2020

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

30A, rue Berthollet

94110 Arcueil

www.jle.com

© 2020, 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.

YEARBOOK SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Édition 2020

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Denis Bard

École des Hautes études en santé publique
Département MeTiS
Rennes

Julien Caudeville

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'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)
Paris

ÉDITORIAL

YearBook 2020

L'année 2019 a été marquante en France du point de vue de la santé environnementale, du fait de la survenue de l'incendie de Notre-Dame de Paris et celui de l'usine Lubrizol.

Le premier a marqué tous les esprits, y compris hors de l'hexagone, de par la portée symbolique de l'événement. Qui ne se souvient pas de l'effondrement de la flèche emblématique ? Or cette flèche était en plomb et cet incendie a été à l'origine de dépôts de poussières de plomb dans un périmètre assez large. Les questions sanitaires liées à l'exposition de la population, via les fumées dans un premier temps, puis via l'ingestion de poussières, notamment par les enfants dans un deuxième temps, ont été au centre de nombreux débats et expertises. Un article de cette édition 2020 du YearBook fait le point sur les effets de l'exposition au plomb.

L'incendie de l'usine Lubrizol, lui, a suscité et continue de susciter de nombreuses interrogations quant à ses conséquences sanitaires. La gestion de cet accident a été fort critiquée tant il est difficile de savoir ce qui a brûlé, quelles sont les substances chimiques auxquelles les personnes ont été exposées, et dans quelle périmètre ? Il fera sans doute l'objet d'une synthèse dans le YearBook de l'année prochaine. Une étude épidémiologique va être lancée au cours de l'été par Santé Publique France pour estimer la façon dont les riverains ont perçu l'événement et évaluer leurs symptômes. Des questionnaires standardisés vont ainsi être envoyés à 4 100 adultes et 1 200 enfants de 122 communes de la région.

Une agitation médiatique et surtout au sein des réseaux sociaux a également vu le jour au cours de l'été 2019 au sujet de la présence de tritium dans l'eau de boisson, avant de retomber suite aux mises au point des organismes de recherche spécialisés dans le domaine des rayonnements ionisants. Un article de cette édition fait justement le point sur les effets de l'ingestion de tritium dans l'eau de boisson et les concentrations habituellement rencontrées dans les eaux.

D'autres articles complètent cette édition, notamment sur l'impact de l'utilisation des écrans sur la santé des enfants, sur l'impact des transports maritimes sur la santé et sur les nouveaux modes de transports urbains.

Enfin, un éclairage utile sur la notion de « One health » nous est présenté dans la rubrique « Concepts ».

Bonne lecture !

Pierre-André Cabanes
Directeur scientifique du YearBook

SOMMAIRE

1.
PATHOLOGIES 1

Allergies 3
Cancers 7
Maladies cardio-vasculaires 21
Maladies neurologiques 29
Troubles métaboliques 37
Troubles de la reproduction et du développement 41

2.
CONTAMINANTS 73

Perturbateurs endocriniens 75
Phytosanitaires 93
Autres produits chimiques 113
Rayonnements ionisants 131
Rayonnements non ionisants - Écrans 145

3.
MILIEU DE VIE 157

Bruit et vibrations 159
Changement climatique 169
Pollution atmosphérique 173
Urbanisme 207

4.
FONDEMENTS SCIENTIFIQUES 229

Mécanisme d'action - Épigénétique et environnement 231
Méthodes 243
Concepts 247

1.
PATHOLOGIES

QUELS FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX PEUVENT CONTRIBUER À L'AUGMENTATION DES ALLERGIES ALIMENTAIRES ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

S'inscrivant dans une tendance évolutive commune à toutes les manifestations allergiques, l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires pose aussi la question de la responsabilité de facteurs environnementaux. Cette revue des données expérimentales et épidémiologiques disponibles pour un certain nombre de facteurs à l'étude fait le point des connaissances.

L'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires (et des cas d'anaphylaxie d'origine alimentaire) en quelques décennies laisse supposer le rôle d'autres facteurs que l'alimentation elle-même. S'ils ne peuvent pas l'induire directement, des déterminants externes pourraient contribuer au développement d'une allergie, en intervenant à une étape quelconque du processus allant de la non acquisition d'une tolérance orale aux allergènes alimentaires jusqu'aux manifestations cliniques.

Les connaissances sont encore parcellaires, mais de récentes études expérimentales et épidémiologiques soutiennent cette hypothèse, les données étant plus ou moins convaincantes selon le facteur de risque supposé d'allergie alimentaire.

ALTÉRATIONS DE LA BARRIÈRE CUTANÉE ET DU MICROBIOTE INTESTINAL

Plusieurs études dans des modèles murins montrent que l'exposition cutanée à des allergènes alimentaires comme l'ovalbumine (principale protéine du blanc d'œuf) ou des protéines d'arachide, est capable d'induire une sensibilisation pouvant entraîner une réaction allergique clinique à l'introduction de l'aliment par voie orale. Cette sensibilisation épicutanée survient d'autant plus facilement que la peau est lésée.

Ces données s'accordent avec l'observation du lien entre la dermatite atopique (DA) du nourrisson et le risque subséquent d'allergie alimentaire (la DA étant souvent considérée comme ouvrant la « marche allergique », suivie d'allergie alimentaire, d'asthme et de rhinite). Dans la cohorte australienne *Healthnuts* (4 453 nourrissons de 11 à 15 mois, allergie objectivée par des tests de provocation orale), 50,8 % des nourrissons ayant eu une DA d'apparition précoce (avant l'âge de 3 mois) et sévère (nécessitant des dermocorticoïdes) étaient allergiques à l'arachide, à l'œuf ou au sésame. Les recherches sur la filaggrine éclairent l'importance de l'intégrité de la fonction barrière cutanée. Une mutation du gène codant cette protéine constitutive de l'épiderme, qui confère à la couche cornée son imperméabilité (capacité à retenir l'eau et à interdire l'entrée d'antigènes et de micro-organismes) est retrouvée dans 15 à 50 % des cas de DA

selon leur sévérité. Mais même en l'absence de manifestation clinique, une filaggrine dysfonctionnelle favorise la sensibilisation épicutanée à l'ovalbumine dans un modèle murin. Sur cette base, une équipe britannique a examiné le rôle modificateur d'une mutation sur l'association entre l'exposition néonatale aux protéines d'arachide présentes dans la poussière domestique (corrélée à la consommation du foyer) et la sensibilisation (*prick-test*) ou l'allergie (cliniquement et/ou biologiquement documentée) à l'âge de 8 et/ou 11 ans dans une sous-population ($n = 623$) de la cohorte MAAS (*Manchester Asthma and Allergic Study*). Après ajustement sur les antécédents de DA et la sensibilisation à l'ovalbumine à l'âge de 3 ans, une relation dose-réponse est mise en évidence chez les enfants porteurs d'une mutation uniquement (les risques de sensibilisation et d'allergie à l'arachide sont respectivement multipliés par plus de 6 et de 3 pour une augmentation d'une unité de l'exposition correspondant à une multiplication par 2,7 de la charge en allergènes de la poussière). L'article présente d'autres données appuyant la relation entre une altération de la barrière cutanée et le risque d'allergie alimentaire. En regard, les auteurs soulèvent le besoin d'études cliniques évaluant l'effet d'un traitement topique de la xérose cutanée (application d'émollients) spécifiquement sur le risque d'allergie alimentaire.



Le rôle du microbiote dans la fonction immunitaire amène à évoquer la participation de facteurs modifiant sa composition dans le développement d'une allergie alimentaire. Quelques travaux expérimentaux soutiennent cette hypothèse, dont une étude identifiant les Clostridia comme la communauté du microbiote murin protectrice vis-à-vis de la sensibilisation aux protéines d'arachide et décrivant le mécanisme de régulation de la perméabilité épithéliale aux antigènes par ces bactéries. Chez l'homme, des preuves indirectes d'une influence de la composition du microbiote sur le risque d'allergie alimentaire sont fournies par quelques travaux, comme une vaste étude cas-témoin européenne (enfants âgés de 5 à 13 ans) reliant la vie à la ferme à une moindre prévalence de la sensibilisation à un mélange d'allergènes alimentaires communs (les manifestations cliniques n'ayant été considérées que pour les allergies cutanées et respiratoires), ou une étude de cohorte norvégienne qui rapporte une multiplication par 4 du risque d'allergie à l'œuf (dûment identifiée) à l'âge de 30 mois chez les enfants de mère allergique nés par césarienne (privés d'une primo-colonisation intestinale par des bactéries de la filière vaginale). Par rapport à une naissance par voie basse, la césarienne n'est toutefois associée qu'à une tendance non significative à l'augmentation de la sensibilisation à des allergènes alimentaires à 18 mois dans la cohorte PARIS (*Pollution and Asthma Risk : an Infant Study*).

TOUR D'HORIZON DES AUTRES FACTEURS ÉTUDIÉS

L'augmentation parallèle des allergies alimentaires et de la part des produits transformés dans notre alimentation pose la question des effets des traitements appliqués à l'aliment sur son allergénicité. Si la chaleur intense peut être bénéfique pour certains comme les œufs et le lait de vache, mieux tolérés dans une pâte cuite, dans d'autres cas la cuisson augmente l'allergénicité de l'aliment ou conduit à la formation de néo-allergènes. La plus grande prévalence de l'allergie à l'arachide dans les pays occidentaux par rapport aux pays asiatiques serait ainsi liée au fait qu'elle est surtout consommée grillée dans les premiers (le rôtissage entraînant la formation de néo-composés) et bouillie dans les seconds (l'ébullition dénaturant les protéines et favorisant leur transfert dans l'eau). Paradoxalement, l'allergénicité des noisettes grillées est moindre. Le résultat des procédés de transformation semble varier selon la composition de l'aliment en protéines allergisantes et leur stabilité.

La découverte d'effets immunomodulateurs de la vitamine D a motivé des études dans le champ des maladies auto-immunes et allergiques, mais peu d'arguments étayent son intérêt pour la prévention des allergies alimentaires. La relation entre le déficit vitaminique et l'allergie a été indirectement appréhendée dans des études ayant utilisé la saison de naissance ou la latitude comme indicateur du déficit et l'usage d'auto-injecteurs d'adrénaline (traitement d'urgence du choc anaphylactique) comme marqueur d'allergie. Une association (indépendante de la DA) entre le déficit en vitamine D (taux sérique ≤ 50 nmol/L) et le risque d'allergie (arachide et/ou œuf) à l'âge d'1 an est toutefois rapportée dans la cohorte *Healthnuts*. D'autres travaux sont discordants

et certains auteurs décrivent une relation en « U », à la fois un déficit et un excès de vitamine D augmentant le risque d'allergie.

Quelques études ont examiné le rôle de l'exposition à des produits chimiques (phtalates et bisphénol A) mais elles étaient focalisées sur la DA. Une association entre la concentration urinaire maternelle de monobenzylphtalate (MBzP) et le risque d'allergie alimentaire durant les deux premières années de vie a toutefois été mise en évidence dans une petite population (n = 147) d'une cohorte de naissances polonaise. Dans la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2005-2006, données disponibles pour 860 enfants d'au moins 6 ans), les taux urinaires du triclosan ont été associés à la sensibilisation à des allergènes alimentaires (taux d'IgE spécifiques pour quatre aliments) avec un effet modificateur du sexe. L'exposition au triclosan est également associée à la sensibilisation à des aéroallergènes, comme pour deux parabènes, alors qu'aucun effet du bisphénol A ou de la benzophénone-3 n'est observé. Le triclosan et les parabènes se distinguant par leurs propriétés antimicrobiennes, les auteurs retiennent l'hypothèse d'une action sur le microbiote plutôt que d'un effet perturbateur endocrinien.

La même hypothèse peut expliquer l'association entre la consommation précoce d'antibiotiques et le risque d'allergie alimentaire rapportée dans quelques études, moins souvent que pour le risque de DA. En revanche, les rares travaux sur l'effet d'un traitement inhibiteur de la pompe à proton sont contradictoires, et dans l'étude *Healthnuts*, les 109 nourrissons ayant reçu la première dose du vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche avec un décalage d'un mois par rapport au calendrier vaccinal ont un risque de sensibilisation ou d'allergie alimentaire équivalent à celui du groupe vacciné plus tôt, bien que la prévalence du DA soit moindre.

Même si la quantité (et bien souvent la qualité) des études existantes est limitée, et qu'elles sont généralement peu comparables, cette littérature incite à poursuivre de façon plus rigoureuse l'examen des déterminants environnementaux du risque d'allergie alimentaire.

COMMENTAIRES

Dans les pays industrialisés, la transition épidémiologique – c'est-à-dire le passage des famines et des maladies infectieuses aux maladies chroniques ou dégénératives, graves ou bénignes (maladies cardio-vasculaires, cancers, maladies neurodégénératives, allergies, perturbations endocriniennes, etc.) comme cause principale de mortalité ou de morbidité – a donné lieu à un profond mouvement social de « sanitarisation » de l'alimentation mais aussi de l'environnement.

Dans ce contexte, s'est répandue l'opinion selon laquelle l'évolution des styles de vie dans ces pays a pu conduire, en l'absence de stimuli infectieux, à des perturbations immunitaires (en anglais : *immune dysregulation*), qui se manifestent par des sensibilisations allergiques ou par des allergies cliniques (alimentaires, cutanées ou respiratoires). Cette hypothèse est maintenant confortée scientifiquement par les résultats d'études épidémiologiques récentes qui comparent les incidences des allergies entre populations isolées et ethniquement proches (donc supposées analogues pour leurs prédispositions génétiques et leur acculturation), mais vivant dans des conditions socio-économiques différentes. Ces études sont citées dans la synthèse bibliographique présentée ici : Ring *et al.* (1999), Liu (2015), Haahtela *et al.* (2015) et Ruokalainen *et al.* (2017).

Cette revue de la littérature est remarquable pour sa concision et sa clarté. Elle fait l'inventaire des études établissant l'incidence de facteurs environnementaux sur un risque particulier que l'alimentation quotidienne fait courir pour la santé : l'allergie alimentaire. Elle traite plus précisément des effets perturbateurs de différents facteurs non alimentaires, qui n'interrompent pas directement le développement de la tolérance orale à un allergène alimentaire donné mais qui peuvent promouvoir indirectement son dévoiement vers l'allergie clinique. Elle montre que les études animales ou épidémiologiques se multiplient mais présentent encore souvent des faiblesses méthodologiques. Par ailleurs, l'effet de santé considéré est plus souvent la sensibilisation allergique que l'allergie cliniquement avérée. Elle insiste donc sur le besoin de combler les lacunes de connaissance actuelles et de progresser ainsi dans l'élucidation des causes des allergies alimentaires et leur remédiation.

Les auteurs recommandent notamment de réaliser des études épidémiologiques d'intervention construites suivant un plan rigoureux, à grande échelle, randomisé, avec contrôle par placebo, qui ciblent certains déterminants environnementaux spécifiques du mode de vie et examinent comme effet de santé l'allergie alimentaire rigoureusement définie. Ces études sont coûteuses. Si

ce type de projet de recherche réussit à rencontrer l'intérêt des décideurs politiques de santé publique (réglementer pour manger sain et vivre dans un environnement sain) et celui de l'industrie agro-alimentaire, les financements nécessaires peuvent être obtenus.

La dispute publique scientifique et citoyenne sur les perturbateurs immunitaires de l'alimentation et de l'environnement et leurs éventuelles interactions n'a pas encore eu lieu, dans le climat actuel de mollesse pour les allégations de santé des aliments et de discours catastrophistes, fluctuants et souvent contradictoires sur les risques sanitaires environnementaux. Mais elle pourrait naître à l'occasion d'une alerte ou d'un événement de grande ampleur. Gageons que l'avancée des connaissances qui résulterait du développement d'une recherche bien adaptée, permettrait un débat public moins confus et plus fécond que celui sur les perturbateurs endocriniens. Il serait alors utilisable pour fonder sereinement une politique de prévention efficace en passant par l'évaluation scientifique des risques d'allergie et la conception concertée de scenarii de gestion de risque, qui restent à faire.

Jean Lesne

Publication analysée : Yu JE[1], Mallapaty A, Miller RL. It's not just the food you eat: environmental factors in the development of food allergies. *Environ Res* 2018 ; 165 : 118-24.

doi : 10.1016/j.envres.2018.03.028

[1] Division of Allergy, Immunology, Rheumatology, Department of Pediatrics, PH8E-101, Columbia University Medical Center, New York, États-Unis.

INCIDENCE DU CANCER EN FRANCE

Julien Carretier

Docteur en Santé Publique,
Centre Léon Bérard,
Département Prévention
Cancer Environnement ;
EA 7425 HESPER, Université
Claude Bernard Lyon 1, Lyon.

Les projections d'incidence[1] réalisées pour chaque type de cancer en France sont synthétisées au sein d'un rapport de Santé publique France, élaboré en partenariat avec l'Institut national du cancer (INCa), le réseau FRANCIM des registres des cancers et le service de biostatistique-bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL). Il en ressort que le nombre de nouveaux cas de cancer pour l'année 2018 en France métropolitaine est estimé à 382 000 [1], 54 % chez l'homme (204 600 cas), et 46 % chez la femme, (177 400 cas). Les taux d'incidence (standardisés monde) sont estimés à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes. L'âge médian au diagnostic de cancer était de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme en 2015.

Le cancer féminin le plus fréquent demeure le cancer du sein (58 459 cas estimés en 2018), devant le cancer colorectal (20 120 cas) et le cancer du poumon (15 132 cas). Chez l'homme, le cancer le plus fréquent est le cancer de la prostate (50 430 nouveaux cas estimés en 2015), devant le cancer du poumon (31 231 cas estimés en 2018) et le cancer colorectal (23 216 cas estimés en 2018).[1]

Les projections de mortalité réalisées, pour chaque type de cancer, permettent d'estimer à 157 400 décès liés au cancer en 2018 : 57 % chez l'homme, soit 89 600 décès et 43 % chez la femme, soit 67 800 décès (contre 84 041 hommes et 66 000 femmes en 2017). Les taux de mortalité (standardisés monde) estimés sont de 123,8 pour 100 000 hommes et 72,2 pour 100 000 femmes. L'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme en 2015. En termes de mortalité, le cancer du poumon se situe au premier rang chez l'homme (22 761 décès en 2018), devant le cancer colorectal (9 209 décès) et le cancer de la prostate (8 115 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer (12 146 décès), devant le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer colorectal (7 908 décès).

La survie nette à 5 ans des patients adultes diagnostiqués, entre 2005 et 2010, varie considérablement selon la localisation cancéreuse, de 4 à 98 % selon le type de cancer : chez l'homme, elle varie de 4 % pour le mésothéliome pleural à 96 % pour le testicule, et chez la femme de 7 % pour le pancréas à 98 % pour la thyroïde.

1 Nombre de nouveaux cas

Les cancers de mauvais pronostic à 5 ans (survie à 5 ans inférieure à 33 %) représentent 31 % des cancers chez l'homme et 17 % chez la femme. Les cancers de bon pronostic à 5 ans (survie à 5 ans supérieure ou égale à 66 %) représentent 57 % des cancers chez la femme et seulement 44 % chez l'homme. Sur la période 1989-2010, on observe une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans pour la majorité des cancers. Mais certains cancers restent de mauvais pronostic, notamment les cancers liés au tabac et/ou à l'alcool (poumon, œsophage, tête et cou...).

Chez les enfants et les adolescents, le cancer touche chaque année, en moyenne, 2 200 nouvelles personnes : 1 750 chez les moins de 15 ans et 450 chez les adolescents de 15 à 19 ans en 2015. La survie à 5 ans des enfants et adolescents atteints de ces cancers s'est améliorée de manière très significative ces dernières décennies et dépasse aujourd'hui 80 %.

Chez les moins de 15 ans, les principales localisations cancéreuses sont les leucémies (29 % des cas, dont 80 % de leucémies aiguës lymphoblastiques), les tumeurs du système nerveux central (24 %) et les lymphomes (11 %).

Chez les 15-19 ans, les principales localisations sont les lymphomes (27 % des cas, dont 85 % de maladies de Hodgkin), les tumeurs du système nerveux central (17 %) et les leucémies (16 % dont 53 % de leucémies aiguës lymphoblastiques).

Chez les moins de 15 ans, le nombre de décès par cancers est en baisse, passant de 360 en 1999 à 250 en 2012. Les cancers représentent moins de 1 % des décès entre 0 et 1 an et 20 % entre 1 et 14 ans. Chez les 15-19 ans, 117 décès par cancer ont été observés en France en 2009. Les leucémies et les tumeurs du système nerveux central représentent 45 % des décès.

En 2018, le nombre de personnes de 15 ans et plus vivantes et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3,8 millions. Leur risque de second cancer primitif est augmenté, en moyenne, de 36 % par rapport au risque de cancer de la population générale.

L'INCa, en partenariat avec les principaux régimes d'assurance maladie, (CNAM, MSA) et avec l'Inserm, a actualisé une enquête nationale menée en 2012 puis en 2014 et portant sur 4 349 personnes dont le cancer avait été diagnostiqué cinq ans auparavant [2]. Cette étude VICAN 5 dresse un panorama de la vie après un cancer, sur le plan médical, psychologique, social et professionnel. VICAN 5 a porté sur 4 179 personnes, parmi lesquelles 2 009 individus ayant déjà participé à l'enquête VICAN 2 (2014) et auxquels s'ajoute un échantillon complémentaire de 2 165 personnes. Parmi les résultats mis en évidence, il en est notamment ressorti que 63,5 % des personnes souffrent de séquelles dues au cancer ou aux traitements et que, parmi les personnes en emploi au moment de leur diagnostic, 20 % ne travaillent plus cinq ans après.

Cancers attribuables à des facteurs de risque liés au mode de vie ou l'environnement

Une étude récente du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) s'est intéressée à l'estimation de la part et du nombre de nouveaux cas de cancers attribuables à des facteurs de risque liés au mode de vie (tabac, alcool, alimentation, inactivité physique) ou l'environnement (expositions professionnelles, rayonnement UV, substances chimiques) en France métropolitaine en 2015 [3].

Une fraction attribuable a été estimée pour chaque localisation de cancer associée à 13 facteurs de risque. Cette fraction attribuable correspond à la part des cancers qui pourrait être évitée si l'exposition de la population à ces facteurs de risque était optimale. C'est-à-dire si l'ensemble de la population était exposé au niveau d'exposition correspondant au risque de cancer le plus faible. Les 13

facteurs de risque retenus étaient : le tabagisme (dont le tabagisme passif), la consommation de boissons alcoolisées, l'alimentation, le surpoids et l'obésité, l'activité physique insuffisante, l'utilisation d'hormones exogènes, l'allaitement (durée sous-optimale), les infections, les radiations ionisantes, la pollution atmosphérique, le rayonnement UV, les expositions professionnelles, et l'exposition aux substances chimiques en population générale (arsenic dans l'eau de boisson et benzène dans l'air intérieur). Il s'agit de facteurs de risques modifiables, classés cancérogènes certains (groupe 1 du CIRC) ou probables (groupe 2A), ou pour les facteurs nutritionnels qui présentent un niveau de preuve convaincant ou probable d'après les données du World Cancer Research Funds/American Institute for Cancer Research.

Parmi les 342 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les adultes en France en 2015 (année de référence pour cette étude), 142 000 seraient attribuables aux 13 facteurs de risque étudiés, soit 41 % de tous les nouveaux cas de cancer. Le tabac est responsable du plus grand nombre de cas (20 %), avec plus de 68 000 nouveaux cas attribuables au tabagisme, toutes localisations cancéreuses confondues. Ensuite, l'alcool, l'alimentation, le surpoids et l'obésité, sont responsables respectivement de 8 %, 5,4 % et 5,4 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer.

Chez les hommes, les causes majeures sont le tabac, l'alcool, l'alimentation et les expositions professionnelles responsables respectivement de 29 %, 8,5 %, 5,7 % et 5,7 % des nouveaux cas.

Chez les femmes, les causes majeures sont le tabac, l'alcool, le surpoids et l'obésité responsables respectivement de 9,3 %, 7,5 %, 6,8 % des nouveaux cas.

Ces résultats, pour la première fois disponibles en France, peuvent être utilisés pour cibler les futures priorités de prévention du cancer, enjeu majeur de santé publique.

Références

[1] Institut National du Cancer (INCa), Rapport - Volume 1 - Tumeurs solides - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 ; juillet 2019.

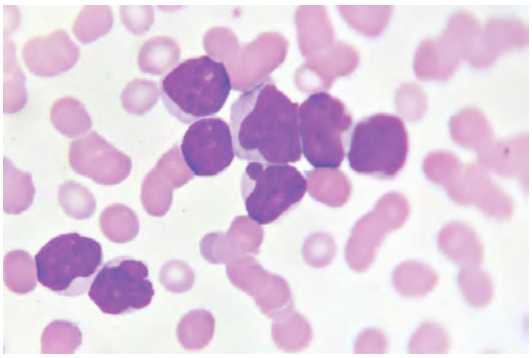
[2] Institut National du Cancer (INCa), Rapport - La vie cinq ans après un diagnostic de cancer ; juin 2018.

[3] Marant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, *et al*. Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015. *Bull Epidémiol Hebd* 2018 ; 21 : 432-42. http://invs.santepublique-france.fr/beh/2018/21/2018_21_1.html

EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU CHAMP MAGNÉTIQUE ET HÉMOPATHIES MALIGNES DANS LA POPULATION SUISSE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

S'ajoutant à une littérature déjà bien étoffée, cette analyse dans la Cohorte nationale suisse n'apporte toujours pas de preuve convaincante d'un lien entre l'exposition professionnelle au champ magnétique d'extrêmement basse fréquence et le risque de cancer hématologique.



Depuis les années 1980, de nombreuses études ont examiné l'effet de l'exposition professionnelle à un champ magnétique d'extrêmement basse fréquence (CM-EBF) sur le risque de cancer hématologique sans qu'une conclusion claire puisse en être tirée. L'impression générale, dégagée des travaux qui se sont efforcés de démembrer le groupe hétérogène de ces maladies, est que le risque, s'il existe, est faible et restreint à quelques sous-types d'hémopathies malignes. Ainsi, dans une méta-analyse publiée en 2008, l'association statistique (dont la réalité n'est pas soutenue par une tendance exposition-réponse) est plus forte avec les leucémies de type lymphoïde (leucémie aiguë lymphoblastique [LAL] et leucémie lymphoïde chronique [LLC]) que myéloïde (leucémie aiguë myéloïde [LAM] et leucémie myéloïde chronique [LMC]). Trois importantes études de cohortes publiées postérieurement rapportent des résultats contradictoires : l'exposition professionnelle au CM-EBF apparaît augmenter le risque de LAL (mais pas des trois autres formes de leucémie) dans une population britannique de travailleurs de l'électricité, alors qu'elle est associée au risque de LAM uniquement dans la population générale néerlandaise, ce qui n'est pas observé dans la vaste *Nordic Occupational Cancer Cohort* incluant tous les cas de LAM diagnostiqués entre 1961 et 2005 en Finlande, Norvège, Suède et Islande. Le même manque de cohérence ressort d'études réalisées aux Pays-Bas, en Australie, aux États-Unis et au Canada en ce qui concerne les lymphomes.

INVESTIGATION EN SUISSE

Les auteurs ont exploité la base de données longitudinales de la Cohorte nationale suisse (CNS) reliant les informations collectées au cours des recensements de 1990 et 2000 aux registres de la population pour examiner le lien entre l'exposition professionnelle au CM-EBF et la mortalité par cancer hématologique, en référence aux causes mentionnées (à un niveau quelconque) sur les certificats de décès, codées selon la classification internationale des maladies (CIM version

8 jusqu'en 1994, puis version 10 introduisant deux sous-types de lymphomes à cellules B [macroglobulinémie de Waldentröm et lymphome diffus à grandes cellules B] pour lesquels la période d'observation a été moins longue). L'exposition a été estimée à partir de l'intitulé du poste et de la formation professionnelle atteinte déclarés lors des recensements, codés selon la classification internationale type des professions de 1988 (ISCO88), en utilisant une matrice emploi-exposition précédemment développée à cet effet (trois catégories d'exposition : faible [valeur médiane du champ magnétique = 0,11 µT], modérée [0,19 µT] et élevée [0,52 µT]).

La période 1990-2008 a été considérée pour l'analyse principale, focalisée sur la population professionnellement active (3 147 000 sujets âgés d'au moins 30 ans à la date du recensement de 1990 [la qualité de la base de données étant moins bonne pour les plus jeunes], n'ayant pas atteint l'âge de la retraite [62 ans pour les femmes et 65 pour les hommes] et ne recevant pas de pension d'invalidité), prenant en compte la première exposition rapportée, et stratifiée selon le sexe (les femmes étant sous-représentées dans les métiers exposant le plus à un CM-EBF). Les covariables contrôlées étaient l'âge, la nationalité, le niveau d'études, la langue régionale et le statut marital. L'effet potentiellement confondant d'autres expositions professionnelles (au risque de choc électrique, aux solvants, aux pesticides et aux métaux) a été examiné.

Les sujets sans activité professionnelle ou demandeurs d'emploi ont été inclus dans la catégorie « faible exposition » pour une analyse de sensibilité. Des analyses secondaires ont été réalisées, en traitant séparément chaque recensement (période d'observation 1990-2000 pour le premier et 2000-2008 pour le second), ou en combinant les données d'exposition dans une sous-population d'1 010 000 personnes actives à la fois en 1990 et en 2000.

ASSOCIATION ISOLÉE AVEC LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

L'étude n'identifie pas d'influence de l'exposition sur la mortalité par cancer hématologique en général (7 248 décès enregistrés sur la période 1990-2008). Aucune association significative n'émerge avec les différentes hémopathies du tissu lymphoïde (incluant les LAL et LLC, les lymphomes à cellules B, de Hodgkin et non hodgkiniens, ainsi que le myélome multiple). Dans le groupe des hémopathies myéloïdes et dans la population masculine, l'analyse principale montre une augmentation du risque de leucémie pour une exposition élevée (*hazard ratio* [HR] par rapport au niveau faible = 1,31 [IC_{95} : 1,02-1,67]), sans tendance exposition-réponse (HR = 0,99 [0,86-1,14] au niveau modéré).

Cette association apparaît principalement portée par une augmentation non significative du risque de LAM (HR = 1,26 [0,93-1,70] au niveau élevé), ce que suggère également l'analyse dans la sous-population avec deux déterminations successives du niveau d'exposition. Ainsi, chez les hommes classés à chaque fois dans la catégorie d'exposition élevée (par rapport à une exposition toujours faible), le HR de leucémie myéloïde est égal à 1,51 (0,66-3,46) et celui de LAM est égal à 1,85 (0,80-4,24), estimation calculée sur la base de six cas fortement exposés seulement. En intégrant une exposition importante durant la période de formation professionnelle (ce qui réduit à cinq le nombre de cas fortement exposés), le HR de LAM s'élève à 2,75 (1,11-6,83).

Par manque d'information disponible, des facteurs liés au mode de vie n'ont pas pu être pris en compte. Or leur influence sur les résultats est potentiellement importante comme l'indique l'association observée entre l'exposition au CM-EBF et la mortalité par cancer du poumon, qui avait été prise comme témoin négatif par les auteurs (dans la population totale, HR = 1,11 [1,07-1,14] pour un niveau d'exposition modéré, puis 1,21 [1,14-1,29] au niveau élevé).

Publication analysée : Huss A[1], Spoerri A, Egger M, Kromhout H, Vermeulen R, for the Swiss National Cohort. Occupational extremely low frequency magnetic fields (ELF-MF) exposure and hematolymphopoietic cancers–Swiss National Cohort analysis and updated meta-analysis. *Environ Res* 2018 ; 164 : 467-74.

doi : 10.1016/j.envres.2018.03.022

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

EXPOSITION RÉSIDENTIELLE AU RADON ET CANCER DU POUMON CHEZ LES NON-FUMEURS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Participant à combler le manque d'études spécifiques aux non-fumeurs, cette analyse poolée des données de plusieurs investigations récentes dans des zones à potentiel radon élevé du nord-ouest de l'Espagne met clairement en évidence l'augmentation du risque de cancer du poumon associée à l'exposition.

Entre 15 et 25 % des cas de cancer du poumon sont observés chez des personnes n'ayant jamais fumé. Divers facteurs de risque ont été proposés pour ce cancer considéré par certains comme une entité distincte de celui du fumeur, dont l'exposition à la fumée de tabac environnementale, des facteurs professionnels et d'autres liés au mode de vie. L'implication de l'exposition résidentielle au radon (cancérogène avéré) fait l'objet de plus de certitude, mais la relation est encore mal caractérisée.

Au rang des rares investigations (de type cas-témoins), dans des populations de non-fumeurs exclusivement, figurent une étude allemande qui rapporte une augmentation du risque de cancer du poumon uniquement chez les hommes (58 cas et 803 témoins : *odds ratio* [OR] dans la dernière catégorie d'exposition [activité volumique ≥ 140 Bq/m^3] par rapport à la première [< 50 Bq/m^3] égal à 2 [IC_{95} : 0,7-5,8]) et une analyse poolée des données de cinq études suédoises (436 cas et 1 649 témoins des deux sexes) dont le résultat frôle la signification statistique (OR [≥ 140 *versus* < 50 Bq/m^3] = 1,44 [1-2,1]). Une troisième étude, menée par l'équipe espagnole signataire de cet article en Galice – région au sol granitique – a obtenu des résultats plus nets avec une exposition de référence ≤ 100 Bq/m^3 dans une population de 192 cas et 329 témoins : OR = 2,42 (1,45-4,06) pour une activité ≥ 200 Bq/m^3. Ses données ont été combinées à celles d'autres travaux du groupe réalisés entre 2002 et 2017 suivant une méthodologie commune dans des secteurs à potentiel radon élevé (communautés de Galice, Asturies, Madrid et Castille et Leon), ce qui a porté à 1 415 sujets l'échantillon disponible.

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Les participants (523 cas et 892 témoins) avaient été recrutés à l'hôpital. Tous étaient des non-fumeurs (consommation maximale admise : 100 cigarettes sur la vie entière ou moins d'une cigarette par jour sur une période d'au plus six mois) âgés d'au moins 30 ans, sans antécédent de cancer et occupant leur domicile actuel depuis au moins un an. Les cas de cancer primitif du poumon avaient été confirmés par une biopsie ayant précisé leur type histologique (adénocarcinome majoritaire [73,9 %] devant les carcinomes épidermoïde [9,6 %] et à petites cellules [7,1 %]). Les témoins avaient été sélectionnés parmi les patients de chirurgie simple (lipome, hernie inguinale, canal carpien, etc.). Diverses informations avaient été

recueillies par un questionnaire standardisé, dont l'exposition à la fumée de tabac environnementale (définie par une vie commune avec un ou plusieurs fumeurs pendant au moins 20 ans) qui a été prise en compte pour l'ajustement, ainsi que l'âge (valeurs médianes : 71 ans pour les cas et 65 ans pour les témoins) et le sexe (79,2 % de femmes parmi les cas et 53 % parmi les témoins). Les niveaux d'études étaient équivalents, comme la durée de résidence dans le logement actuel (médiane : 30 ans dans les deux groupes).



Les participants ont été munis d'un dosimètre (dispositif de type alpha-track) à placer dans leur habitation (en général la chambre principale) selon des instructions précises (de hauteur et de distance des murs, ouvertures, appareils électriques, etc.) pour une période de mesure d'au moins trois mois, au terme de laquelle ils devaient envoyer leur détecteur dans le laboratoire d'analyse de Saint-Jacques de Compostelle. La saison de mesure a été prise en compte (en raison d'une possible fluctuation saisonnière des concentrations dans l'air intérieur) et l'exposition a pu être déterminée pour 489 cas (93,5 %) et 751 témoins (84,2 %). Quatre groupes ont été constitués : ≤ 100 Bq/m³ (limite recommandée par l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), 101 à moins de 148 Bq/m³ (seuil d'action de l'Agence de protection de l'environnement états-unienne [US-EPA]), 148-199 Bq/m³ et ≥ 200 Bq/m³. Respectivement 39 % des cas et 26 % des témoins étaient classés dans cette dernière catégorie.

ÉCLAIRAGE FOURNI PAR L'ÉTUDE

L'excès de risque de cancer du poumon associé à une exposition atteignant ou dépassant 200 Bq/m³ est manifeste (OR = 1,73 [1,27-2,35]), particulièrement chez les hommes (OR = 2,43 [1,40-4,24] *versus* 1,44 [1-2,09] chez les femmes). L'analyse restreinte aux résidents les plus stables (même logement depuis au moins 30 ans) aboutit à une estimation proche de celle produite dans la population totale (OR [≥ 200 *versus* ≤ 100 Bq/m³] = 1,76 [1,15-2,67]). Dans les catégories intermédiaires, le radon résidentiel tend à augmenter le risque de cancer du poumon (OR = 1,14 [0,80-1,64] pour un niveau d'exposition compris entre 101 et 147 Bq/m³, puis OR = 1,25 [0,85-1,85] dans la fourchette 148-199 Bq/m³). L'absence de résultat significatif en dessous du seuil de 200 Bq/m³ est compatible avec l'hypothèse d'une exposition nécessaire à l'induction d'un cancer plus forte chez le non-fumeur que chez le fumeur où le radon interagit avec le tabac. Cette hypothèse expliquerait la difficulté à détecter un effet du radon résidentiel sur le risque de cancer du poumon du non-fumeur dans des territoires où les émissions sont faibles.

Par la taille de sa population, ce travail se place en seconde position derrière une publication datant de 2005, fondée sur les données de 13 études cas-témoins européennes cumulant plus de 7 000 cas de cancer du poumon dont 884 chez des sujets n'ayant jamais fumé. Une relation dose-réponse linéaire (augmentation de 10,6 % du risque par incrément de 100 Bq/m³) était décrite dans ce sous-groupe. La stratification selon le type histologique de la tumeur indiquait un excès de risque élevé pour le carcinome à petites cellules et insignifiant pour l'adénocarcinome. Une telle différence n'est pas observée dans la présente étude où l'exposition au radon apparaît augmenter le risque de tout type de tumeur, y compris l'adénocarcinome actuellement prédominant (OR [≥ 200 *versus* ≤ 100 Bq/m³] = 1,52 [1,14-2,02]).

Publication analysée : Lorenzo-Gonzalez M[1], Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, *et al*. Lung cancer and residential radon in never-smokers: a pooling study in the Northwest of Spain. *Environ Res* 2019 ; 172 : 713-8.

doi : 10.1016/j.envres.2019.03.011

[1] Service of Preventive Medicine, University Hospital Complex of Ourense, Espagne.

CANCER DE LA THYROÏDE : QUE SAIT-ON DU RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT CHIMIQUE ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Divers contaminants ubiquitaires de notre environnement qui interfèrent avec la fonction thyroïdienne pourraient promouvoir le développement d'un cancer au sein du tissu glandulaire. Mais comme l'indique cette revue des études chez l'homme, les données sont généralement insuffisantes pour sortir du domaine des hypothèses.

L'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde observée dans de nombreux pays depuis la fin des années 1970 pose inévitablement la question du rôle de la pollution, l'évolution des pratiques médicales (en particulier l'intensification du dépistage par échographie et cytoponction de carcinomes papillaires de très petite taille) ne paraissant pas pouvoir, à elle seule, expliquer cette tendance.

Les études expérimentales indiquent que de nombreux composés chimiques présents de manière diffuse dans l'environnement (air, eau, sol) et contaminant fréquemment la chaîne alimentaire interfèrent avec la fonction thyroïdienne, en agissant directement sur la glande (altérant la synthèse et la sécrétion d'hormones) ou sur des cibles périphériques (par exemple en entravant le transport plasmatique des hormones, leur liaison aux récepteurs cellulaires ou en accélérant leur catabolisme). Pour maintenir l'homéostasie thyroïdienne, l'activité de la glande est stimulée, ce mécanisme de régulation sollicité de manière soutenue conduisant à des remaniements tissulaires (hyperplasie diffuse ou nodulaire) favorisant la tumérogenèse.

L'épidémiologie indique que les pathologies thyroïdiennes bénignes (goître, nodules, adénomes) sont associées à un risque accru de cancer. Mais soutient-elle un rôle de l'exposition à des perturbateurs endocriniens dans ce processus ?

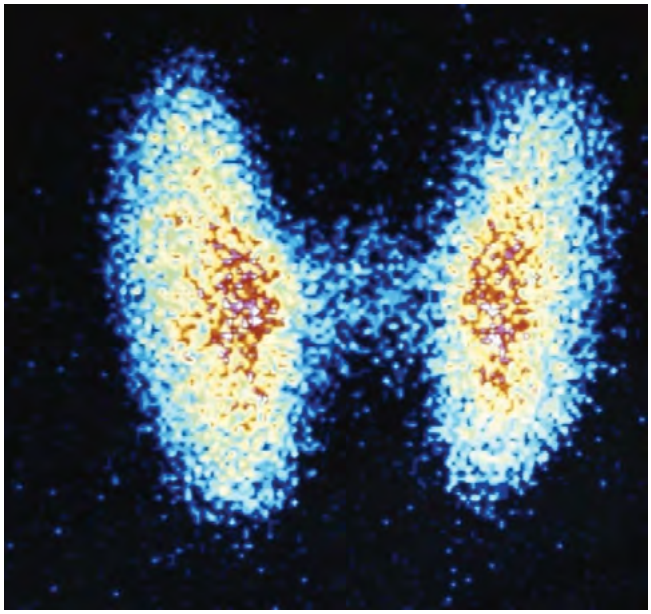
Les auteurs de cet article ont recherché dans la littérature publiée entre 2009 et 2019 (*via* PubMed, Web of Science et Scopus) des études (cas-témoins, transversales ou de cohortes) et articles de synthèse (revues, méta-analyses) fournissant des informations pour diverses substances auxquelles la population est régulièrement exposée (pesticides, phtalates, bisphénol A, polychlorobiphényles [PCB], composés perfluorés, retardateurs de flamme bromés, etc.). Ce balayage de la littérature met en évidence d'importantes lacunes de connaissance à différents niveaux.

DE LA BIOLOGIE À LA CLINIQUE

Pour bon nombre de contaminants, l'effet sur l'homéostasie thyroïdienne d'une faible exposition (dans la fourchette des concentrations environnementales) n'est pas établi. La raison peut être l'absence ou l'insuffisance des données (cas du bisphénol A dont les effets perturbateurs thyroïdiens chez l'homme sont méconnus alors que l'expérimentation animale suggère qu'il s'agit d'un facteur de risque de cancer de la thyroïde) ou l'incohérence des résultats de multiples

études. L'association entre l'exposition environnementale aux PCB et les taux plasmatiques de thyroxine (T4) et de thyréostimuline (TSH) a ainsi fait l'objet de nombreuses investigations, mais la relation dose-réponse n'est toujours pas claire. Bien que la contamination de sources d'eau de boisson par du perchlorate (qui inhibe la captation des ions iodures par la thyroïde) soit problématique aux États-Unis, les études peinent à déterminer la limite inférieure de concentration induisant des effets antithyroïdiens.

Des études spécifiques sur le cancer manquent souvent pour des substances dont le lien avec les maladies de la thyroïde en général a pu être établi. C'est le cas par exemple des perfluorés dont les concentrations sériques (dernier quartile des concentrations d'acide perfluorooctanoïque [PFOA] pour les femmes et de sulfonate de perfluorooctane [PFOS] pour les hommes) sont associées à la prévalence (auto-rapportée) d'un traitement pour l'hyper- ou l'hypothyroïdie dans la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Quand la relation avec le cancer de la thyroïde a été examinée, les informations relatives à une famille chimique sont généralement sporadiques. Ainsi, quelques pesticides seulement ont été considérés (alachlor, atrazine, chlorpyriphos, glyphosate, imazéthapyr et métolachlor) et la couverture est très partielle dans la classe des métaux (seuls les effets de l'exposition au cadmium et, dans une moindre mesure, au plomb ont fait l'objet d'études). Dans d'autres cas, comme celui des polybromodiphényléthers (PBDE) ou de



la pollution atmosphérique, la relation avec le cancer de la thyroïde a été examinée dans de rares études qui n'étaient pas spécifiques de ce cancer, mais élargies à d'autres localisations (prostate, poumon, colon, ovaire, rein, vessie). Les auteurs notent enfin le manque d'explorations dans des régions volcaniques où un taux d'incidence élevé du cancer de la thyroïde a été rapporté, qui constituent des terrains propices à l'étude du mécanisme de cancérogenèse (pour lequel les connaissances sont encore très fragmentaires) et de plusieurs facteurs de risque potentiels (émissions de métaux lourds et autres rejets atmosphériques).

UN DIFFICILE MAIS NÉCESSAIRE EFFORT DE RECHERCHE

De multiples facteurs contribuent certainement au développement d'un cancer de la thyroïde. L'implication de l'environnement chimique s'avère particulièrement difficile à cerner : les substances auxquelles le fonctionnement thyroïdien apparaît sensible sont nombreuses et les variations physiologiques et interindividuelles des taux circulants d'hormones compliquent la caractérisation de leurs effets. La piste de la filiation entre l'exposition à des perturbateurs thyroïdiens et le développement d'un cancer mérite pourtant un effort de recherche, considérant la sensibilité de la thyroïde durant les premières phases du développement de l'individu et le concept d'origine développementale des maladies. Des études d'exposition chronique ou subchronique à long terme à un mélange de substances seraient nécessaires. Seule l'acquisition de connaissances suffisamment solides peut permettre d'asseoir une véritable stratégie de prévention du cancer de la thyroïde.

Publication analysée : **Fiore M[1], Olivieri Conti G, Caltabiano R, *et al*. Role of emerging environmental risks factors in thyroid cancer: a brief review. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16 : 1185.**

doi : 10.3390/ijerph16071185

[1] Environmental and Food Hygiene Laboratories (LIAA), Department of Medical Sciences, Surgical and Advanced Technologies « G.F. Ingrassia », University of Catania, Catane, Italie.

POLLUTION LIÉE AU TRAFIC ET LEUCÉMIE INFANTILE : REVUE ACTUALISÉE DE LA LITTÉRATURE ET NOUVELLES MÉTA-ANALYSES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

L'hypothèse d'un rôle de l'exposition aux polluants du trafic dans la survenue de cas de leucémie infantile est renforcée par cette revue de la littérature récente. Les différentes méta-analyses pratiquées pointent en particulier les émissions de benzène.

Cinq revues systématiques des études sur le lien entre la pollution atmosphérique – principalement générée par le trafic routier – et la leucémie aiguë de l'enfant ont été publiées entre 2014 et 2016. Quatre ont conclu à une possible association, mais ces travaux ont inclus des études anciennes souffrant de faiblesses méthodologiques, se réfèrent essentiellement à la métrique d'exposition « densité du trafic », et aucun ne décrit l'allure de la relation.

Intégrant neuf études récentes (publiées entre 2015 et 2018), cette nouvelle revue de la littérature se veut plus informative. L'association entre la pollution et la leucémie a été examinée de différentes manières : sur la base de l'importance du trafic de proximité ou des niveaux de concentration de polluants particuliers (dioxyde d'azote [NO_2], particules [$PM_{2,5}$, PM_{10}], benzène et 1,3-butadiène [classés dans le groupe 1 des agents cancérogènes par le Centre international de recherche sur le cancer – CIRC]), et sur la base d'analyses « plus forte *versus* plus faible exposition », ainsi que d'analyses « dose-réponse » à chaque fois que possible.

PUBLICATIONS INCLUSES

Trois études de cohortes et 26 études cas-témoins (rassemblant plus de 13 000 cas de leucémie) ont été sélectionnées à partir d'une recherche dans trois bases de données (PubMed, Web of Science et Embase) sans restriction de langage, arrêtée au 20 mars 2019 (515 publications identifiées dont 66 potentiellement éligibles). La qualité de ces articles a été évaluée indépendamment par deux des auteurs sur l'échelle de Newcastle-Ottawa, et jugée excellente (score maximal) pour 16 d'entre eux.

Sept études n'avaient inclus que des enfants de moins de 6 ans et deux seulement reposaient sur un recrutement hospitalier. L'exposition résidentielle avait été estimée en référence à l'adresse au moment du diagnostic dans 17 études, dix avaient utilisé l'adresse à la naissance ou durant la grossesse, et deux s'étaient intéressées à l'exposition pré- et postnatale. L'importance de la circulation routière autour du domicile avait été évaluée (en termes de densité du réseau routier, distance à une route majeure ou nombre de véhicules/jour sur les sections avoisinantes) dans 20 études, dont

sept avaient aussi pris en compte les concentrations atmosphériques de polluants (mesurées ou modélisées). Neuf études étaient fondées sur les niveaux de polluants uniquement. Le NO_2 avait été le plus souvent considéré (dans dix études), devant le benzène (n = 8), les particules (n = 4) et le 1,3-butadiène (n = 2).

MÉTA-ANALYSES : POINTS SAILLANTS

Une faible association entre la densité du trafic autour de la résidence et le risque de leucémie émerge de la méta-analyse de 16 études aux résultats modérément hétérogènes (I^2 = 56,2 %) : le risque relatif (RR) combiné (comparant la catégorie la plus exposée à la moins exposée) est égal à 1,09 (IC_{95} : 1-1,20). Les analyses dose-réponse suggèrent que l'excès de risque n'affecte que la frange de la population la plus exposée au trafic. La courbe la plus parlante est obtenue avec le critère de proximité d'une voie à forte circulation (sur la base de six études) : elle n'indique aucun effet jusqu'à une distance de 150 m, en dessous de laquelle l'excès de risque croît rapidement.

À l'opposé, l'effet de l'exposition au benzène apparaît net (RR combiné [plus forte *versus* plus faible exposition] = 1,27 [1,03-1,56] ; I^2 = 52,4 %) et l'allure de la relation est linéaire dans la plage des concentrations rapportées (de 1 à 15 µg/m³, sur la base de six études). Des analyses stratifiées dévoilent un excès de risque de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) essentiellement : RR = 1,84 (1,31-2,59) à partir de cinq études (I^2 = 0 %), *versus* 1,09 (0,88-1,36) pour la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL, sept études, I^2 = 51,8 %). La différence est encore plus marquée dans la population des enfants de moins de 6 ans : RR égal à 3,21 (1,39-7,42) pour la LAM *versus* 1,19 (1-1,40) pour la LAL. Deux autres facteurs modificateurs sont mis en évidence : la fenêtre d'exposition considérée (association plus forte en référence à une exposition établie au moment du diagnostic par rapport à celui de la naissance) et la région de l'étude (association plus forte dans les investigations réalisées en Europe par rapport aux études nord-américaines). Un effet de l'exposition au 1,3-butadiène est également observé (RR = 1,45 [1,08-1,95]), mais l'estimation ne repose que sur deux études dans lesquelles les concentrations de 1,3-butadiène et de benzène étaient fortement corrélées.

Huit études étaient éligibles pour une méta-analyse « plus forte *versus* plus faible exposition au NO_2 ». Le RR combiné est égal à 1,04 (0,90-1,19) et l'analyse dose-réponse suggère un seuil d'exposition autour de 40 µg/m³ à partir duquel le risque de leucémie augmente graduellement jusqu'à 60 µg/m³, mais les estimations sont instables. L'exposition aux $PM_{2,5}$/PM_{10} n'apparaît pas être un facteur de risque de leucémie.

L'exclusion une à une des études utilisées pour les différentes analyses ne modifie pas notablement leurs résultats. La représentation en *funnel plot* légèrement asymétrique pour les rapports des effets de la densité du trafic et de l'exposition au benzène ne permet pas d'écarter totalement un biais de publication.

Publication analysée : Filippini T[1], Hatch EE, Rothman KJ, *et al*. Association between outdoor air pollution and childhood leukemia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2019 ; 127(4) : 46002.

doi : 10.1289/EHP4381

[1] Environmental, Genetic and Nutritional Epidemiology Research Center (CREAGEN), Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modène, Italie.

RISQUE DE CANCER COLORECTAL ASSOCIÉ AUX NITRATES ET SOUS-PRODUITS DE DÉSINFECTION DE L'EAU DANS LA COHORTE DE L'IWHS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Cette analyse des données d'une vaste cohorte de femmes de l'Iowa (États-Unis) s'ajoute à une littérature encore peu fournie sur le lien entre le cancer colorectal et l'exposition aux nitrates et sous-produits de chloration de l'eau. Ses résultats suggèrent essentiellement une influence de l'exposition à long terme aux trihalométhanes sur le risque de cancer rectal.



L'eau de boisson est une source potentielle d'exposition à deux familles de substances suspectées d'augmenter le risque de cancer colorectal : les sous-produits de chloration – principalement des trihalométhanes (THM) et acides haloacétiques (AHA) – et les nitrates/nitrites qui se combinent à des amines dans le tube digestif pour former des composés N-nitrosés (NOC) cancérogènes.

Le niveau de preuve fourni par l'épidémiologie est limité dans les deux cas. Les études ayant examiné l'effet de l'exposition aux sous-produits de désinfection de l'eau sont peu nombreuses et rapportent inconstamment des associations variables selon la localisation tumorale (colon ou rectum) ou le sexe des participants. Les travaux soutenant une relation entre la contamination de l'eau par les nitrates et le cancer colorectal sont de type écologique et/ou fondés sur des données de mortalité, à l'exception d'une vaste étude de cohorte danoise. Par ailleurs, deux études cas-témoins suggèrent des effets modificateurs des apports alimentaires en viande rouge, fibres et antioxydants (vitamines C et E), ce qui est en accord avec les facteurs de risque (consommation de viande rouge) et protecteurs (consommation de fruits et légumes) admis du cancer colorectal, ainsi que la connaissance du processus de nitrosation endogène (favorisé par un repas riche en précurseurs aminés et pauvre en nutriments anti-oxydants).

Les auteurs de cette investigation dans l'*Iowa Women's Health Study cohort* (IWHS constituée en 1986 par l'inclusion de 41 836 résidentes de l'Iowa âgées de 55 à 69 ans) ont pris en compte les facteurs alimentaires susceptibles d'influencer la formation de NOC et pertinents vis-à-vis du risque de cancer colorectal, sur la base du questionnaire de fréquence alimentaire administré à l'entrée (127 questions relatives aux consommations des 12 derniers mois à partir desquelles ont été estimés les apports en : viande rouge, produits carnés transformés et charcuterie, nitrates et nitrites totaux, fibres, vitamines C et E, calcium et graisses). Son autre intérêt majeur est d'avoir évalué l'effet de l'exposition aux nitrates sur le risque de cancer colorectal en tenant compte de l'exposition simultanée aux sous-produits de désinfection et vice-versa (modèles avec ajustement mutuel).

ANALYSE D'ARTICLE

ANALYSE PRINCIPALE

L'information sur la principale source d'alimentation en eau de boisson (réseau public, puits privé, eau embouteillée, autre) avait été recueillie lors du deuxième questionnaire de suivi en 1989. L'analyse principale a été restreinte aux 15 532 utilisatrices du même réseau de distribution public depuis au moins 10 ans (dont 87 % depuis au moins 20 ans), qui étaient indemnes de cancer et ménopausées à l'inclusion, pour lesquelles toutes les informations relatives aux covariables d'intérêt avaient été collectées à l'entrée (outre l'alimentation, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique et la prise d'un traitement hormonal substitutif ont été considérés comme des facteurs de confusion potentiels). Dans cette population, 612 cas de cancer du colon et 155 cas de cancer du rectum avaient été diagnostiqués entre 1986 et 2010.

Les données historiques de surveillance de la qualité de l'eau distribuée par chaque réseau ont été utilisées pour restituer l'exposition individuelle aux nitrates et aux trihalométhanes totaux (THMT) sur la période antérieure à 1989. Des données de mesures annuelles étaient disponibles depuis 1955 pour les nitrates (concentration de NO_3^- ou d'azote[N] en mg par litre) et depuis 1980 pour les THMT (des estimations fondées sur la source d'eau et les procédés de traitements mis en œuvre ont été produites pour les années antérieures). L'exposition à chaque contaminant a été appréciée en termes de concentration moyenne sur toute la durée d'utilisation du réseau et de nombre d'années avec une concentration dépassant la moitié de la limite de qualité (5 mg/l pour le NO_3^--N et 40 µg/l pour les THMT).

RÉSULTATS

L'exposition aux nitrates *via* l'eau de boisson n'apparaît pas associée au risque de cancer du colon ni du rectum. Un seul résultat statistiquement significatif se dégage de l'analyse selon l'exposition moyenne à long terme : le *hazard ratio* de cancer du colon dans le troisième quintile (HR [Q3 *versus* Q1] égal à 1,32[IC_{95} = 1,03-1,69]). L'HR est égal à 0,97 (0,75-1,26) dans le dernier quintile d'exposition, et égal à 0,82 (0,63-1,06) dans la catégorie supérieure du nombre d'années d'exposition à une eau contenant plus de 5 mg/l de NO_3^--N. Une influence des facteurs modulant la production endogène de nitrosamines (alimentation et tabagisme) n'est pas détectée.

Un excès de risque de cancer du rectum est observé dans les deux derniers quintiles d'exposition aux THMT : HR (Q4 *versus* Q1) égal à 1,83(1,06-3,16) et HR (Q5 *versus* Q1) égal à 1,71(1-2,92). Toutefois, les résultats obtenus avec le second indicateur d'exposition ne sont pas significatifs : en prenant pour référence le groupe des femmes qui n'ont jamais bu une eau contenant plus de 40 µg/l de THMT, l'HR est égal à 1,43 (0,93-2,20) dans le groupe exposé à ce niveau pendant 1 à 35 ans (n'incluant que 26 cas) et égal à 1,13 (0,69-1,84) dans le groupe exposé pendant au moins 36 ans (19 cas). À l'opposé, le risque de cancer du colon n'apparaît pas augmenté avec l'exposition moyenne aux THMT (HR dans le dernier quintile = 1,13[0,89-1,44]), tandis que l'analyse utilisant le nombre d'années d'exposition à une eau contaminée par plus de 40 µg/l suggère un effet : HR successifs égaux à 1,26 (1,01-1,58) puis 1,23 (0,97-1,56).

Des analyses spécifiques pour deux THM (le chloroforme et le bromodichlorométhane) et trois AHA (les acides trichloroacétique, dichloroacétique et bromochloroacétique) orientent vers une toxicité particulière de l'exposition à long terme au bromodichlorométhane, ainsi qu'à l'acide trichloroacétique, associée au risque de cancer rectal. Peu d'études ont jusqu'ici examiné l'effet de sous-produits de désinfection de l'eau spécifiques et ces résultats, obtenus dans une cohorte faiblement exposée, demandent à être confirmés dans des populations desservies par une eau plus contaminée.

Publication analysée : Jones RR[1], DellaValle CT, Weyer PJ, *et al*. Ingested nitrate, disinfection by-products, and risk of colon and rectal cancers in the Iowa Women's Health Study cohort. *Environ Int* 2019 ; 126 : 242-51.

doi : 10.1016/j.envint.2019.02.010

[1] Occupational and Environmental Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Rockville, États-Unis.

TRAVAIL POSTÉ ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES : NOUVELLE MÉTA-ANALYSE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

Incluant 21 études publiées entre 2006 et 2016, cette méta-analyse retrouve une relation entre le travail posté et le risque de maladie cardiovasculaire et précise son allure. Les auteurs pointent l'hétérogénéité et le flou des définitions du travail posté, qui ne permettent pas d'identifier les facteurs sur lesquels agir pour mieux protéger la santé des employés.



Nécessaire à la continuité du service 24 h sur 24 et 7 jours sur 7 dans de nombreux secteurs, incluant celui de la santé, le travail posté dérègle l'horloge biologique, avec des effets (sur les métabolismes glucidique et lipidique, l'inflammation et le système nerveux autonome) susceptibles de favoriser le développement d'une maladie cardiovasculaire. De plus, les enquêtes de santé montrent que la prévalence de facteurs de risque tels que le manque d'activité physique, le tabagisme, le surpoids et la mauvaise alimentation, est plus élevée chez les travailleurs ayant des horaires atypiques que chez ceux effectuant des journées « standard ».

La dernière méta-analyse des études sur la relation entre le travail posté et les maladies cardiovasculaires indiquait une augmentation de 24 % du risque d'événements coronariens (IC_{95} : 10 à 39 %). Datant de 2012, elle incluait des études publiées entre les années 1970 et 2011, dont une majorité avant 2006. L'enrichissement de la littérature par des travaux dont la qualité tend à s'améliorer appelait une mise à jour. Par ailleurs, dans le champ du cancer (colon et sein), deux récentes méta-analyses ont éclairé la relation sous l'angle de l'exposition cumulée, incitant à effectuer également une analyse de type dose-réponse pour les maladies cardiovasculaires.

ÉTUDES INCLUSES

Vingt et une études (dont 10 publiées depuis 2012) réunissant une population totale de 362 591 participants ont été conservées à l'issue d'une recherche dans trois bases de données (PubMed, Scopus et Web of Science) sur la période 2006-2016 et d'un processus de sélection conduits selon les recommandations du groupe MOOSE (*Meta-Analysis Of*

Observational Studies in Epidemiology). Ce matériel incluait 15 études de cohortes (durée du suivi allant de 11 à 38 ans) ou de type cas-témoins, principalement réalisées en Europe (surtout dans des pays scandinaves), sinon aux États-Unis et en Asie.

Treize études ont été considérées à risque faible ou modéré de biais au terme d'une évaluation multicritères (cinq majeurs et cinq mineurs) à l'aide d'un outil validé et précédemment utilisé pour une méta-analyse des résultats d'études sur le travail posté et le cancer du sein [1]. Les huit études (cinq prospectives et trois de type cas-témoins) jugées à risque élevé de biais l'étaient en raison d'insuffisances dans deux domaines majeurs : la définition de l'exposition et sa mesure. Les auteurs relèvent à cet égard la diversité des définitions du travail posté : alternances jours/nuits sur une base régulière ou variable, organisation en 2 × 12 h ou 3 × 8 h tenant compte ou pas du sens de rotation, nuits à horaires fixes, nombre de nuits par semaine ou mois, longues journées de travail ou travail le week-end, ou encore tout rythme autre que des horaires de travail classiques en journée. Ils soulignent l'importance de caractériser plus précisément le travail posté à l'avenir dans l'objectif de produire des connaissances concrètement utilisables par les personnes en charge de l'organisation du travail et de la prévention des risques professionnels.

ANALYSES ET RÉSULTATS

La méta-analyse « exposition *versus* non exposition » (modèle à effets aléatoires) aboutit à un excès de risque d'événement cardiovasculaire de tout type de 17 % (risque relatif [RR] = 1,17 [IC_{95} : 1,09-1,25]). L'hétérogénéité est importante (I^2 = 67 %), la taille de l'échantillon étant le seul facteur contributif identifié par méta-régression, qui n'explique que 7,7 % de la variance du résultat. Un biais de publication n'est pas mis en évidence (*funnel plot*).

En distinguant la morbidité et la mortalité (respectivement 15 et six études), des associations significatives sont mises en évidence avec les événements cardiaques *stricto sensu* (coronaropathie, infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique), mais pas avec les accidents vasculaires cérébraux ou d'autres affections de l'appareil circulatoire. L'excès de risque de morbidité cardiaque lié au travail posté est estimé à 26 % (RR = 1,26 [1,10-1,43] ; I^2 = 58,2 %) et l'excès de mortalité de cause cardiaque à 22 % (RR = 1,22 [1,09-1,37] et 1,18 [1,06-1,32] pour l'infarctus spécifiquement ; I^2 = 0 %).

Les données de cinq études de cohortes rassemblant 261 006 participants (13 440 cas d'événements cardiovasculaires de tout type) et rapportant des estimations pour des durées d'exposition variables (allant jusqu'à plus de 30 ans dans la *Nurses' Health Study*) ont été utilisées pour une méta-analyse dose-réponse. La relation entre le travail posté et le risque d'événement cardiovasculaire commence à se dessiner après les cinq premières années, puis l'excès de risque s'accroît de 7,1 % (IC_{95} : 5 à 10 %) par incrément de cinq ans (l'analyse a été limitée aux 15 premières années pour améliorer la robustesse des résultats). Par comparaison, l'excès de risque de cancer du colon associé à une durée d'exposition de cinq ans (travail posté incluant des périodes de nuit) a été estimé à 11 % (3 à 20 %) sur la base de trois études, la relation étant d'allure linéaire dès le départ. Utilisant un autre critère – le nombre de nuits cumulées – la méta-analyse des études sur le cancer du sein indique une augmentation de 13 % (7 à 21 %) du risque pour chaque exposition supplémentaire de 500 nuits.

Le biais généré par l'effet « travailleur sain » (postes de nuit réservés à des employés en bonne santé et changement de poste en cas de maladie) est une difficulté générale dans ce champ de recherche. En matière d'affections cardiovasculaires, il pourrait être contrôlé en prenant mieux en compte les facteurs de risque connus (tabagisme, sédentarité, obésité, etc.) généralement négligés, l'attention étant focalisée sur les perturbations du rythme veille-sommeil. L'inclusion de ces facteurs au rang des covariables d'ajustement faciliterait l'interprétation des résultats.

Publication analysée : Torquati L[1], Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose–response relationship. *Scand J Work Environ Health* 2018 ; 44 : 229-38.

doi : 10.5271/sjweh.3700

[1] Centre for Research on Exercise, Physical Activity and Health, School of Human Movement.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES AIGUS DES $PM_{2,5}$: FOCUS SUR LA FRACTION MÉTALLIQUE SOLUBLE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

Contribuant à l'effort d'identification des composants des $PM_{2,5}$ responsables de leur toxicité cardiovasculaire, cette étude dans la région métropolitaine d'Atlanta (États-Unis) rapporte une relation entre leur richesse en fer hydrosoluble et le nombre des passages aux urgences.

L'épidémiologie indiquant un impact variable de l'exposition aux particules fines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire selon leur composition chimique, l'heure est à la recherche des substances gouvernant les associations observées au sein du mélange complexe de matières organiques et inorganiques des particules. Bien que les composés individuellement désignés diffèrent d'une étude à l'autre, l'ensemble soutient l'implication des fractions carbonée et métallique des $PM_{2,5}$ dans les événements aigus. Les métaux de transition comme le fer (Fe), le cuivre (Cu), le vanadium (V) et le manganèse (Mn) retiennent particulièrement l'attention en tant que catalyseurs de réactions d'oxydoréduction produisant le radical hydroxyl, espèce réactive de l'oxygène très agressive pour les macromolécules biologiques.

Seuls les ions métalliques en solution peuvent participer à ces réactions, or les métaux et métalloïdes contenus dans les particules existent sous diverses formes plus ou moins solubles dans les fluides biologiques. S'il apparaît pertinent de prendre en compte la fraction hydrosoluble, la plus bioaccessible, du contenu métallique des $PM_{2,5}$ dans les investigations de leurs effets cardiovasculaires aigus, les données adéquates sont rarement disponibles. Les sites de surveillance de la qualité de l'air effectuant la spéciation chimique des particules mesurent en routine les concentrations totales des éléments métalliques, pas leurs concentrations solubles. Sur une dizaine d'études des corrélations entre les admissions hospitalières pour motif cardiovasculaire et les niveaux de concentration des composés métalliques des $PM_{2,5}$ précédemment publiées, une seule a intégré les concentrations hydrosolubles des Cu, Fe, V, nickel (Ni) et zinc (Zn) directement mesurées pendant une année.

ÉTUDE DE GRANDE AMPLEUR À ATLANTA

Pour cette investigation au sein de l'étude SOPHIA (*Study of Particles and Health in Atlanta*) en cours, les auteurs ont disposé, selon les polluants, de cinq à 15 années de mesure de leurs concentrations dans l'air ambiant échantillonné à la station centrale d'Atlanta incluse dans le réseau SEARCH (*South Eastern Aerosol Research and Characterization Network*). La période d'observation totale allait du 14 août 1998 au 15 décembre 2013 pour le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde d'azote (NO_2), le dioxyde de soufre (SO_2), l'ozone (O_3), les $PM_{2,5}$ et 11 de leurs composants (dont le carbone organique [CO], le carbone élémentaire [CE], les ions sulfates [SO_4], nitrates et ammonium contribuant à 80 % de leur

masse totale, ainsi que le silicium, le potassium, le calcium, le Zn [total] et le Fe [total et hydrosoluble]). Quinze composés inorganiques supplémentaires des $PM_{2,5}$ ont été mesurés à partir du 7 avril 2008, dont les fractions hydrosolubles de 11 éléments métalliques (Cu, Ni, Zn, V, chrome, manganèse, arsenic, sélénium, cadmium, baryum et plomb), déterminées quotidiennement jusqu'en 2009, puis un jour sur trois.

Les relations entre les concentrations atmosphériques de chaque polluant et le compte des passages aux urgences pour motif cardiovasculaire dans le noyau des cinq comtés de l'aire urbaine d'Atlanta ont été examinées selon une approche de séries temporelles sans décalage de temps. Les codes diagnostiques considérés (Classification internationale des maladies, version 9) couvraient les cardiopathies ischémiques, les troubles du rythme, l'insuffisance cardiaque, ainsi que les maladies vasculaires périphériques et cérébrovasculaires. Des modèles mono- et bipolluants ont été utilisés, les



tendances temporelles et les conditions météorologiques étant également contrôlées. Les associations sont exprimées en termes de *rate ratio* (RR) par augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de la concentration des polluants.

EFFET APPARENT DU FER SOLUBLE

Seuls les jours de mesure de tous les polluants durant la période 2008-2013 ont été retenus (n = 628), ce qui a restreint à 3 303 le nombre de jours analysables pour les polluants quotidiennement mesurés sur la période totale, dont 1 737 jours en saison chaude (mai-octobre) et 1 566 en saison froide (novembre-avril). L'analyse du jeu complet indique des effets du niveau des quatre polluants gazeux, des $PM_{2,5}$ et de plusieurs de leurs composants : CO, CE, nitrates, calcium, fer total et fer soluble pour lequel l'association est la plus forte (RR [IIQ = 20,46 ng/m³] égal à 1,012 [IC_{95} : 1,005-1,019]). L'estimation est robuste à l'intégration dans le modèle d'un deuxième polluant quelconque. En revanche, avec un modèle bipolluant tenant compte des concentrations du fer soluble, les effets des autres composants des $PM_{2,5}$ (incluant le fer total) et de leur concentration massique sont atténués ou annulés. Les analyses séparées selon la saison aboutissent à des résultats similaires : effet prédominant du fer soluble, peu sensible à l'ajustement sur les niveaux des co-polluants, et confondant pour les autres associations, qui sont surtout observées en saison froide.

Parmi les composants des $PM_{2,5}$ mesurés seulement entre 2008 et 2013, le vanadium hydrosoluble est le seul significativement associé aux urgences cardiovasculaires : RR (IIQ = 0,19 ng/m³) = 1,012 (1-1,025). L'effet estimé du fer soluble sur cette période (RR = 1,014 [0,988-1,041]) est du même ordre que précédemment et peu modifié quand le niveau d'un autre métal est contrôlé.

ORIGINES POSSIBLES

Si la combustion de bois et d'hydrocarbures fossiles, l'incinération de déchets et divers processus industriels ou naturels comme l'abrasion de la croûte terrestre sont des sources d'émission de métaux, une récente investigation à Atlanta retient principalement pour le fer hydrosoluble la contribution du trafic routier qui remet en suspension les poussières de route chargées de débris d'usure mécanique (systèmes de freinage en particulier), et celle de sulfates corrosifs dans le mélange des polluants. L'hypothèse d'une attaque acide du métal conduisant à la formation secondaire de particules très fines et hydrosolubles est soutenue par deux données de cette étude. La première est le niveau de corrélation entre les concentrations du fer soluble et celles du fer total (r = 0,64) et du SO_4 (r = 0,61) sur l'ensemble de la période d'observation. La seconde est la superposition des tendances évolutives saisonnière et à long terme des concentrations du fer soluble et du SO_4, alors que celles du fer total ne dessinent pas de tendance nette. Les concentrations du fer soluble apparaissent calées sur celles du SO_4 marquées par des pics estivaux et une diminution régulière à partir de 2008

résultant du contrôle des émissions de SO_2 des centrales de production d'électricité à charbon et de leur remplacement progressif par des installations moins polluantes.

Ces données illustrent la manière dont des interactions complexes entre polluants peuvent affecter le niveau de dangerosité des $PM_{2,5}$ et la nécessité de cibler plusieurs sources pour le réduire.

Publication analysée : Ye D[1], Klein M, Mulholland JA, *et al*. Estimating acute cardiovascular effects of ambient $PM_{2.5}$ metals. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126 : 027007.

doi : 10.1289/EHP2182

[1] Department of Environmental Health, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, États-Unis.

CONCENTRATIONS SÉRIQUES DES COMPOSÉS PERFLUORÉS ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES DANS LA NHANES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

Cette analyse des données de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) suggère un lien entre l'exposition aux substances perfluoroalkylées (PFAS) et les maladies cardiovasculaires. Elle contribue à combler le manque d'études sur le sujet et incite à engager des travaux susceptibles d'établir et d'expliquer cette relation.



Le rôle potentiel de l'exposition aux PFAS dans les troubles du métabolisme glucidique ou lipidique a déjà fait l'objet d'un certain nombre d'investigations en population générale. L'effet sur d'autres paramètres cliniques ou biologiques prédictifs du risque cardiovasculaire (surpoids, syndrome métabolique, hyperuricémie) a plus rarement été examiné. Si les rapports manquent de cohérence, certaines observations – en particulier l'association généralement retrouvée entre les concentrations sériques des PFAS et celles du cholestérol total, de sa fraction LDL et des triglycérides – incitent à examiner directement la relation entre l'exposition et les maladies cardiovasculaires.

Une première étude en ce sens a été conduite dans la population adulte de la NHANES (constituant un échantillon représentatif de la population états-unienne non institutionnalisée) et publiée en 2012. Son ampleur était limitée par le nombre de sujets inclus (1 216 participants aux cycles 1999-2000 et 2003-2004) et la focalisation sur l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), l'un des deux principaux contaminants (avec le sulfonate de perfluorooctane [PFOS]) en termes de taux de détection et de concentration sérique. La maladie cardiovasculaire (MCV) était définie par un diagnostic médical (auto-rapporté) de coronaropathie et/ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). L'*odds ratio* (OR) dans le dernier quartile des concentrations de PFOA (*versus* le premier quartile pris pour référence) était égal à 2,01 (IC_{95} : 1,12-3,60) avec une tendance dose-réponse significative après ajustement sur l'âge, le sexe, l'ethnicité, le niveau d'études, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle (IMC), le niveau du cholestérol total et un diagnostic de diabète ou d'hypertension artérielle (HTA).

ANALYSE D'ARTICLE

EXPLORATION APPROFONDIE

Pour cette deuxième investigation dans la NHANES, les auteurs ont considéré 12 PFAS et élargi la définition d'une MCV, qui incluait insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, infarctus du myocarde et AVC (ces pathologies restant auto-rapportées par les participants interrogés sur la présence de maladies diagnostiquées par un médecin). Les données de sept cycles (de 1999-2000 à 2013-2014) ont été exploitées, portant la population évaluable à 10 859 participants. Aux covariables prises en compte précédemment, ont été ajoutés le niveau d'activité physique, les antécédents familiaux de MCV, le niveau des revenus de la famille (par rapport au seuil de pauvreté), l'apport calorique total (rappel alimentaire des 24 h) et la cotinine sérique.

Différentes analyses ont été réalisées pour explorer la relation entre le niveau des PFAS totaux (ou pris individuellement) et la présence d'une MCV (ou de chaque pathologie incluse), ainsi que les effets modificateurs potentiels de facteurs socio-démographiques (âge, sexe, ethnicité, niveaux d'études et de revenu), liés au mode de vie (consommation de tabac et d'alcool, activité physique) ou à une condition de santé particulière (diabète, HTA, surpoids/obésité, antécédents familiaux de MCV).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La prévalence de la MCV augmente avec la concentration sérique des PFAS totaux : les OR sont égaux à 1,23 (IC_{95} : 0,91-1,66) dans le deuxième quartile (12,11 à 20,61 ng/mL), à 1,47 (1,14-1,89) dans le troisième (20,61-33,63 ng/mL) et à 1,45 (1,06-1,98) dans le dernier (*p* [tendance] = 0,0166). L'entrée dans le modèle de deux covariables supplémentaires (protéines sériques totales et taux de filtration glomérulaire) renforce les estimations (OR dans le dernier quartile = 1,54 [1,12-2,11]).

Considérant chaque composé individuellement, des associations positives significatives sont mises en évidence avec l'acide perfluoroundécanoïque (PFUA) et le 2-(N-méthyl perfluorooctane sulfonamide) acétate (MPAH), ainsi que quatre composés mineurs (détectés dans 30 à 65 % des échantillons à de faibles niveaux de concentration) : le 2-(N-éthyl perfluorooctane sulfonamide) acétate (EPAH), l'acide perfluorododécanoïque (PFDO), le perfluorooctane sulfonamide (PFSA) et le perfluorobutane sulfonate (PFBS). L'ajustement supplémentaire sur les protéines totales et le taux de filtration glomérulaire fait émerger deux autres associations significatives avec les acides perfluorononanoïque (PFNA) et perfluorodécanoïque (PFDE). Par ailleurs l'insuffisance cardiaque apparaît spécifiquement associée aux concentrations sériques de MPAH et de PFDO, la coronaropathie à celles des PFUA, PFDE et PFNA, l'angor aux niveaux du PFUA et du PFDO, et l'infarctus au PFNA.Les analyses en sous-groupes identifient plusieurs facteurs (dont l'âge, le sexe, l'ethnicité, les niveaux de revenus et d'études, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et le diabète) qui modifient l'association entre les PFAS totaux et les MCV dans leur ensemble, mais aucun n'apparaît être un facteur prédictif significatif (*p* [interaction] constamment > 0,10).

L'arrêt graduel de la production de PFOS et de PFOA aux États-Unis depuis l'année 2000 se traduit par une nette tendance à la baisse des concentrations sériques des PFAS totaux (la valeur médiane est passée d'environ 45 ng/mL [cycle 1999-2000 : 1 031 échantillons analysés] à 15 ng/mL [cycle 2013-2014 : 1 761 échantillons]), malgré l'émergence de nouveaux produits comme le PFNA et le sulfate de perfluorohexane (PFHxS) qui ont rejoint le groupe des quatre PFAS détectables dans plus de 98,5 % des échantillons. La même tendance est observée en Europe et en Australie (tandis que la production industrielle de PFOS s'accroît en Chine), mais elle n'éteint pas les préoccupations sanitaires liées à l'exposition des populations à ces composés, étant donné leur grande résistance à la biotransformation et à la dégradation environnementale.

Rappelant que les MCV sont la première cause de décès dans le monde, les auteurs appellent à explorer la toxicité cardiovasculaire potentielle des PFAS sous l'angle épidémiologique (par des études longitudinales) et mécanistique (sans se limiter à la piste de la dyslipidémie, d'autres effets des PFAS pouvant altérer la fonction cardiovasculaire).

Publication analysée : Huang M[1], Jiao J, Zhuang P, Chen X, Wang J, Zhang Y. Serum polyfluoroalkyl chemicals are associated with risk of cardiovascular diseases in national US population. *Environ Int* 2018 ; 119 : 37-46.

doi : 10.1016/j.envint.2018.05.051

[1] National Engineering Laboratory of Intelligent Food Technology and Equipment, Zhejiang Key Laboratory for Agro-Food Processing, Fuli Institute of Food Science, College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, Chine.

VERDURE ENVIRONNANTE ET DÉCLIN COGNITIF DANS LA COHORTE BRITANNIQUE WHITEHALL II

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Disposant de données longitudinales sur une période de 10 années, les auteurs de cette étude mettent en évidence un effet protecteur de l'exposition à la verdure environnante sur le déclin cognitif lié à l'âge. Les résultats rapportés nécessitent confirmation et plus ample investigation.

À l'échelle mondiale, la proportion des personnes de plus de 60 ans aura quasiment doublé en 2050 par rapport à l'année 2015 (passant de 12 à 22 %) selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), tandis que la part de la population vivant en zone urbaine aura franchi la barre des deux tiers selon l'Organisation des Nations unies (ONU). Cette perspective stimule la recherche sur les bienfaits potentiels de la nature en ville pour un cerveau vieillissant.

Plusieurs effets de la verdure environnante (« *greenness* ») censés contribuer à son impact favorable sur des indicateurs sanitaires généraux (morbidité, mortalité, santé générale perçue, santé mentale) sont également pertinents pour la santé cognitive au vu des facteurs de risque connus ou supposés de déclin cognitif et de démence. L'exposition à la verdure pourrait ainsi s'avérer protectrice *via* des effets d'atténuation de la pollution atmosphérique, du bruit et du stress, et de promotion de l'activité physique et de la cohésion sociale.

Trois pistes ont été explorées par les auteurs de ce travail qui s'appuie sur les données de la cohorte *Whitehall II*. Établie entre 1985 et 1988, elle incluait au départ 10 308 agents du service public britannique. Le suivi, toujours en cours, comporte des examens médicaux et le recueil d'informations par questionnaire tous les cinq ans. L'évaluation des fonctions cognitives a été réalisée pour la première fois entre 1997 et 1999 chez 6 506 participants alors âgés de 45 à 68 ans (en moyenne 55,7 ans) qui résidaient pour la plupart en Angleterre (97,9 %) et principalement dans le sud-est du pays, sinon en Écosse ou au Pays de Galles. Certaines caractéristiques de cette population (prédominance d'hommes [71 %], de sujets blancs [91 %], mariés [79 %] et diplômés du supérieur [36,8 %]) peuvent affecter la généralisation des résultats de l'étude.

Trois fonctions ont été évaluées : le raisonnement (verbal et mathématique, par le test Alice Heim 4), la fluidité verbale (un test de fluidité phonémique et un de fluidité sémantique) et la mémoire à court terme (test de rappel de mots après lecture lente d'une liste de 20 mots d'une ou deux syllabes). Pour chaque fonction (en regroupant les deux tests pour la fluidité verbale), le score a été converti en z-score spécifique à la population étudiée. Un z-score cognitif global a également été établi.

La même batterie de tests a été de nouveau administrée aux deux étapes de suivi successives : en 2002-2004 (5 865 participants [131 décès et 510 non répondants]) et en 2007-2009 (n = 5 601 [329 décès et 576 non répondants]). Sur la période totale des 10 années d'évolution, le score cognitif global avait diminué de 0,331 écart-type en moyenne. La fluidité verbale avait progressivement décliné (z-score moyen : - 0,218 à la deuxième évaluation et - 0,330 à la troisième) et la trajectoire du déclin mnésique était accentuée entre la deuxième (z-score : - 0,018) et la troisième évaluation (- 0,270), contrairement à celle du raisonnement (- 0,209 puis 0,236).

ESTIMATION DE L'EXPOSITION À LA VERDURE

L'adresse de chaque participant à chacune de ses visites de suivi a été géocodée (au niveau du centroïde de son code postal couvrant un nombre médian de 14 foyers dans la zone de l'étude) et l'importance de la verdure environnante a été estimée sur la base de l'indice de végétation par différence normalisé (NDVI) en pleine période de végétation (mai-juin) de l'année de référence. Le territoire étant cartographié à une résolution spatiale de 250 m x 250 m, un rayon de 500 m a été arrêté pour définir la plus petite zone tampon. Si cette zone représente l'environnement résidentiel direct, les auteurs conviennent qu'un périmètre plus restreint aurait été intéressant pour capturer l'accès immédiat (y compris visuel) à la verdure. Ils ont également considéré une zone plus vaste (1 000 m autour du centroïde) facilement couverte à pied.

Fondé sur la différence de réflectance entre les bandes rouge et proche infrarouge du spectre électromagnétique, le NDVI présente l'avantage d'être un outil de mesure standardisé du couvert végétal et de l'activité photosynthétique (absorption du rouge par la chlorophylle et réflexion du proche infrarouge par l'eau de la structure foliaire). Tout type de végétation y contribuant (incluant celle des plus petits jardins privés et les arbres de rue), l'indice ne renseigne pas sur la qualité, la surface et l'accessibilité de l'espace vert. La prise en compte de l'exposition résidentielle uniquement (occultant l'exposition en d'autres lieux) est une autre limite de l'étude, atténuée par la proportion des retraités dans la cohorte (de 27 % au départ à 66 % au terme du suivi).

INFLUENCE SUR LE DÉCLIN COGNITIF

Le score cognitif global à la base n'est pas associé au niveau de la verdure environnante dans le modèle pleinement ajusté (âge, sexe, ethnicité, statut marital, consommation d'alcool, tabagisme, consommation de fruits et légumes, niveau d'études, grade du fonctionnaire et indices de défaveur sociale à l'échelon du quartier [l'un fondé sur les revenus et l'autre sur le taux d'emploi]). En revanche, à l'issue du suivi, l'exposition à la verdure apparaît associée à une moindre altération des fonctions cognitives. L'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) du NDVI-500 m influence positivement le z-score cognitif global (+ 0,020 en moyenne [IC_{95} : 0,003-0,037]), ainsi que les z-scores de raisonnement (+ 0,022 [0,007-0,038]) et de fluidité verbale (+ 0,021 [0,002-0,040]). Un impact sur le score mnésique caractérisé par un début de déclin plus tardif n'est pas observé (- 0,003 [- 0,029 à + 0,022]). Les estimations sont équivalentes avec le NDVI-1 000 m (par exemple sur le z-score cognitif global : + 0,021 [0,003-0,039]).

Ces résultats sont robustes aux analyses de sensibilité avec le même modèle (notamment exclusion de certaines franges de la population et analyse cas complets en alternative à l'imputation des données manquantes) ou après ajustement supplémentaire sur des caractéristiques du quartier.

ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

Les auteurs ont réalisé des analyses stratifiées selon le sexe, le niveau d'études (universitaire, secondaire, inférieur) et le tertile de l'indice de défaveur fondé sur le revenu. Elles mettent en évidence un effet modificateur du sexe, l'association entre le NDVI et le déclin cognitif apparaissant portée par le résultat dans la population féminine (différence du z-score cognitif global par IIQ du NDVI-500 : 0,048 [0,016-0,081] *versus* 0,007 [- 0,013 à + 0,026] chez les hommes).

Les trois analyses de médiation sont négatives. Ni le niveau de l'activité physique (apprécié par la dépense énergétique hebdomadaire en *Metabolic Equivalent of Task* [MET]), ni ceux de la pollution atmosphérique (estimé par la concentration annuelle moyenne des PM_{10} dans la zone tampon de 1 000 m) et du soutien social (établi sur la base du réseau familial et amical [étendue et fréquence des contacts] et de la participation à des activités sociales ou religieuses) ne répondent à tous les critères d'un médiateur de la relation entre le NDVI et le score cognitif global (association significative avec l'un et l'autre, affaiblissement ou disparition de la relation à l'inclusion dans le modèle).

Compte-tenu de la nouveauté de ces résultats – la littérature préexistante étant rare et essentiellement constituée d'études transversales – les auteurs souhaitent des travaux de réplication dans d'autres populations (lieux et climat), ainsi que des recherches visant à identifier les caractéristiques des espaces verts pouvant influencer au mieux le vieillissement cognitif.

Publication analysée : de Keijzer C[1], Tonne C, Basagaña X, *et al*. Residential surrounding greenness and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II Cohort. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126(7) : 077003.

doi : 10.1289/EHP2875

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

VERDURE ENVIRONNANTE ET INCIDENCE DE LA DÉPRESSION DANS LA POPULATION VIEILLISSANTE DE LA *NURSES' HEALTH STUDY*

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Cette première étude prospective aux États-Unis rapporte une relation inverse entre le niveau de verdure de l'environnement résidentiel immédiat et le risque de dépression. Sa population est toutefois particulière, s'agissant des participantes à la *Nurses' Health Study* historique, septuagénaires au moment de l'inclusion.



Dans son rapport sur la santé dans le monde en 2001, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classait les troubles dépressifs au quatrième rang des maladies contribuant à la charge mondiale de morbidité et prévoyait qu'ils se hisseraient au deuxième rang en 2020, derrière les cardiopathies ischémiques. Dans ce contexte, la jeune littérature suggérant qu'un cadre de vie vert favorise une bonne santé mentale retient l'intérêt.

Concernant la dépression en particulier, les données sont limitées et peu probantes, issues d'études transversales incluant des cas diversement caractérisés (auto-déclarés, définis par un score symptomatique, identifiés dans des fichiers médicaux électroniques). Cette étude prospective dans la *Nurses' Health Study* (NHS) élève le niveau des arguments.

ÉCHANTILLON INCLUS

La NHS a été lancée en 1976. Elle rassemblait alors près de 122 000 infirmières âgées de 30 à 55 ans résidant dans 11 États, qui avaient rempli un questionnaire de santé et de mode de vie. Un questionnaire de suivi leur a ensuite été envoyé tous les deux ans.

La population éligible pour cette analyse était celle des 64 727 participantes encore en vie en 2000 qui avaient régulièrement retourné les questionnaires. La cohorte s'était quelque peu dispersée, chacun des 48 États-Unis contigus comptant au moins 10 participantes. Pour la première fois en 2000, leurs

adresses ont pu être croisées avec une estimation objective du niveau de verdure résidentiel : l'indice de végétation par différence normalisé (NDVI) dérivé de l'imagerie collectée par le spectroradiomètre MODIS qui avait été embarqué sur le satellite Terra de la NASA en 1999. Les auteurs ont retenu sa valeur au mois de juillet (reflétant le pic d'exposition à la verdure) pour chaque année du suivi.

Ils ont exclu les femmes avec des antécédents dépressifs ou dont le statut ne pouvait pas être déterminé (10 142 participantes ayant rapporté une dépression médicalement diagnostiquée avant 2000 ou dont le score au *Mental Health Inventory-5* administré en 1992 et 1996 indiquait des symptômes dépressifs sévères, et 15 638 autres n'ayant pas répondu à ces questions). Les 38 947 participantes indemnes de dépression constituant l'échantillon final (âge moyen 70 ans [± 7]) ont été suivies pendant 10 ans (ou jusqu'à la date de survenue d'une dépression, de décès ou du dernier questionnaire retourné), contribuant à un matériel de 315 548 personnes-années et 3 612 cas incidents de dépression correspondant au premier épisode médicalement diagnostiqué ou au début de la prise régulière d'un traitement antidépresseur.

Les auteurs reconnaissent la possibilité d'un biais de classement (sous-diagnostic ou sous-traitement d'une dépression, autre indication d'une prescription d'antidépresseurs), ainsi que d'un biais de sélection (échantillon de « survivantes saines » n'ayant connu aucun épisode dépressif par le passé et présentant un moindre risque d'épisode inaugural à leur âge).

RELATION NDVI-DÉPRESSION

Deux zones tampons circulaires centrées sur l'adresse de la participante ont été considérées, l'une d'un rayon de 250 m (représentant l'environnement résidentiel immédiatement et visuellement perceptible), l'autre d'un rayon de 1 250 m (zone de promenade habituelle dans le quartier).

La relation entre la valeur du NDVI (répartie en quintiles) et le risque de dépression a été examinée dans un modèle de Cox avec deux niveaux d'ajustement. Parmi les covariables socio-économiques, sanitaires et de mode de vie prises en compte, celles nécessitant une mise à jour ont été actualisées à chaque fois que possible (tous les deux ou quatre ans selon le contenu du questionnaire de suivi).

Le premier niveau d'ajustement incluait l'âge, l'ethnicité, le score du *Mental Health Inventory-5* administré en 2000, le niveau de qualification atteint (trois possibles), le statut marital et le niveau d'études du conjoint, la concentration annuelle moyenne des $PM_{2,5}$ (modélisée à l'adresse), ainsi que trois caractéristiques du quartier : la densité de population, le revenu médian et la valeur médiane des logements. Au niveau supérieur d'ajustement, des variables pouvant être des facteurs de confusion ou des facteurs intermédiaires dans la relation entre l'exposition à la verdure et la dépression ont été intégrées : l'indice de masse corporelle, le tabagisme (quantifié), la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique (en quintile de *Metabolic Equivalent of Task* [MET h/semaine]), la condition physique (bonne ou mauvaise sur la base des activités de la vie quotidienne), la force du réseau social (mesurée par l'indice de *Berkman-Syme* tenant compte du statut marital, des contacts sociaux, de l'appartenance à un groupe et du niveau d'engagement), ainsi que trois informations recueillies seulement en 2000 (non actualisées) : le niveau de douleur (d'aucun à très sévère), la qualité du sommeil (bonne ou mauvaise sur la base de la fréquence des troubles) et la charge de soignant pour des membres de la famille (moins ou plus de six heures par semaine).

Les résultats obtenus avec les deux modèles sont semblables : le risque de dépression apparaît diminué de 13 % dans le dernier quintile du NDVI-250 m comparativement au premier (*hazard ratio* [HR] = 0,87 [IC_{95} : 0,78-0,98]), avec une tendance dose-réponse significative (p = 0,02). L'effet estimé de la verdure dans une zone tampon de 1 250 m est une diminution non significative du risque de dépression (dernier *versus* premier quintile : HR = 0,90 [0,80-1,02]).

Tenant compte des hypothèses relatives au « mécanisme d'action » de la verdure, les auteurs ont effectué des analyses de médiation afin d'estimer la contribution de deux facteurs – l'augmentation du niveau d'activité physique et le renforcement du réseau social – à l'association observée. Leurs résultats n'indiquent pas qu'elle est importante. Une autre piste mériterait d'être creusée : celle de la réduction du stress rapportée par quelques études sur les effets des espaces verts (diminution du niveau de stress perçu ou de celui du cortisol salivaire). La NHS ne fournit pas de données suffisantes pour une telle analyse qui pourrait être réalisée dans d'autres cohortes.

COMMENTAIRES

Cinq articles concernant les relations entre l'exposition à des éléments de l'environnement naturel et la santé humaine font l'objet de brèves dans ce numéro. Trois articles relevant de la même thématique avaient déjà été analysés en 2018 dans le numéro 6 (novembre-décembre) et deux dans le numéro 1 (janvier-février). Cette progression quasi-géométrique traduit bien l'intérêt croissant accordé par les chercheurs (et les décideurs) à ce sujet. La plupart de ces études aboutissent à des relations positives et significatives, ce qui est assez remarquable, même s'il faut tenir compte du biais de publication, et même s'il y a des nuances comme dans le cas de l'étude australienne de Zijlema *et al.* analysée dans ce numéro.

Comme observé précédemment, ce chapeau générique « environnement et santé » regroupe cependant des travaux hétérogènes, non seulement sur le plan méthodologique (études rétrospectives, analyses de cohortes, revues de la littérature, etc.), mais aussi dans le choix des facteurs étudiés (espaces bleus, espaces verts, présence de végétaux, présence d'arbres, etc.), dans celui des indicateurs permettant d'estimer quantitativement ou qualitativement ces facteurs (superficie, distance, fréquentation, visibilité…) et enfin pour ce qui est des impacts retenus, qui peuvent concerner la santé physique dans sa globalité (mortalité, etc.) des morbidités spécifiques, qu'elles soient somatiques (obésité, pression artérielle, etc.) ou psychiatriques (déclin cognitif, dépression, etc.), ou encore des impacts psycho-sociaux en rapport avec la définition de la santé par l'OMS (bien-être, performances scolaires, cohésion sociale, etc.)

Derrière ce foisonnement, on comprend que des hypothèses fort différentes peuvent être émises concernant d'éventuels mécanismes de causalité, que l'on peut regrouper en trois ensembles :

1/ L'environnement naturel peut agir sur notre santé en modifiant les ambiances physiques, chimiques et biologiques auxquelles nous sommes exposés : par exemple, la présence d'une masse d'eau importante ou de surfaces végétalisées a un impact direct sur les niveaux de température. La présence d'arbres peut avoir un impact sur les niveaux de polluants atmosphériques. Les végétaux peuvent aussi émettre des pollens (ce qui est moins favorable à la santé s'ils sont allergisants).

2/ Nos comportements peuvent être modifiés par l'environnement naturel : la proximité d'un parc peut favoriser la marche ou le jogging, celle d'une plage, la pratique de la natation.

3/ Enfin, le contact avec la nature a des impacts psychologiques directs et pour la plupart positifs.

Il serait souhaitable (pour la connaissance, mais aussi pour aider à la décision en matière d'aménagement) que de futurs travaux s'attachent à étudier de manière détaillée ces mécanismes. Les niveaux de température devraient notamment être systématiquement inclus dans les études concernant l'exposition aux espaces verts et bleus (ce qui semble être beaucoup moins souvent fait que pour les niveaux de pollution atmosphérique). Les études s'intéressant à l'impact des aménagements urbains sur la santé *via* l'activité physique devraient comparer les effets de la mise à disposition d'espaces verts et ceux d'autres types d'aménagement (pistes cyclables, appareils de culture physique insérés dans le mobilier urbain). Les travaux portant sur les effets psychologiques et psycho-sociaux devraient comparer non seulement des zones plus ou moins vertes ou bleues, mais aussi des zones ayant, par exemple, une plus ou moins grande valeur esthétique : habiter en face d'une barre d'immeuble ou en face d'une cathédrale (en bon état…) a peut-être des effets psychologiques propres, indépendamment du nombre d'arbres visibles dans l'un et l'autre cas.

Georges Salines

Publication analysée : Banay RF[1], James P, Hart JE, *et al.* Greenness and depression incidence among older women. *Environ Health Perspect* 2019 ; 127(2) : 27001.

doi : 10.1289/EHP1229

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

DIABÈTE : QUELLE CONTRIBUTION DE L'EXPOSITION AUX $PM_{2,5}$?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

Enrichissant la littérature d'une vaste étude prospective qui renforce les preuves d'une association entre la pollution par les particules fines et le risque de diabète, cet article procure également une estimation de la charge du diabète qui pourrait être attribuable à cette pollution.



Dans son rapport sur la pollution et la santé publié en octobre 2017 [1], la Commission du *Lancet* appelait à définir et quantifier la charge du diabète imputable à la pollution atmosphérique par les $PM_{2,5}$ (ainsi que celles des maladies neurodéveloppementales et neurodégénératives, des naissances prématurées et du faible poids de naissance). Cette publication d'une équipe du service de soins pour les anciens combattants des États-Unis (centre de Saint Louis, Missouri) contribue à combler ce besoin de connaissances en fournissant une estimation de la charge de morbidité à l'échelle mondiale pour l'année 2016, après une description de la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'incidence du diabète dans une cohorte de plus d'1,7 million de vétérans.

ÉTUDE LONGITUDINALE DANS LA POPULATION DES VÉTÉRANS

La cohorte a été constituée par le croisement de deux bases de données : celle du département des anciens combattants (pour la sélection d'une population non diabétique à l'entrée [$n = 1\ 729\ 108$, sur la base d'un examen réalisé entre le 1er octobre 2003 et le 30 septembre 2004]), et celle de l'Agence de protection de l'environnement (US EPA) pour l'attribution d'une valeur d'exposition (concentration atmosphérique des $PM_{2,5}$ modélisée à l'échelle du comté de résidence [*Community Multiscale Air Quality modeling system* – CMAQ]). La population a été suivie pendant une durée médiane de 8,5 ans. L'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'incidence du diabète a été examinée en contrôlant 14 variables sociodémographiques et sanitaires (dont : âge, origine ethnique, sexe, indice de masse corporelle, tabagisme, taux de filtration glomérulaire, pression artérielle, affection cardiovasculaire ou pulmonaire chronique), ainsi que deux variables au niveau du comté (densité de population et pourcentage sous le seuil de pauvreté).

L'augmentation de 10 µg/m³ du niveau des $PM_{2,5}$ est associée à une augmentation de 15 % du risque de diabète (*hazard ratio* [HR] = 1,15 [IC_{95} : 1,08-1,22]). L'association persiste (HR = 1,12 [1,02-1,24]) après ajustement supplémentaire sur 55 caractéristiques du comté dans six domaines (santé, mode de vie, recours aux soins, profil socio-économique,

environnement physique et démographie). En référence au premier quartile de la concentration des $PM_{2,5}$ (5-10,1 µg/m³), un excès de risque de diabète est observé dès le deuxième quartile (10,2-11,8 µg/m³ : HR = 1,08 [1,05-1,12]) puis la relation marque un plateau entre le troisième (11,9-13,6 µg/m³ : HR = 1,13 [1,07-1,18]) et le dernier quartile (13,7-22,1 µg/m³ : HR 1,14 [1,10-1,19]).

Les résultats sont robustes à plusieurs analyses de sensibilité, en particulier lorsque le modèle tient compte de la variation temporelle de la concentration atmosphérique des $PM_{2,5}$ (HR pour une augmentation de 10 µg/m³ égal à 1,18 [1,10-1,25]) ou est alimenté par des données d'exposition issues des observations des satellites de la NASA (HR = 1,13 [1,11-1,15]). Si l'étude présente certaines limites (notamment l'absence de prise en compte de la composition des particules ainsi que des facteurs individuels potentiellement importants comme le niveau d'activité physique), quatre analyses complémentaires renforcent la pertinence de ses résultats. Deux avec des événements sanitaires, l'un à valeur de témoin positif (la mortalité toutes causes) et l'autre de témoin négatif (la fracture des membres inférieurs), donnent des résultats conformes à l'attendu : l'augmentation de 10 µg/m³ du niveau des $PM_{2,5}$ a un impact sur la mortalité (HR = 1,08 [1,03-1,13]) et pas sur le risque de fracture (HR = 1). Deux autres analyses utilisant la concentration de sodium dans l'air ambiant à la place de celle des $PM_{2,5}$ (données de mesures du réseau national des stations de surveillance de la qualité de l'air disponibles pour environ la moitié de la population) ne montrent pas d'association avec le diabète ni la mortalité générale.

ESTIMATION DU FARDEAU GLOBAL

Les auteurs ont construit une fonction exposition-réponse à partir des données de 30 études prospectives (dont la leur) en appliquant la méthodologie développée pour le projet *Global Burden of Disease* (GBD). Les travaux sélectionnés présentaient un score de qualité d'au moins 4 sur l'échelle de Newcastle-Ottawa (à 9 points pour les études prospectives) et avaient estimé l'effet du niveau des $PM_{2,5}$ dans l'air ambiant (sept études) ou du tabagisme (actif et/ou passif) sur l'incidence du diabète (le type 2 étant précisé dans 28 études). L'inclusion d'études sur le tabagisme (dotées d'un groupe de référence n'ayant jamais été exposé ni fumé) visait à étendre la plage des valeurs d'exposition (35 µg/m³ pour le tabagisme passif et 667 µg/m³ par cigarette quotidiennement fumée pour le tabagisme actif), les sept études sur les $PM_{2,5}$ dans l'air ambiant provenant de pays développés où les niveaux de fond sont faibles. Les concentrations rapportées ont servi à établir un niveau d'exposition à risque minimum (*Theorical Minimum Risk Exposure Level* – TMREL), compris entre 2,4 et 5,9 µg/m³ (5e percentile de la distribution des concentrations). À partir de ce seuil, le risque de diabète augmente franchement jusqu'à une valeur de 10 µg/m³ (correspondant à l'actuelle norme de qualité de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), puis la courbe s'aplatit et l'excès de risque n'augmente plus que modérément.

Cette fonction exposition-réponse non linéaire et les données de l'étude GBD 2016 ont été utilisées pour produire une estimation de la charge du diabète imputable à une exposition à long terme à un niveau de $PM_{2,5}$ dépassant le TMREL. Les calculs aboutissent à environ 3,2 millions de nouveaux cas de diabète dans le monde (représentant 14 % de la totalité des cas incidents) pour l'année 2016 (intervalle d'incertitude à 95 % [II_{95}] : 2,2-3,8), et à 8,2 millions (II_{95} : 5,8-11) d'années de vie en pleine santé perdues (années de vie ajustées sur l'incapacité [AVAI]), constituées pour moitié d'années de vie perdues en raison de décès prématuré (4,1 millions [3,1-5,1]) et d'années vécues avec une incapacité (4,1 millions [2,4-6,2]). Estimé pour les 10 pays les plus peuplés, le fardeau apparaît particulièrement lourd pour l'Inde, l'Indonésie, le Pakistan, la Chine et le Bangladesh. Les trois premiers pays présentent les taux d'AVAI pour 100 000 habitants (standardisés sur l'âge) les plus élevés : respectivement 221,7 (Pakistan), 189,4 (Indonésie) et 165,5 (Inde). L'estimation de la fraction attribuable pour chaque pays individuellement dessine une tendance générale défavorable aux pays pauvres et à revenu intermédiaire, les moins aptes à faire face à une augmentation de la charge du diabète. Elle risque de s'affirmer sous l'effet de plusieurs forces conjuguées (expansion démographique, urbanisation, industrialisation) qui entraînent une augmentation du nombre de personnes exposées à une pollution atmosphérique importante.

Publication analysée : Bowe B[1], Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. The 2016 global and national burden of diabetes mellitus attributable to $PM_{2,5}$ air pollution. *Lancet Planet Health* 2018 ; 2 : e301-12.

doi : 10.1016/S2542-5196(18)30140-2

[1] Clinical Epidemiology Center, Research and Education Service, VA Saint Louis Health Care System, Saint Louis, Missouri, États-Unis. 1. *Environ Risque Sante* 2018; 17: 228-30.

POLLUTION DE L'AIR AMBIANT ET SURPOIDS/OBÉSITÉ CHEZ DES ENFANTS D'ÂGE SCOLAIRE À BARCELONE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Cette étude transversale à Barcelone (Espagne) enrichit la jeune littérature sur le lien entre la pollution atmosphérique et l'obésité infantile. Ses principaux atouts sont la taille de l'échantillon inclus et la prise en compte de l'exposition des enfants à l'école, ce qui n'avait jamais été fait auparavant.

La pollution atmosphérique est l'un des « obésogènes environnementaux » suspectés sur la base de travaux chez la souris et d'hypothèses mécanistiques impliquant l'inflammation, le stress oxydant et la perturbation endocrinienne, mais les données épidémiologiques sont encore rares. Cinq études avant celle-ci ont examiné la relation entre l'exposition à la pollution liée au trafic et la corpulence de populations d'enfants, aux États-Unis [dont 1, 2], en Chine et en Italie. Contrairement aux quatre premières qui soutiennent une telle relation, l'étude italienne, la plus récente, rapporte des résultats négatifs : dans cette cohorte de naissance romaine



(*n* = 719) suivie jusqu'à l'âge de 8 ans (*n* = 499), aucune association n'est observée entre les concentrations de différents polluants modélisées par *land-use regression* (LUR) à l'adresse du domicile (oxydes d'azote [NOx], dioxyde d'azote [NO_2], $PM_{2,5}$, PM_{10}, $PM_{2,5-10}$ et PM_{abs} [marqueur du carbone suie]) et l'indice de masse corporelle (IMC), les lipides sanguins, l'adiposité abdominale ou le risque de surpoids/obésité.

Un modèle LUR développé dans le cadre du projet ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*) a également été utilisé pour estimer l'exposition résidentielle des 2 660 enfants de Barcelone âgés de 7 à 10 ans inclus dans cette étude (participants à la *Brain Development and Air Pollution Ultrafine Particles in School Chidren* [BREATHE] *study*). Les investigateurs ont considéré les niveaux (concentrations moyennes de l'année 2011) de quatre polluants – NO_2, $PM_{2,5}$, PM_{10} et $PM_{2,5-10}$ – et écarté les NOx et PM_{abs} fortement corrélés au NO_2 (r = 0,92 et 0,93 respectivement). Ils ont aussi analysé l'effet de l'exposition à l'école, un environnement dans lequel les enfants passent entre 23 et 35 % de leur temps. Ils y sont notamment aux heures matinales de pics de pollution due à la circulation, et leur journée dans l'établissement scolaire est émaillée de périodes d'activité physique qui augmente le débit ventilatoire. D'après une petite étude à Barcelone (45 enfants équipés de capteurs individuels), 37 % de la dose journalière de carbone suie est reçue à l'école.

ESTIMATION DE L'EXPOSITION À L'ÉCOLE

Le jeu des polluants mesurés dans l'environnement scolaire ne recouvrait que partiellement celui des polluants mesurés dans l'environnement résidentiel. Il incluait le NO_2, les $PM_{2,5}$, et deux composants de la pollution dont les relations avec l'obésité infantile n'avaient jamais été examinées : le carbone élémentaire (CE, par analyse du carbone des $PM_{2,5}$ selon la méthode thermique) et les particules ultrafines (PUF correspondant ici à des particules de diamètre compris entre 10 et 700 nm). Pour les deux polluants en commun (NO_2 et $PM_{2,5}$), les expositions résidentielle et scolaire ne sont pas directement comparables du fait de la différence de méthode (les auteurs demandant d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats).

L'exposition scolaire a en effet été estimée à partir d'échantillonnages dans les cours des 39 écoles élémentaires participant à BREATHE, aux jours et heures de présence des élèves (de 9 à 17 h durant quatre jours en semaine). Deux campagnes d'échantillonnages ont eu lieu (de janvier à juin 2012 et de septembre 2012 à février 2013) afin de disposer pour chaque école de mesures en saisons chaude et froide (à six mois d'intervalle) à partir desquelles les concentrations moyennes ont été calculées.

RELATION ENTRE L'EXPOSITION ET L'OBÉSITÉ

La taille et le poids des élèves (permettant d'établir l'IMC) avaient été mesurés à leur inclusion dans la BREATHE (entre janvier 2012 et juin 2013) par un personnel entraîné suivant un protocole standardisé. Respectivement 26 et 16 % des enfants présentaient un surpoids et une obésité selon les définitions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : IMC dépassant d'au moins un écart-type (surpoids) et deux écarts-types (obésité) la valeur médiane pour l'âge et le sexe, en référence aux normes de croissance pour les enfants d'âge scolaire publiées en 2007.

La relation entre l'exposition à chaque polluant et le surpoids/obésité a été examinée en traitant la concentration comme une variable catégorielle (répartition par tertiles et calcul des *odds ratio* [OR] dans les deux tertiles supérieurs par rapport au premier) ou continue (estimation de l'effet de l'augmentation d'un intervalle interquartile[IIQ] de la concentration). Les modèles étaient ajustés sur le niveau d'études des parents, leurs catégories d'emploi (employé, auto-entrepreneur, sans emploi), leurs pays de naissance (Espagne ou autre), la taille de la fratrie, la structure familiale (mono ou bi-parentale) et le tabagisme maternel durant la grossesse (variables pertinentes identifiées sur un graphique acyclique dirigé). Des analyses de sensibilité ont été effectuées en intégrant d'autres variables (le sexe de l'enfant, son niveau d'activité physique en dehors de l'école et son exposition à la fumée de tabac à la maison) ou en allégeant l'ajustement par la suppression des caractéristiques parentales « études, emploi et pays de naissance ».

Considérant l'exposition résidentielle, si la probabilité de surpoids/obésité tend à augmenter avec le niveau des polluants (sauf pour le NO_2), un seul résultat notable émerge : l'OR égal à 1,10(IC_{95} : 1-1,22) par augmentation d'un IIQ des PM_{10} (5,6 µg/m³). L'étroitesse de la fourchette des concentrations mesurées a pu réduire la puissance statistique.

L'impact de l'exposition scolaire est plus net, mais la relation n'est linéaire que pour les PUF, aboutissant à une association significative dans le dernier tertile (OR = 1,30[1,03-1,64] *versus* 1,19[0,96-1,51] dans le deuxième). Pour les trois autres polluants, l'association est significative au niveau d'exposition intermédiaire, et moins forte au niveau le plus élevé. Ainsi, pour les $PM_{2,5}$, l'OR est égal à 1,35 (1,07-1,68) dans le deuxième tertile et à 1,09 (0,87-1,36) dans le dernier. Les résultats correspondants pour le CE sont des OR égaux à 1,26 (1,01-1,60) puis 1,23 (0,98-1,56).

Cette non-linéarité pourrait répondre à un phénomène biologique de saturation étant donné la mauvaise qualité de l'air à Barcelone. Plus de la moitié des enfants de cette étude étaient exposés à des concentrations de NO_2 dépassant les recommandations de l'OMS (40 µg/m³) tant à la maison (valeur médiane : 44,4 µg/m³) qu'à l'école (48,5 µg/m³). L'exposition aux $PM_{2,5}$ était moins forte dans l'environnement résidentiel (médiane : 13,4 µg/m³) qu'en milieu scolaire (25 µg/m³), mais dans les deux cas la valeur guide (10 µg/m³) était dépassée dans le premier tertile.

Publication analysée : de Bont J[1], Casas M, Barrera-Gómez J, *et al*. **Ambient air pollution and overweight and obesity in school-aged children in Barcelona, Spain.** *Environ Int* 2019 ; 125 : 58-64.

doi : 10.1016/j.envint.2019.01.048

[1] ISGlobal, Barcelona Institute for Global Health, Barcelone, Espagne.

RÔLE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA FERTILITÉ MASCULINE : UNE QUESTION QUI RESTE OUVERTE

Véronique Ezratty

Service des Études Médicales
EDF – DRH Groupe –
DSSPT – PSS, Paris.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) – composés chimiques omniprésents dans l'environnement et les produits de consommation courante pouvant interférer avec le système hormonal y compris à faible dose – est suspectée de jouer un rôle dans la détérioration de la santé reproductive masculine observée depuis plusieurs décennies avec des disparités selon les pays et les régions. La responsabilité des PE reste difficile à établir notamment en raison de l'exposition des populations à des mélanges de composés chimiques et de l'existence de multiples facteurs confondants pouvant avoir des effets sur la fertilité masculine. Une approche « multipolluants » a été récemment développée afin de caractériser les associations entre biomarqueurs d'exposition à des contaminants environnementaux et des paramètres évaluant la qualité du sperme. Cette nouvelle démarche dite panexposomique[1] s'accorde avec l'évolution des modes de pensée (introduction du concept d'exposome) et des pratiques (développement des techniques de criblage à haut débit) en épidémiologie.

Perturbateurs endocriniens et santé reproductive masculine

Des altérations de la fonction de reproduction mâle ont été rapportées dans de nombreuses espèces de la faune sauvage en lien avec une pollution de l'environnement, en particulier aquatique. Différentes expérimentations menées chez les rongeurs ont permis de caractériser certains effets et

1 Les études d'association panexposomique (*exposome-wide association studies* – EWAS) utilisent des méthodes mathématiques d'études d'association multiples permettant l'analyse combinée de nombreux paramètres d'exposition à l'instar des -études d'association pangénomique (*genome-wide association studies* – GWAS).

mécanismes d'action des PE sur la fonction reproductrice masculine. La plupart des études expérimentales ont cependant été réalisées avec un seul PE, utilisé à des doses souvent supérieures à la dose d'exposition humaine.

Une analyse des variations temporelles et géographiques des quatre composantes du syndrome de dysgénésie testiculaire,[2] un concept proposé par le Danois Niels Skakkebaek dès 2001 mais qui reste controversé, confirme l'altération globale de la santé reproductive masculine en France [1]. L'hypothèse sous-jacente est que l'exposition précoce pendant la vie intra-utérine à des PE serait à l'origine d'anomalies du développement de l'appareil génital masculin avec une augmentation du risque de malformations congénitales chez le garçon (hypospadias et cryptorchidies) ainsi que de cancers du testicule et d'une mauvaise qualité du sperme à l'âge adulte. La qualité du sperme a été évaluée à partir de la base de données Fivnat[3] sur l'aide à la procréation chez 26 609 hommes partenaires de femmes stériles (la fertilité des hommes sélectionnés originaires de l'ensemble de la France métropolitaine a été considérée similaire à celle de la population générale). Les tendances temporelles montrent un déclin de la qualité du sperme depuis 1989. Une précédente étude réalisée en région parisienne de 1973 à 1992 sur un échantillon de 1 351 donneurs de sperme fait suspecter un déclin datant au moins des années 1970. Une étude transversale récente réalisée en Suisse montre aussi une qualité du sperme dégradée à l'échelon national avec seulement 38 % des hommes ayant un sperme de bonne qualité selon les critères de référence de l'OMS. Le rôle délétère du tabagisme maternel sur la qualité du sperme des hommes exposés *in utero* était significatif [2]. Une diminution importante de la qualité du sperme en 15 ans est également observée dans une étude menée chez 30 636 donneurs de banques de sperme chinoises de villes très polluées [3]. Ces résultats sont cohérents avec trois méta-analyses qui montrent une détérioration de la qualité du sperme dans les pays développés. La plus récente [4] conclue à une baisse linéaire de la concentration spermatique de 1,4 % par an dans les pays occidentaux entre 1973 et 2011.

L'augmentation des cas de cryptorchidie et d'hypospadias observée est plus difficile à interpréter car les indicateurs utilisés n'identifient que les cas traités chirurgicalement. Une augmentation de l'incidence du cancer du testicule a été observée dans beaucoup de pays développés au cours des dernières décennies. En France, le taux annuel d'évolution est de 1,5 %, comparable à celui de l'Allemagne et de la Suisse et plus faible que ceux de l'Espagne (6 %) et de la Finlande (4 %).

Une nouvelle approche pour évaluer l'impact sur la fertilité de l'exposition aux facteurs environnementaux : les études d'association panexposomiques (exposome-wide association studies – EWAS)

L'exposome est défini comme la totalité des expositions environnementales incluant les facteurs liés au mode de vie tout au long de la vie. Ce concept impose d'avoir la capacité d'évaluer avec précision les expositions multiples et variables dans le temps et dans l'espace depuis la période prénatale jusqu'au décès afin d'intégrer toutes les informations pertinentes, en particulier pendant les périodes les plus sensibles. Cependant, contrairement au génome, l'exposome est difficile à caractériser et évolue tout au long de la vie. Il peut être approché par la collecte de données sur les habitudes de vie et par des données recueillies par des capteurs individuels sur la pollution de l'environnement

2 Le syndrome de dysgénésie testiculaire (*testicular dysgenesis syndrome,* TDS) est un trouble du développement des testicules pouvant conduire à des malformations congénitales (hypospadias, cryptorchidies) chez le garçon, ainsi qu'à un risque accru de cancer du testicule et une mauvaise qualité du sperme à l'âge adulte, qui constituent les quatre composantes du syndrome

3 Registre national des fécondations *in vitro* de l'association Fivnat : https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/registre-national-des-fecondations-in-vitro-de-l-association-fivnat-1986-2005.

ainsi que par la mesure des substances d'origines exogène et endogène circulant dans le sang ou dans d'autres milieux (urines, lait maternel, microbiote, biopsies tissulaires, etc.). L'étude d'association panexposomique (exposome-wide association study - EWAS) permettrait, à l'instar des études d'association pangénomique (genome-wide association studies – GWAS), de mettre en évidence des associations non attendues entre facteurs environnementaux et effets sur la santé au moyen d'une recherche non ciblée sans hypothèses de départ.

Les études de l'exposome semblent prometteuses pour explorer les effets de l'exposition aux PE sur la santé reproductive masculine, en particulier pendant les périodes de développement de l'appareil reproducteur masculin, y compris *in utero*. Une première étude a exploré l'intérêt et la puissance statistique nécessaire pour utiliser l'approche EWAS dans l'évaluation de la relation entre PE et qualité du sperme des partenaires masculins de couples suivis dans la cohorte américaine LIFE (Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment) [5]. La population étudiée comprenait 501 couples sans diagnostic d'infertilité posé par un médecin et ayant arrêté une contraception dans le but d'avoir un enfant. 473 partenaires masculins ont fourni des échantillons de sperme. Les couples recrutés entre 2005 et 2009 ont effectué des entretiens de base standardisés, des évaluations anthropométriques et devaient remplir un journal de bord quotidien pour caractériser leur mode de vie. Au total, 128 perturbateurs endocriniens appartenant à 15 classes chimiques ont été mesurés dans les urines et le sang : 66 PE persistants parmi lesquels des métaux lourds, des pesticides organochlorés, des substances perfluoroalkyles et polyfluoroalkyles (PFAS), un biphényle polybromé (PBB), des éthers de biphényle polybromés (PBDE) et des polychlorobiphényles (PCB). L'étude a aussi évalué des PE non persistants comme le bisphénol A (BPA), des phtalates et des parabènes. La qualité du sperme a été évaluée selon des critères de référence (mobilité le jour suivant le recueil, volume séminal, concentration spermatique, nombre total de spermatozoïdes, morphologie selon les critères de l'OMS, qualité de l'ADN avec notamment un test de fragmentation).

L'analyse multivariée réalisée après prise en compte de facteurs de confusion (âge, indice de masse corporelle, tabagisme, activité physique régulière et intense l'année précédente, paternité) n'a pas mis en évidence d'association entre la mesure quantifiée de ce large spectre de perturbateurs endocriniens et la qualité du sperme. Il est à noter que plusieurs études antérieurement publiées à partir de la même cohorte avaient montré des associations significatives entre des PE appartenant à des classes spécifiques (benzophénones, phtalates) et la qualité du sperme.

Ce résultat négatif serait expliqué par le manque de puissance statistique de l'étude (n = 473). La taille de l'échantillon requise serait de 2 696 hommes pour identifier des associations entre des facteurs environnementaux et des anomalies de la qualité du sperme. Ce travail met en lumière les difficultés d'ordre statistique de cette nouvelle approche. Par ailleurs, cette étude réalisée chez l'adulte ne reflète pas forcément les expositions aux périodes précoces de sensibilité aux PE, en particulier *in utero*.

La mise en œuvre du concept d'exposome en santé environnementale nécessitera aussi de considérer que les expositions ne se limitent pas aux produits chimiques synthétiques mais comprennent également les nutriments, les médicaments, les produits d'agents infectieux, les métabolites du microbiote, le stress physique et le stress psychosocial. Une simplification excessive des expositions environnementales pourrait conduire à des conclusions erronées.

Le défi pour les années à venir est de confirmer cette tendance à la baisse de la fertilité masculine, d'évaluer sa possible réversibilité et d'arriver à quantifier la part attribuable à des facteurs environnementaux de ce qui relève d'autres facteurs, en particulier génétiques. Le lien entre mauvaise qualité du sperme et augmentation de la morbi-mortalité récemment mis en évidence souligne l'intérêt de cette recherche [6].

Références

[1] Le Moal J, Rigou A, De Crouy-Chanel P, Goria S, *et al*. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme. *BEH* 2018 ; 22-23 : 452-63.

[2] Rahban R, Priskorn L, Senn A, *et al*. Semen quality of young men in Switzerland: a nationwide crosssectional population-based study. *Andrology* 2019 ; 7 : 818-26.

[3] Huang C, Li B, Xu K, *et al*. Decline in semen quality among 30 636 young Chinese men from 2001 to 2015. *Fertil Steril* 2017 ; 107 : 83-8.

[4] Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, *et al*. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017 ; 23 : 646-59.

[5] Chung M-K, Buck Louis GM, Kannand K, *et al*. Exposome-wide association study of semen quality: Systematic discovery of endocrine disrupting chemical biomarkers in fertility require large sample sizes. *Environ Int* 2019 ; 125 : 505-14. doi: 1016/j.envint.2018.11.037.

[6] Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, *et al*. Semen quality is a pr¬edictor of subsequent morbidity. A Danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up. *Am J Epidemiol* 2017 ; 186 : 910-7. doi: 10.1093/aje/kwx067.

EXPOSITION AUX POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES ET QUALITÉ SÉMINALE CHEZ LES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE LIFE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Cette investigation dans la *Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment* (LIFE) *Study* vient étoffer les connaissances concernant les effets d'une pollution atmosphérique de niveau modéré sur la qualité du sperme d'hommes sans problème de fertilité connu. Seules quelques associations sont observées dans un ensemble de résultats n'indiquant pas d'impact de la pollution.



Si la sensibilité des spermatozoïdes au stress oxydant pourrait expliquer que la pollution de l'air altère la qualité du sperme, les travaux épidémiologiques peinent à caractériser la relation. La diversité des méthodes d'évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques, ainsi que des paramètres spermatiques quantitatifs et qualitatifs considérés, rend les études individuelles peu comparables. Tenant compte des caractéristiques de la population incluse et de la pollution régionale, les résultats d'une étude donnée sont difficilement généralisables.

Le besoin de connaissance porte notamment sur les effets d'une pollution ambiante de niveau faible à modéré. Trois études réalisées, comme celle-ci, aux États-Unis, sont globalement négatives, alors que la pollution est plus clairement associée à des altérations du sperme dans des travaux effectués en des régions fortement polluées de Pologne, d'Italie et de Chine.

Cette investigation dans la population de l'étude LIFE peut être comparée aux précédentes études sur le sol américain en termes de niveau d'exposition. Elle s'en distingue par un examen exhaustif de la qualité du sperme, ainsi que par la modélisation de l'exposition résidentielle aux polluants qui marque un progrès par rapport à l'utilisation de données de mesure provenant de stations de surveillance de la qualité de l'air plus ou moins distantes du domicile.

POPULATION ET MESURES

L'étude LIFE a inclus 501 couples sans diagnostic médical d'infertilité ayant un projet de grossesse entre 2005 et 2009 (deux centres investigateurs au Texas et dans le Michigan). Les données de 467 des 473 participants ayant fourni un échantillon de sperme ont été conservées pour cette analyse, après exclusion de cinq cas d'azoospermie et d'un participant dont l'adresse n'a pu être géocodée.

Trente-cinq paramètres de la qualité séminale ont été considérés, dont six généraux (volume de l'éjaculat, numération des spermatozoïdes, concentration spermatique, mobilité immédiate [distance parcourue dans une paille de migration graduée placée dans le réceptacle de recueil du sperme], pourcentage de formes mobiles après 24 h, vitalité [test hypo-osmotique]), sept mesures complémentaires de la mobilité, six mesures de la tête des spermatozoïdes, quatorze autres paramètres morphologiques, et deux mesures de la stabilité de la chromatine.

Les données individuelles entrées comme covariables d'ajustement étaient l'âge, l'indice de masse corporelle (inférieur à 25, entre 25 et 30 ou ≥ 30 kg/m^2), le tabagisme (cotinine sanguine inférieure ou supérieure à la médiane) et la saison (froide [octobre à mars] ou chaude).

Le modèle *Community Multiscale Air Quality* (CMAQ) modifié a été utilisé pour estimer l'exposition résidentielle à six *criteria air pollutants* (dioxyde de soufre [SO_2], oxydes d'azote [NOx], monoxyde de carbone [CO], ozone [O_3], PM_{10} et $PM_{2,5}$), ainsi qu'à cinq constituants des particules (carbone élémentaire, composés organiques, fractions sulfate [ASO_4], ammonium [ANH_4] et nitrate [ANO_3]). Le CMAQ intègre l'inventaire des émissions nationales de l'Agence de protection de l'environnement (US EPA) et les données météorologiques du *Weather Research and Forecasting model* pour produire des prédictions horaires des concentrations atmosphériques tenant compte des propriétés photochimiques des polluants. Dans sa version modifiée, les estimations brutes sont affinées par les données de mesure des stations de surveillance de la qualité de l'air du réseau de l'US EPA.

RARES ASSOCIATIONS DÉTECTÉES

Pour l'analyse principale, les auteurs ont considéré les concentrations moyennes des polluants sur la période des 72 jours précédant le recueil du sperme, couvrant la durée totale du processus de maturation d'une spermatogonie en spermatozoïde. Des analyses secondaires ont été réalisées à des pas de deux semaines (intervalles 0 à 14 jours, 15-29, 30-44, 45-59 et 60 à 72 jours précédant l'échantillonnage) afin de détecter une éventuelle fenêtre d'exposition critique au cours de la spermatogenèse. Des modèles multipolluants ont été utilisés pour examiner les effets d'une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de la concentration atmosphérique de chaque polluant sur chaque paramètre de la qualité séminale.

L'article présente les résultats de l'analyse principale, soutenus par ceux des analyses secondaires (en matériel supplémentaire). Seules 38 associations statistiquement significatives émergent des 385 paires testées, dont sept résistent à la correction pour comparaison multiple selon la procédure de Benjamini-Hochberg. Quatre associations sont mises en évidence pour la première fois entre les $PM_{2,5}$ et des paramètres morphologiques de la tête des spermatozoïdes. L'augmentation d'un IIQ de la concentration des $PM_{2,5}$ (3,1 µg/m^3 pour une valeur médiane de 12,2 µg/m^3) est ainsi négativement associée à la longueur, à la surface et au périmètre de la tête, tandis qu'une relation positive est observée avec le pourcentage de têtes dotées d'un acrosome, constituant un indicateur positif de qualité. Des études de réplication sont nécessaires pour valider ces résultats.

Des associations sont par ailleurs observées avec deux constituants des PM : impacts négatifs de l'ANO_3 (IIQ : 0,74 µg/m^3) sur la surface de la tête, et de l'ANO_3 ainsi que l'ANH_4 (IIQ : 0,38 µg/m^3) sur la mobilité immédiate (distance de migration). D'autres effets sur la mobilité ne sont pas retrouvés alors que ce paramètre est décrit comme particulièrement sensible au stress oxydant. De même, la vitalité et l'intégrité de la chromatine n'apparaissent pas altérées par une augmentation de l'exposition aux polluants. Dans un contexte de pollution ambiante modérée, elle semble peu contribuer aux différences de qualité séminale chez des hommes sans problème de fertilité connu.

Publication analysée : **Nobles CJ**[1], **Schisterman EF, Ha S, *et al*. Ambient air pollution and semen quality.** ***Environ Res*** **2018 ; 163 : 228-36.**

doi : 10.1016/j.envres.2018.02.004

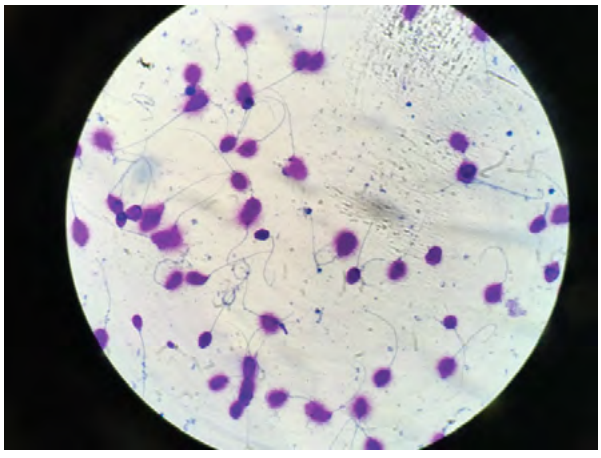
[1] **National Institute of Child Health and Human Development, Division of Intramural Population Health Research, Epidemiology Branch, Bethesda, États-Unis.**

POLLUTION ET QUALITÉ DU SPERME : INTÉRÊT DU TAUX DE FRAGMENTATION DE L'ADN SPERMATIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Comparant des groupes d'habitants de deux régions d'Italie confrontées à une pollution de source spécifique à des groupes témoins, cette étude de petite taille montre que leurs spermogrammes n'offrent pas de caractéristiques différenciantes. Le taux de fragmentation de l'ADN spermatique est en revanche significativement plus élevé chez les hommes vivant dans des zones polluées, ce qui suggère sa valeur comme biomarqueur d'exposition à des contaminants environnementaux délétères pour la santé.

Les connaissances relatives à la fragmentation de l'ADN spermatique – cassures simple ou double brin de l'ADN du spermatozoïde – sont encore incomplètes. Le taux ou indice de fragmentation (DFI pour *DNA fragmentation index*) semble être un marqueur de la qualité du sperme indépendant des paramètres classiques du spermogramme à l'exception de la nécrospermie (pourcentage élevé de spermatozoïdes morts), mais son absence n'exclut pas un taux de fragmentation important. Celui-ci compromettrait moins la fécondation de l'ovocyte et la formation d'un blastocyste que l'implantation et la poursuite du développement embryonnaire, conduisant à des interruptions de grossesse plus ou moins précoces. Il est provisoirement admis qu'un DFI supérieur à 30 % reflète une franche altération du sperme (aucune grossesse évolutive ne pourrait être obtenue lorsqu'il dépasse 45 %) tandis qu'un DFI inférieur à 3 % témoigne d'un sperme de bonne qualité. Dans la plage des valeurs intermédiaires et jusqu'à un certain seuil qui serait compris entre 20 et 30 %, les lésions de l'ADN du gamète masculin semblent pouvoir être efficacement réparées dans l'ovocyte par des mécanismes partiellement élucidés.



La présence de spermatozoïdes dont l'ADN est endommagé dans l'éjaculat relèverait de causes intrinsèques (défauts des processus de maturation et de sélection durant la spermatogenèse [72 jours]), ainsi que de facteurs à l'origine d'un stress oxydant post-testiculaire (l'ADN de cellules saines étant alors lésé lors de leur passage dans l'épididyme), comme des conditions pathologiques (état inflammatoire aigu ou chronique, épisode fébrile), un traitement anticancéreux (chimio- ou radiothérapie) ou l'exposition à des toxiques environnementaux.

À ce titre, la fragmentation de l'ADN spermatique pourrait être à la fois un indicateur sensible et précoce de l'exposition à la pollution et de son impact sur la santé

des hommes. Cette hypothèse est l'un des axes du projet de recherche *EcoFoodFertility* développé en Italie, qui examine les conséquences de la contamination de l'environnement sur la qualité du sperme de volontaires sains (hommes âgés de 20 à 40 ans, non fumeurs ni buveurs excessifs). Le projet a été initié en Campanie, région du sud-ouest du pays touchée par le scandale de la « *Terra dei fuochi* », une plaine qui s'étend du nord de Naples au sud de Caserte ainsi nommée pour les foyers d'incinération sauvage de décharges illégales à ciel ouvert de déchets industriels et urbains contenant des produits toxiques, qui empoisonnent l'air, la terre agricole et les nappes phréatiques. Soixante-dix résidents de cette zone ont été inclus dans ce travail mené entre janvier et décembre 2013 rapportant la qualité du sperme de cinq groupes de sujets vivant dans un environnement plus ou moins pollué.

GROUPES EXPOSÉS ET LEURS TÉMOINS

Les 70 habitants de la *Terra dei fuochi* constituaient le groupe C, ayant pour groupe témoin (E) 105 résidents d'une zone de la Campanie sans implantation industrielle ni pression environnementale forte (recrutés à l'hôpital d'Oliveto Citra, commune de la province de Salerne). Les sujets des groupes A (n = 28) et B (n = 61) étaient des habitants de la province de Tarante, dans la région des Pouilles (au sud-est du pays), siège d'une autre crise environnementale et sanitaire majeure due aux émissions polluantes de grandes aciéries, incluant des rejets de dioxine. Le groupe A constitué de travailleurs de la sidérurgie cumulait expositions résidentielle et professionnelle (y compris à la chaleur). Les sujets des deux groupes avaient été recrutés parmi les patients de la clinique de fertilité régionale. Leur groupe témoin correspondant (D, résidents d'une zone sans contamination environnementale particulière) était composé de 63 patients de la clinique de fertilité de Palerme (Sicile).

Les critères d'exclusion (écartés par l'interrogatoire et l'examen clinique) étaient une maladie chronique, une varicocèle, une prostatite, un autre facteur pouvant affecter la qualité du sperme (fièvre, traitement médicamenteux, exposition aux rayons X, etc.), une toxicomanie et (sauf pour le groupe A) une exposition professionnelle à des agents chimiques toxiques.

ANALYSES ET RÉSULTATS

Les participants ont fourni un échantillon de sperme après une période d'abstinence sexuelle comprise entre deux et sept jours selon les consignes. Les paramètres classiques considérés étaient le volume de l'éjaculat, le nombre et la concentration des spermatozoïdes, ainsi que leur mobilité. Les valeurs étaient normales et comparables dans les groupes C et E (par exemple respectivement 44,2 et 42,8 millions/ml pour la concentration spermatique, et 32,3 et 35 % de formes mobiles progressives à la première heure). Les groupes A, B et D, constitués de patients de centres d'aide à la procréation, présentaient également des valeurs comparables avec une moindre qualité générale du sperme. La concentration spermatique moyenne (19,59 [groupe A], 28,02 [B] et 20 millions/ml [D]) était au-dessus du seuil d'oligospermie de l'Organisation mondiale de la santé (OMS 2010 : 15 millions/ml), tandis que la mobilité moyenne était anormalement basse (respectivement 20,4, 27,2 et 28,6 % de formes mobiles progressives à une heure pour un seuil d'asthénospermie à 32 %).

Le DFI a été déterminé par le test SCD (*sperm chromatin dispersion*) pour les sujets des groupes C et E, et par le test TUNEL (*terminal uridine nick end labeling*) après préparation d'échantillons enrichis en cellules mobiles pour les sujets des groupes A, B et D. Des différences statistiquement significatives sont mises en évidence entre les groupes C (taux de fragmentation moyen : 34,02 %) et E (27,2 %), comme entre les groupes A (31 %) et D (16,8 %), A et B (25 %) et B et D.

Les auteurs ont considéré les données régionales de mesure de la concentration atmosphérique de trois polluants (les PM_{10}, les $PM_{2,5}$ et le benzène) pour éclairer leurs résultats. Elles objectivent une pollution ambiante plus importante dans la *Terra dei fuochi* (groupe C) que dans la zone témoin de la Campanie (groupe E) : par exemple pour les $PM_{2,5}$, la concentration moyenne annuelle est respectivement de 23,44 et 10,62 µg/m^3. Les écarts moins nets entre les régions de Tarante (hors zone industrielle) et de Palerme ne suffisent pas à expliquer la différence du taux de fragmentation de l'ADN spermatique dans les groupes B (25 %) et D (16,8 %).

Publication analysée : **Bosco L[1], Notari T, Ruvolo G, *et al*. Sperm DNA fragmentation: an early and reliable marker of air pollution. *Environ Tox Pharmacol* 2018 ; 58 : 243-9.**

doi : 10.1016/j.etap.2018.02.001

[1] **Department of Biological, Chemistry and Pharmaceutical Sciences and Technologies, University of Palermo, Palerme, Italie.**

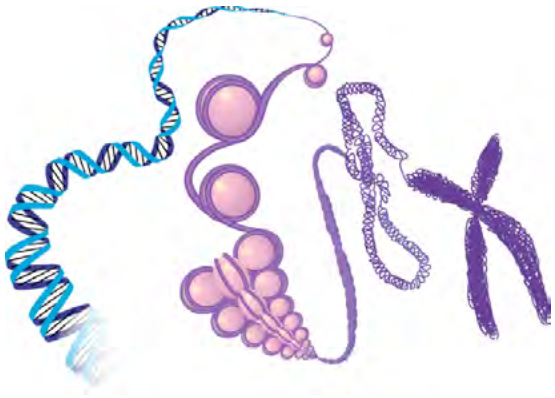
EXPOSITION MATERNELLE À LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET PROFIL DE MÉTHYLATION DE L'ADN PLACENTAIRE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Explorant les effets épigénétiques de la pollution atmosphérique sur l'ADN de cellules du placenta, cette étude met en évidence la sensibilité particulière d'un gène auparavant identifié pour son implication dans la physiopathologie de la pré-éclampsie et de l'hypotrophie fœtale. Au-delà de ce résultat principal, cette investigation dégage des pistes de recherche pour de futurs travaux.

Un nombre croissant d'études épidémiologiques soutient la nocivité de l'exposition *in utero* à la pollution de l'air en termes d'issues défavorables de grossesse (incluant naissance prématurée et faible poids de naissance à terme), mais aussi d'impact sur le développement ultérieur de l'enfant. Pour éclairer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, cette équipe de recherche a travaillé aux interfaces entre la mère et son fœtus – le placenta – et entre l'environnement et les gènes – l'épigénétique.

Jouant un rôle majeur dans les échanges materno-fœtaux et la programmation fœtale, le placenta est un organe transitoire dans lequel la trace des effets d'expositions ayant eu lieu durant la grossesse peut être recherchée. Les échantillons utilisés pour cette étude (prélevés au centre et sur la face fœtale du placenta) provenaient de 668 accouchements de participantes à la cohorte mère-enfant EDEN (Étude des déterminants pré- et postnatals du développement et de la santé de l'enfant) constituée par le recrutement hospitalier (centres hospitaliers universitaires [CHU] de Nancy et Poitiers) de plus de 2 000 femmes enceintes entre 2003 et 2006. Un modèle de dispersion atmosphérique à haute résolution spatiale et temporelle avait été utilisé pour estimer l'exposition résidentielle au dioxyde d'azote (NO_2) et aux PM_{10}. Les auteurs ont également considéré la température journalière moyenne ainsi que l'humidité relative, l'épidémiologie indiquant une influence des facteurs climatiques sur les issues de grossesse. L'évaluation de l'exposition était moins précise que pour les polluants atmosphériques, reposant sur les mesures de la station du réseau Météo France la plus proche du domicile. Des moyennes ont été calculées pour plusieurs fenêtres d'exposition : jour, veille ou avant-veille de l'accouchement, semaine et mois précédents, chaque trimestre de la grossesse et sa durée totale.



PLAN DE L'ÉTUDE

L'hypothèse était celle d'une altération de la fonction placentaire *via* des modifications de la méthylation de dinucléotides CpG (cytosine-phosphate-guanine) induites par l'exposition. Les auteurs ont préalablement défini les sites d'intérêt comme appartenant à des gènes ayant un niveau d'expression spécifique dans le placenta, suggérant leur importance biologique pour la grossesse. Cette analyse focalisée sur des gènes soit particulièrement actifs (fortement exprimés), soit particulièrement silencieux (réprimés), a été complétée par une analyse du profil de méthylation global de l'ADN placentaire selon une approche « agnostique » (*epigenome-wide association study* – EWAS), dans l'objectif de confirmer les résultats de l'analyse ciblée et d'identifier éventuellement d'autres sites CpG dont le niveau de méthylation était sensible à l'exposition.

L'ampleur de cette étude la distingue de deux précédents travaux dans du tissu placentaire et d'un troisième dans du sang du cordon, les quelques autres investigations des variations du profil de méthylation (global ou gène-spécifique) de l'ADN en relation avec la pollution atmosphérique ayant utilisé des cellules du sang circulant d'adultes.

Les covariables prises en compte étaient le sexe de l'enfant, la saison de conception, la durée de la grossesse, le CHU, la parité, l'âge de la mère à la fin de ses études et à la naissance de son enfant, son indice de masse corporelle de pré-grossesse, son tabagisme durant la grossesse, ainsi que des facteurs techniques incluant la composition cellulaire des échantillons.

IDENTIFICATION D'UN GÈNE RETENANT L'ATTENTION

Partant de 18 972 sites CpG localisés dans des gènes singulièrement actifs ou silencieux dans le placenta, l'approche ciblée en identifie neuf dont le degré de méthylation varie avec l'exposition au NO_2 ou aux PM_{10} pour une fenêtre quelconque (associations statistiquement significatives après correction pour comparaisons multiples). Le niveau de méthylation de deux de ces sites (cg17580614 et cg07563400) localisés dans le corps du gène *ADORA2B*, qui se démarque par son activité dans le placenta, diminue avec l'augmentation de l'exposition au NO_2 pour trois fenêtres : le premier trimestre de la grossesse, le deuxième, et sa durée totale. L'analyse EWAS examinant la sensibilité à l'exposition de 425 878 sites confirme les associations entre le niveau de méthylation de cg17580614 et l'exposition totale et durant le deuxième trimestre au NO_2, ainsi que l'association entre cg07563400 et l'exposition pendant le deuxième trimestre.

La convergence des deux approches vers *ADORA2B* retient l'attention dans la mesure où les données d'études chez l'animal et chez l'homme suggèrent l'implication de ce gène codant pour le récepteur de l'adénosine de type A2B dans la pré-éclampsie, l'insuffisance placentaire et le retard de croissance intra-utérin. D'autres gènes candidats potentiellement pertinents émergent des analyses, mais avec un moindre niveau d'accord des deux approches.

L'ensemble soutient la sensibilité de l'épigénome placentaire à une pollution ambiante banale (les concentrations moyennes [durée entière de la grossesse] étaient ainsi égales à 20 [± 4,5] µg/m³ pour les PM_{10} et à 19 [± 7,7] µg/m³ pour le NO_2 ayant valeur de marqueur de la pollution liée au trafic routier). L'impact sur le déroulement et l'issue de la grossesse demande à être examiné plus avant. S'il est grossièrement admis que le niveau d'expression d'un gène est inversement corrélé à son degré de méthylation, la régulation épigénétique est un processus complexe et il est possible que les profils d'expression (établis ici dans des placentas à terme) évoluent au cours de la grossesse.

Au-delà de cette période, se posent les questions du retentissement sur la santé de l'enfant, puis de l'adulte qu'il sera devenu, et même de sa descendance.

Publication analysée : Abraham E[1], Rousseaux S, Agier L, *et al*. Pregnancy exposure to atmospheric pollution and meteorological conditions and placental DNA methylation. *Environ Int* 2018 ; 118 : 334-47.

doi : 10.1016/j.envint.2018.05.007

[1] Univ. Grenoble Alpes, Inserm, CNRS, IAB, Grenoble, France.

ANALYSE D'ARTICLE

L'EXPOSOME URBAIN DURANT LA GROSSESSE ET SES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES DANS NEUF VILLES EUROPÉENNES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Fondée sur les données d'exposition collectées dans six cohortes de naissances européennes dont deux multicentriques, cette description de l'exposome urbain durant la grossesse met en lumière son caractère très variable et diversement déterminé par le statut socio-économique d'une ville à l'autre.

Présentant à la fois des aspects favorables et défavorables à la santé, l'environnement urbain complexe dans lequel évolue aujourd'hui la majorité de la population influence la trajectoire de développement et de santé individuelle dès la vie *in utero*. Cette période de sensibilité particulière aux expositions environnementales focalise l'attention des équipes qui œuvrent à caractériser l'exposome (la totalité des expositions auquel l'individu est soumis) comme les auteurs de cet article, impliqués dans le projet européen HELIX (*Human Early Life Exposome*).

De quoi se compose l'exposome urbain pendant la grossesse ? Les corrélations entre certaines expositions (par exemple, la pollution et le bruit émanant du trafic) et l'agrégation de groupes de populations relativement homogènes dans certains types d'environnements permettent-elles d'en dégager des parties communes ? En quoi l'exposome est-il déterminé par des facteurs socio-économiques ? L'hypothèse d'un cumul des inégalités sociales et environnementales de santé s'applique-t-elle partout ?

Telles sont les questions ayant motivé la réalisation de ce travail d'envergure.



Source : Euro Geographics and UN-FAO

MATÉRIEL UTILISÉ

Les auteurs ont exploité les données de six cohortes de naissances européennes : la cohorte espagnole INMA (*Infancia y medio ambiante*) ayant inclus des femmes enceintes de trois agglomérations urbaines (Sabadell, Valence et Guipuscoa), la cohorte française EDEN (Étude des déterminants pré- et postnatals du développement et de la santé de l'enfant) ayant recruté des participantes des régions de Nancy et de Poitiers, et quatre cohortes monocentriques : BiB (*Born in Bradford*, Royaume-Uni), MoBa (*Norwegian Mother and Child Cohort Study*, Oslo, Norvège), KANC (cohorte de Kaunas, Lituanie) et RHEA (Héraklion, Grèce).

Des méthodes géospatiales similaires avaient été employées dans ces études pour mesurer l'exposition résidentielle à six catégories de facteurs environnementaux délimitant le champ de l'exposome ici examiné : les polluants atmosphériques, le bruit, les conditions météorologiques, les espaces verts et l'environnement bâti. Le nombre d'indicateurs par catégorie allait d'un (pour le bruit : Lden, niveau moyen sur 24 h pondéré) à huit (pour l'environnement bâti, incluant le réseau routier et l'importance du trafic, la densité de la population et celle des immeubles, la connectivité, la « marchabilité » et la desserte bus du quartier, ainsi que sa richesse en divers services : commerces, écoles, infrastructures sanitaires, de loisir, etc.). Au total, 28 indicateurs ont été considérés, caractérisant l'environnement de vie de 28 045 femmes ayant donné naissance à un enfant unique entre 1990 et 2010.

En regard, quatre indicateurs du statut socio-économique (SE) ont été pris en compte : le niveau d'études le plus élevé atteint par la participante ou son conjoint, le niveau SE du quartier (généralement fondé sur un indice composite de défaveur sociale), la catégorie socio-professionnelle et le niveau de revenu du foyer (non disponible pour les cohortes INMA et RHEA).

IMPORTANTE VARIABILITÉ DE L'EXPOSOME

Le premier résultat notable de ce travail est la grande variabilité des expositions auxquelles les femmes enceintes sont soumises d'une ville à l'autre. À titre d'exemple, l'exposome des femmes d'Héraklion se caractérise par les valeurs moyennes les plus élevées de l'indicateur Lden (64,1 dB), de la concentration atmosphérique des PM_{10} (37,4 µg/m³) et de la température moyenne, et les valeurs les plus faibles du dioxyde d'azote (NO_2 : 13,6 µg/m³) et de l'indice de végétation par différence normalisé (NDVI). À Kaunas, l'exposome urbain durant la grossesse est marqué par la moindre intensité du bruit (49,6 dB), ainsi que les valeurs les plus faibles de surface occupée par des immeubles, de connectivité et de marchabilité.

L'examen des corrélations entre les 28 indicateurs aboutit en revanche à des résultats superposables d'une ville à l'autre, à prendre en compte pour les études épidémiologiques. Quelques exceptions sont notées, comme la densité de population qui apparaît très diversement corrélée au bruit (*r* allant de -0,19 à Poitiers à +0,15 à Oslo), aux niveaux de NO_2 (*r* compris entre 0,07 à Kaunas et 0,59 à Poitiers), de $PM_{2,5}$ (de 0,10 à Poitiers à 0,52 à Héraklion) et au NDVI (de -0,64 à Oslo à -0,15 à Kaunas).

INFLUENCE HÉTÉROGÈNE DES FACTEURS SOCIO-ÉCONOMIQUES

Si ce travail confirme l'influence de facteurs SE, des différences considérables sont observées entre les villes, allant jusqu'à dessiner une relation opposée entre le niveau SE et l'exposition aux polluants atmosphériques à Bradford, Nancy et Valence d'une part, et à Oslo, Poitiers et Sabadell d'autre part. Ainsi, au sein de la cohorte EDEN, le niveau d'études est inversement associé à l'exposition au NO_2 et aux $PM_{2,5}$ à Nancy alors qu'il l'est positivement à Poitiers. La situation est contrastée en Espagne où le niveau d'études, peu déterminant à Guipuscoa, est positivement associé à l'exposition au NO_2, au trafic routier et à la densité des immeubles à Sabadell, et négativement associé à la pollution de l'air et à la densité d'immeubles à Valence.

Une analyse factorielle réduite à un jeu de 18 indicateurs clés (à l'exclusion de ceux qui présentent une variabilité intra-ville) identifie quatre composantes expliquant 56 % de la variance de l'effet des facteurs SE. La composante principale (30 % de la variance) rassemble les niveaux de verdure, de bruit et de pollution. À Bradford, les quartiers où le niveau SE est le plus élevé et où résident les femmes des couples les plus instruits sont les quartiers les plus verts et les moins bruyants et pollués. À Oslo, c'est l'inverse. Le niveau SE à l'échelle du

quartier est positivement corrélé à ses caractéristiques « vert, peu bruyant et pollué » dans les villes françaises, mais inversement corrélé à Kaunas et Héraklion.

Ces résultats, qui indiquent la subtilité du jeu des facteurs sociaux et environnementaux dans les inégalités de santé, doivent inciter les autorités locales, en charge de la santé et de la planification urbaine, à examiner précisément la situation dans leur ville afin d'identifier les zones d'interventions prioritaires.

Publication analysée : Robinson O[1], Tamayo I, de Castro M, *et al*. The urban exposome during pregnancy and Its socioeconomic determinants. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126(7) : 077005.

doi : 10.1289/EHP2862

[1] MRC-PHE Centre for Environment and Health, School of Public Health, Imperial College London, Royaume-Uni.

EXPOSITION MATERNELLE AUX CHAMPS ÉLECTROMAGNÉTIQUES D'EXTRÊMEMENT BASSE FRÉQUENCE, PRÉMATURITÉ ET HYPOTROPHIE DANS LA COHORTE ELFE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Tenant compte à la fois de l'exposition professionnelle et résidentielle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence, cette analyse des données de l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe) n'indique aucune relation entre l'exposition cumulée au cours de la grossesse et le risque de prématurité modérée ou de petitesse pour l'âge gestationnel.

Générés par les dispositifs de transport de l'électricité domestique (courant alternatif de fréquence 50 Hz en Europe), les installations électriques et tout appareil raccordé au réseau en fonctionnement, les champs magnétiques alternatifs induisent dans les tissus vivants des courants électriques de faible intensité, suspectés de perturber les processus biologiques du développement fœtal par certains auteurs. Cette hypothèse émergeant d'expérimentations sur des embryons d'amphibiens et de poulets n'est pas soutenue par les travaux chez des mammifères ni éclairée par la connaissance des mécanismes d'interaction biophysique entre les courants induits et les systèmes biologiques.

Les arguments épidémiologiques sont pour leur part très faibles.

APERÇU DE LA LITTÉRATURE EXISTANTE

Les effets de l'exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence (EBF) sur les issues défavorables de grossesse (fausse-couche, anomalie congénitale, prématurité, hypotrophie) ont été examinés dans quelques études focalisées, soit sur l'exposition professionnelle, soit sur l'exposition résidentielle.

Le premier groupe d'études, essentiellement de type cas-témoins, date de l'irruption de l'informatique dans les bureaux. Deux rapportent une augmentation du risque de fausse-couche associée, pour l'une à l'utilisation d'un terminal à écran vidéo pendant plus de 20 h par semaine, pour l'autre à l'exposition à un champ magnétique (généré par le même type d'équipement) particulièrement intense (dépassant 0,9 µT). Le deuxième groupe d'études comporte trois récentes investigations dans des cohortes canadienne (absence d'association entre la proximité résidentielle d'une ligne de transport d'électricité et la prématurité, le faible poids de naissance ou la petitesse pour l'âge gestationnel), britannique (résultats négatifs également sur ces trois critères mais moindre poids des nourrissons de mères

elfe
Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

vivant à moins de 50 m d'une ligne aérienne ou souterraine à haute tension) et finlandaise. Cette dernière, qui ne retrouve pas d'association avec le poids de naissance, se distingue par la prise en compte de l'exposition liée à l'utilisation d'appareils électriques domestiques, évaluée par un questionnaire ainsi que des mesures ponctuelles du champ magnétique dans plusieurs pièces du logement. L'exposition professionnelle a par ailleurs été estimée dans une certaine mesure, sur la base de questions relatives aux équipements électriques du lieu de travail et d'une classification en deux groupes par un hygiéniste au vu de la nature de la source d'EBF et de sa proximité (un champ magnétique ambiant dépassant probablement le niveau de fond à la maison définissant l'exposition professionnelle).

PREMIÈRE INVESTIGATION CONSIDÉRANT L'EXPOSITION CUMULÉE

La cohorte Elfe a inclus 18 329 enfants nés à au moins 33 semaines d'aménorrhée (SA) en France métropolitaine en 2011 dans l'objectif d'analyser l'influence de facteurs familiaux, socioculturels, nutritionnels et environnementaux sur leur développement et leur santé jusqu'à l'âge de 20 ans. De nombreuses données ont été collectées lors de l'entretien avec les mères à la maternité, incluant leur statut vis-à-vis de l'emploi durant leur grossesse et la date de début du congé maternité pour les femmes professionnellement actives. Des informations plus détaillées (dont titre du poste, tâches effectuées et secteur permettant de coder l'emploi selon la Classification internationale type des professions de 1988) ont ensuite été recueillies au premier questionnaire de suivi lorsque l'enfant avait deux mois.

L'échantillon avec données complètes disponible pour cette analyse comportait 12 828 naissances uniques de mères ayant travaillé pendant la grossesse, et 3 889 de mères n'ayant pas travaillé, les femmes au foyer ou en congé parental représentant près de la moitié des cas. L'exposition cumulée aux EBF durant la grossesse (limitée aux 33 premières SA pour la comparabilité) a été estimée pour l'ensemble de la population à l'aide d'une matrice emploi-exposition spécialement développée pour l'évaluation de l'exposition au champ magnétique dans les études en population générale (sur la base, notamment, de plus de 2 300 données de mesures personnelles ou dans la zone de travail), récemment mise à jour dans le cadre de l'étude internationale INTEROCC sur les facteurs de risque de tumeurs cérébrales. Cet outil permet d'estimer l'exposition pour 543 codes emploi, ainsi que pour cinq situations de non activité professionnelle (au foyer, étudiant, chômeur, retraité, prisonnier) à partir de mesures personnelles réalisées à l'intérieur et au cours d'activités et de déplacements à l'extérieur.

ABSENCE D'ASSOCIATIONS AVEC LA PRÉMATURITÉ ET L'HYPOTROPHIE

L'exposition cumulée exprimée en µT-jours a été considérée comme une variable catégorielle (< 17,5 ; 17,5 à 23,8 ; 23,8 à 36,2 ; 36,2 à 61,6 et ≥ 61,6 µT-jours), binaire (au seuil de 44,1 µT-jours) et continue. Des analyses de régression ont été effectuées pour examiner son association avec la prématurité (naissance avant 37 SA révolues : taux de prévalence de 4,4 % dans la population totale) et la petitesse pour l'âge gestationnel (prévalence : 7,7 %), correspondant à un poids inférieur au 10e percentile sur une courbe de croissance personnalisée en fonction de l'âge gestationnel, du sexe, du rang de naissance, ainsi que de l'âge, de la taille et du poids de la mère. Les modèles étaient ajustés sur le tabagisme maternel, les revenus mensuels du foyer, l'hypertension artérielle gravidique et la prise d'un traitement pour infertilité. Deux autres facteurs de confusion potentiels ont été ajoutés pour la prématurité : l'indice de masse corporelle de pré-grossesse et les difficultés psychologiques pendant la grossesse.

Aucune association significative n'est identifiée, mais les auteurs estiment que leurs résultats doivent être confirmés par d'autres travaux prenant en compte l'exposition à la fois professionnelle et résidentielle. Malgré son ampleur, cette étude était sous-dimensionnée pour détecter une faible association avec une exposition de niveau élevé du fait de sa rareté dans la population incluse (la catégorie ≥ 61,6 µT-jours concernait 1,3 % des mères). Par ailleurs, elle n'a pas pu examiner l'éventualité d'un effet de l'exposition aux EBF sur le risque de grande ou très grande prématurité.

Publication analysée : Migault L[1], Piel C, Carles C, *et al*. Maternal cumulative exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and pregnancy outcomes in the Elfe cohort. *Environ Int* 2018 ; 112 : 165-73.

doi : 10.1016/j.envint.2017.12.025

[1] University of Bordeaux, Inserm U1219 EPICENE Team, Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France.

INFLUENCE DE L'EXPOSITION IN UTERO AUX ORGANOCHLORÉS ET PERFLUORÉS SUR LE RISQUE DE PETIT POIDS DE NAISSANCE : ANALYSE POOLÉE DE SEPT COHORTES EUROPÉENNES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Les données de sept cohortes de naissances européennes ont été rassemblées pour accroître la puissance de cette étude du lien entre l'exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens et la petitesse pour l'âge gestationnel. Elle met en évidence des effets modificateurs du sexe du fœtus et du tabagisme maternel, les mécanismes biologiques sous-jacents restant à établir.



Dépendant d'un équilibre hormonal subtil, le développement du fœtus est susceptible d'être perturbé par la charge corporelle maternelle en polluants organiques persistants à activité endocrinienne. Cinq ont été considérés dans cette étude : le PCB 153 (congénère des polychlorobiphényles [PCB] le plus abondant dans l'organisme humain, bien corrélé aux autres et pris pour marqueur de l'exposition totale à cette classe) ; le *p-p'*-dichlorodiphényldichloroéthylène (*p-p'*-DDE), métabolite principal et le plus persistant de l'insecticide DDT ; l'hexachlorobenzène (HCB), autre pesticide organochloré largement utilisé par le passé (en tant que fongicide) ; et les deux substances perfluoroalkylées les plus prévalentes que sont le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA).

Les trois composés organochlorés non *dioxin-like* avaient été mesurés dans sept cohortes mère-enfant européennes (naissances entre 1997 et 2012) : PELAGIE (France), FLEHS I et II (Belgique), la cohorte PCB de Slovaquie, LINC (Pays-Bas), HUMIS (Norvège), et INMA (Espagne). Dans les quatre premières cohortes, les concentrations avaient été déterminées dans des échantillons de sang du cordon. Ce matériel ou du lait maternel avait été utilisé dans LINC, HUMIS rapportait des mesures dans du lait, et deux populations pouvaient être distinguées selon la matrice employée (sang du cordon ou maternel) au sein de la cohorte INMA. Au total, les données étaient disponibles pour 5 446 paires mère-enfant (naissance unique). Quatre cohortes fournissaient également des mesures des PFOS et PFOA (n = 693) : FLESH II (sang du cordon), LINC (sang du cordon ou lait) HUMIS et la cohorte slovaque (lait). Les auteurs ont appliqué des facteurs de conversion précédemment établis pour traduire en concentrations sériques du cordon (considérées comme le meilleur indicateur de l'exposition prénatale) les niveaux mesurés dans les milieux (sang ou lait) maternels.

ÉTENDUE DE L'ÉTUDE

Le critère clinique choisi était la petitesse pour l'âge gestationnel (PAG), définie comme un poids inférieur au 10e percentile sur une courbe âge et sexe spécifique, propre à chaque pays. Par rapport à des paramètres anthropométriques plus souvent utilisés dans ce champ de recherche, comme le poids de naissance, la taille ou le périmètre crânien, la PAG présente l'intérêt d'être un facteur pronostique de certaines complications néonatales, puis de troubles neurocomportementaux dans l'enfance et d'anomalies métaboliques (résistance à l'insuline, adiposité centrale) favorisant la survenue de maladies cardiovasculaires.

En rassemblant les données des sept cohortes, les auteurs disposaient d'un échantillon de taille suffisante pour explorer les effets modificateurs du sexe et du tabagisme maternel sur la relation entre l'exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens et la croissance fœtale, suggérés par les résultats de quelques études individuelles.

Les effets de l'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) des concentrations de chaque substance ont d'abord été estimés dans des modèles ajustés sur un jeu de facteurs de confusion potentiels et déterminants connus du poids de naissance : le sexe de l'enfant, l'indice de masse corporelle de pré-grossesse de la mère, sa taille, son âge, son niveau d'études, le tabagisme pendant la grossesse (oui/non, auto-déclaré) et la parité. Les influences du sexe et du tabagisme ont ensuite été examinées par l'introduction de termes d'interaction. Trois analyses de sensibilité ont été réalisées : en excluant les données de la cohorte slovaque concernant des Roms (21 % des participantes), en prenant en compte (pour les organochlorés lipophiles seulement) la prise de poids durant la grossesse, et en restreignant les données (pour ces mêmes organochlorés) aux seules mesures dans le sang du cordon. Les effets de chaque organochloré ont enfin été ré-examinés dans la population totale en utilisant un modèle multipolluant incluant l'exposition aux deux autres.

RÉSULTATS NOTABLES

L'exposition au PCB 153 est associée au risque de PAG, l'effet étant modeste (*odds ratio* [OR] pour une augmentation d'un IIQ = 1,05 [IC_{95} : 1,04-1,07]) et plus marqué pour un nouveau-né de sexe féminin (OR = 1,09 [1,04-1,14]) que masculin (OR = 1,03 [1,03-1,04] ; *p* [interaction] = 0,025). L'effet modificateur du sexe est encore plus apparent pour l'association HCB-PAG (*p* = 0,0003) qui est positive pour les filles (OR = 1,04 [1,01-1,07]) et inverse chez les garçons (OR = 0,90 [0,85-0,95]). L'analyse de l'influence du tabagisme maternel dévoile une interaction entre les trois variables (HCB, sexe et tabac) : l'exposition au HCB n'augmente le risque de PAG que pour les filles dont la mère a fumé pendant la grossesse : OR = 1,18 (1,11-1,25) *versus* 0,99 (0,94-1,05) pour les filles de mères non fumeuses. Aucune association n'est mise en évidence avec le *p-p'*-DDE. Les résultats sont proches avec le modèle multipolluant.

Les effets de l'exposition aux perfluorés n'apparaissent pas dépendre du sexe, mais un effet modificateur du tabagisme est mis en évidence. Il n'est pas significatif pour l'association PFOA-PAG (*p* = 0,33), bien que l'effet estimé de l'exposition soit plus prononcé quand la mère a fumé pendant la grossesse (OR = 2,18 [1,02-4,64]) *versus* 1,51 [0,87-2,63]). Le tabagisme maternel modifie en revanche franchement l'association PFOS-PAG (*p* = 0,0004) qui est positive chez les nouveau-nés de mères fumeuses (OR = 1,63 [1,02-2,59]), et de sens inverse quand la mère n'a pas fumé durant sa grossesse (OR = 0,66 [0,61-0,72]).

Ces résultats peuvent être interprétés comme doublement indicatifs : d'une part, de la relative faiblesse de l'effet de l'exposition à des perturbateurs endocriniens par rapport à celle du tabagisme maternel, facteur de risque avéré de petit poids de naissance ; d'autre part, de la diversité des mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens et des voies biologiques sur lesquelles ces actions s'exercent.

Publication analysée : Govarts E[1], Iszatt N, Trnovec T, *et al*. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of being born small for gestational age: pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ Int* 2018 ; 115 : 267-78.

doi : 10.1016/j.envint.2018.03.0117

[1] Unit Environmental Risk and Health, Flemish Institute for Technological Research (VITO), Mol, Belgique.

EXPOSITION PRÉNATALE AUX SUBSTANCES PERFLUOROALKYLÉES ET SCORE DE QI À L'ÂGE DE 5 ANS DANS LA COHORTE DE NAISSANCE DANOISE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Les concentrations maternelles de sept substances perfluoroalkylées (PFAS) n'apparaissent pas influencer les capacités intellectuelles des enfants âgés de 5 ans dans cette sous-population de la cohorte de naissance nationale danoise. Les auteurs estiment toutefois que ces résultats ne permettent pas d'écarter à eux seuls des effets neurodéveloppementaux d'une exposition précoce aux PFAS et appellent à des études supplémentaires.



Largement utilisés depuis les années 1950 en tant qu'agents imperméabilisants et anti-taches pour des articles de grande consommation (textiles d'ameublement, vêtements, emballages alimentaires, ustensiles de cuisine, etc.), les PFAS sont extrêmement résistants à la biotransformation et à la dégradation environnementale. Bien que la plupart des pays aient pris des mesures de restriction ou d'interdiction du sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et de l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) à partir des années 2000, ces deux composés les plus massivement produits par le passé sont toujours détectables dans l'organisme humain où leur demi-vie biologique est estimée entre trois et cinq ans.

De nombreuses études indiquent la capacité des PFAS à interférer avec la fonction thyroïdienne des femmes enceintes, ce qui soulève des préoccupations pour le développement intellectuel des enfants. Pour certains auteurs, même une légère diminution des taux circulants d'hormones thyroïdiennes durant la grossesse pourrait entraîner la perte de plusieurs points de quotient intellectuel (QI).

NÉCESSITÉ D'UNE VASTE ÉTUDE

Seules deux études épidémiologiques avaient examiné la relation entre l'exposition prénatale aux PFAS et le QI avant celle-ci. La première a été réalisée dans une zone de la Virginie-Occidentale (États-Unis) où l'eau a été contaminée pendant plusieurs décennies par des rejets industriels. Cette investigation au sein du *C8 Health Project* n'a concerné que le PFOA (ou C8) et inclus 320 enfants âgés de 6 à 12 ans dont le QI a été mesuré sur l'échelle de Weschler. L'exposition prénatale a été estimée rétrospectivement par une modélisation des concentrations sériques maternelles au

troisième trimestre de la grossesse (valeur médiane : 43,7 ng/mL). Les résultats, publiés en 2013, n'indiquent pas d'effet délétère de l'exposition : le QI apparaît même supérieur de 4,6 points en moyenne dans le groupe des enfants les plus exposés (dernier quartile des concentrations sériques) par rapport au groupe témoin (premier quartile), mais il n'existe pas de tendance dose-réponse.

La seconde étude, publiée en 2015, a inclus 120 enfants nés de participantes à la *Taiwan Maternal and Infant Cohort Study*, dont le QI a été mesuré sur l'échelle de Weschler aux âges de 5 puis de 8 ans. L'exposition prénatale à sept PFAS détectables dans plus de 70 % des échantillons de sang maternel collectés au troisième trimestre a été considérée. Deux résultats significatifs sont rapportés dans cette population exposée à des niveaux banals de PFAS. Un doublement des concentrations maternelles d'acide perfluoro-undécaonique (PFUnDA, valeur médiane : 3,42 ng/mL) est associé à une diminution d'1,6 point du QI [IC_{95} : -3 à -0,2] à l'âge de 5 ans. Les résultats à l'âge de 8 ans sont plus cohérents, montrant une tendance générale à la baisse du QI avec l'augmentation de l'exposition aux PFAS à chaîne longue et un effet significatif (diminution moyenne de 2,1 points [-3,9 à -0,2]) d'un doublement de l'exposition à l'acide perfluorononanoïque (PFNA, concentration médiane : 1,44 ng/mL).

La nécessité de conduire une étude de réplication dans une plus vaste population a motivé les auteurs de cette troisième investigation au sein de la *Lifestyle During Pregnancy Study* (LDPS), sous-cohorte de la *Danish National Birth Cohort* ayant recruté plus de 100 000 femmes entre 1996 et 2002, à l'occasion de leur première consultation prénatale.

DONNÉES UTILISÉES

La participation à la LDPS a été proposée à un échantillon de 3 478 mères d'un enfant unique ayant atteint l'âge de 5 ans, ne présentant pas de déficit notamment visuel ou auditif empêchant son évaluation neuropsychologique. Environ la moitié des mères ont accepté et une population finale de 1 592 paires mère-enfant était disponible pour cette analyse. Seize PFAS ont été recherchés dans les échantillons de sang maternel collectés autour de huit semaines d'aménorrhée (SA) et sept, détectés dans plus de 80 % des cas, ont été pris en compte, dont les PFOS et PFOA (taux de détection de 100 %, concentrations médianes respectives égales à 28,10 et 4,28 ng/mL). Les valeurs médianes dépassaient 1 ng/mL pour deux autres composés : le perfluorooctane sulfonamide (PFOSA : 2,32 ng/mL) et le sulfonate de perfluorohexane (PFHxS : 1,07 ng/mL).

Comme précédemment, l'échelle de Weschler a été utilisée pour mesurer le QI des enfants (version abrégée de la *Weschler Primary and Preschool Scales of Intelligence-Revised* [WPPSI-R] évaluant les sous-dimensions QI verbal et QI performance donnant un QI total) et les scores ont été étalonnés pour une moyenne de 100 points et un écart-type de 15 points. Les tests ont été administrés par des psychologues entraînés et chacun a recalculé les scores établis par des collègues pour un certain nombre de tests afin d'évaluer l'écart inter-opérateur (moins de 3 %). Le QI de la mère – qui n'avait pas été pris en compte dans l'étude taïwanaise – a été mesuré par la *Weschler Adult Intelligence Scale*. Les autres covariables considérées étaient l'âge de la mère à la naissance de l'enfant, son indice de masse corporelle de pré-grossesse, sa consommation d'alcool et de tabac durant la grossesse, la parité, le sexe de l'enfant, la SA du prélèvement sanguin et un indicateur du statut socio-économique du foyer (fondé sur les niveaux d'études et les emplois des parents).

RÉSULTATS NÉGATIFS

Les relations entre les concentrations maternelles de chaque PFAS et les scores de QI verbal, performance et total ont été examinées, d'une part en traitant l'exposition comme une variable continue (estimation de l'effet d'une augmentation d'une unité de la concentration log-transformée), d'autre part en la catégorisant par quartile (le premier étant pris pour référence).

Les résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'un effet délétère de l'exposition prénatale aux PFAS. Une seule association émerge de la première analyse, positive, entre le PFNA et le QI verbal (+2,3 points [IC_{95} : 0,1-4,5]). L'analyse par quartile, négative dans la population totale, aboutit à quelques résultats significatifs isolés dans un ensemble inconsistant quand les sexes sont séparés : QI total diminué dans le deuxième quartile du PFHxS chez les garçons, QI total augmenté dans le deuxième quartile du PFOA et QI verbal augmenté dans les deux derniers quartiles du PFNA chez les filles. Les résultats sont robustes aux analyses de sensibilité.

Les auteurs engagent à explorer plus avant l'influence du sexe et à évaluer l'impact de l'exposition aux PFAS sur le QI d'enfants plus âgés, ainsi que sur d'autres critères (fonction cognitive, attention, comportement, performances scolaires et niveau d'étude atteint). Seule l'exposition prénatale a pu être prise en compte : il serait intéressant à l'avenir d'intégrer l'exposition post-natale et d'examiner les effets d'une co-exposition aux PFAS et à d'autres substances susceptibles d'altérer le développement cérébral.

Publication analysée : Liew Z[1], Ritz B, Carlsen Bach C, *et al*. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and IQ scores at age 5; a study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126(6) : 067004.

doi : 10.1289/EHP2754

[1] Department of Epidemiology, Fielding School of Public Health, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, États-Unis.

EXPOSITION PRÉNATALE AUX POLLUANTS DE L'ENVIRONNEMENT INTÉRIEUR ET DE L'AIR EXTÉRIEUR ET TRAJECTOIRE DE DÉVELOPPEMENT COGNITIF JUSQU'À L'ÂGE DE 7 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Originale par son approche multi-exposition et trajectoire développementale, cette étude mexicaine indique qu'une mauvaise qualité de l'air intérieur durant la grossesse augmente la probabilité que l'enfant suive une trajectoire de développement cognitif sous-optimale. Ses résultats soutiennent la pertinence d'une politique d'assainissement des logements.

Les connaissances relatives aux effets de l'exposition prénatale à des polluants environnementaux sur le développement cognitif proviennent essentiellement d'études transversales sinon de cohortes dans lesquelles les capacités cognitives ont été ponctuellement mesurées. D'où l'intérêt de cette analyse des données d'une cohorte mexicaine (964 naissances vivantes uniques) dans laquelle un suivi longitudinal était programmé jusqu'à l'âge scolaire, comprenant deux évaluations à 12 et 18 mois (*Bayley Scales of Infant Development* [BSID II]), puis deux autres à 5 et 7 ans (respectivement *McCarthy Scales of Children›s Ability* [MSCA] *Test* et *Weschler Abbreviated Scale of Intelligence* [WASI]).

L'échantillon disponible (n = 718) incluait une majorité d'enfants ayant complété le suivi (n = 449) ou passé trois des quatre tests (n = 186). Les données des évaluations aux différents temps ont été converties en z-scores puis entrées dans une analyse de classes de trajectoire latente (*Latent Class Growth Analysis* [LCGA]) qui a abouti au classement des enfants en trois groupes : trajectoire de développement cognitif élevée (14,8 %), moyenne (50,4 %) et basse (34,7 %). La meilleure trajectoire a été prise pour référence et le risque d'une évolution moins favorable a été examiné au regard de l'exposition prénatale à différents polluants de l'environnement intérieur et de l'air extérieur.

NATURE ET MESURE DES EXPOSITIONS

Les informations sur la pollution intérieure provenaient de questionnaires administrés à domicile aux futures mères recrutées au deuxième trimestre de leur grossesse parmi les habitantes de la ville de Cuernavaca (au sud du Mexique). La population avait été constituée pour une étude contrôlée randomisée sur les effets d'une supplémentation en oméga 3 durant la grossesse (participation sur la base du volontariat). Le questionnaire était focalisé sur les facteurs de risque d'asthme et d'allergie dans l'environnement domestique et permettait d'établir un score maximum de 9 points : présence de moisissures ou d'humidité sur les murs ou le plancher au cours du dernier mois (oui = 1 ; non = 0), type de poêle utilisé

(à bois ou à pétrole = 2 ; à gaz = 1 ; électrique = 0), utilisation d'un extracteur/ventilateur d'air en cuisinant (oui = 0 ; non = 1), maintien d'une fenêtre ouverte dans la journée (oui = 0 ; non = 1), utilisation de pesticides à la maison (oui = 1 ; non = 0), tabagisme maternel (oui = 1 ; non = 0), autre fumeur au foyer (oui = 1 ; non = 0), utilisation de pots en argile (contenant du plomb) pour préparer le repas (oui = 1 ; non = 0). Aucune des participantes ne rapportait fumer et pratiquement tous les logements étaient équipés d'un poêle à gaz : ces deux items ont été exclus, ramenant le score maximum à 6. Sa valeur moyenne était de 3,8 (± 1,1) et deux variables expliquaient 44 % de sa variance : la présence d'un fumeur au foyer et l'utilisation de pots en argile. Les analyses ont été effectuées avec le score global et avec chaque item individuellement.

L'impact de l'exposition résidentielle aux oxydes d'azote (NO_2 et NOx) et à trois composés organiques volatils (benzène, toluène et xylène [BTX]) a également été examiné. Des modèles *land use regression* spécifiques à la zone de l'étude avaient été développés à cet effet, des mesures effectuées



durant deux semaines en 60 sites à travers la ville ayant établi à 60-70 % leur capacité prédictrice de la variabilité des niveaux de concentration atmosphérique. Les valeurs étaient relativement faibles : médianes (intervalle interquartile) égales à 16,2 (± 10,2) et 21,2 (± 17,2) ppb pour les NO_2 et NOx, et égales à 2,3 (± 1,3), 8,3 (± 11,9) et 3,5 (± 5,2) µg/m³ pour les trois membres des BTX.

ASSOCIATIONS OBSERVÉES

L'exposition prénatale à la pollution intérieure apparaît influencer la trajectoire de développement cognitif dans un modèle ajusté sur un indicateur du statut socio-économique, le niveau d'étude de la mère et son intelligence (évaluée par sa capacité de raisonnement abstrait au test des matrices de Raven), le bras de l'étude (supplémentation ou témoin), l'allaitement maternel à l'âge de 3 mois, le niveau de stimulation procuré au nourrisson (entre 6 et 12 mois) par l'environnement familial (sur la base du questionnaire HOME – *Home Observation for Measurement of the Environment*), la scolarisation à l'âge de 7 ans (établissement public ou privé) et le sexe. Une augmentation d'1 point du score global augmente de 26 % la probabilité d'une trajectoire de développement moyenne (*odds ratio* [OR] = 1,26 [IC_{95} : 1,01-1,55]) et de 41 % celle d'une trajectoire basse (OR = 1,41 [IC_{95} : 1,11-1,79]).

Les analyses avec chaque item du score indépendamment indiquent l'importance de la ventilation du logement, la probabilité d'une trajectoire de développement cognitif sous-optimale étant significativement associée à la présence de moisissures ou d'humidité, ainsi qu'à l'absence de fenêtre constamment ouverte et d'extracteur d'air de cuisine.

Aucune association n'est mise en évidence avec la pollution de l'air extérieur.

L'ajustement supplémentaire sur le poids de naissance ne modifie pas ces résultats.

Les auteurs mentionnent plusieurs limites à leur étude : l'auto-déclaration des expositions au domicile, l'absence d'information sur l'exposition en période post-natale (qui pourrait être en partie responsable des associations observées, les comportements et habitudes de vie perdurant), et le fait que les mères sensibilisées à l'importance d'un environnement de vie sain sont probablement soucieuses d'une manière générale de fournir à leur enfant toutes les conditions d'un bon développement.

En regard, ils relèvent l'intérêt d'un score d'exposition global à la pollution intérieure pour ce qu'il représente – l'impact combiné de facteurs souvent associés – et pour ce qu'il évite à l'analyse statistique – le risque de faux résultats significatifs inhérent aux comparaisons multiples.

COMMENTAIRES

Cette étude des effets de la pollution de l'environnement maternel pendant la grossesse sur le développement des enfants a tout d'abord l'originalité d'utiliser la notion de trajectoire développementale, un concept utilisé jusqu'ici pour suivre l'évolution des enfants présentant des troubles du spectre de l'autisme. Une trajectoire de développement est la voie que prend le comportement d'un jeune individu au fil du temps dans un domaine particulier. Il s'agit donc d'une notion dynamique, qui permet de tenter de corréler au cours du temps les expositions à la pollution et les résultats de tests d'apprentissage.

L'étude suggère que l'exposition des enfants aux polluants de l'air intérieur aurait un effet négatif sur le développement cognitif de 0 à 7 ans, en utilisant des tests psychométriques différents pour les différents âges de l'enfance. Un grand nombre de facteurs de confusion potentiels a été considéré : histoire obstétricale, mensurations des enfants et apports nutritionnels, indice socio-économique des parents, niveau d'études de la mère. Le type d'école (publique ou privée à 7 ans) a également été intégré au modèle. Les résultats constituent un plaidoyer pour les interventions de réduction des polluants de l'air intérieur pendant la grossesse : améliorer la ventilation des logements et des bureaux, réduire l'humidité, supprimer les moisissures, exclure l'utilisation de pesticides, etc.

On peut être tenté de rapprocher ces résultats de ceux d'une étude norvégienne parue dans la revue *PNAS* en juin 2018, qui tend à montrer que le quotient intellectuel baisse chez les générations nées après 1975. La tendance à la hausse de l'intelligence tout au long de l'histoire de l'humanité se serait arrêtée à notre époque, voire une tendance à la baisse se serait amorcée. Les auteurs, Bernt Bratsberg et Ole Rogeberg, sont deux économistes du Centre Frisch d'Oslo. Ils attribuent cette baisse à un environnement culturel moins favorable pour les jeunes générations, en soulignant pourtant qu'elle ne doit rien ni aux gènes ni à la sociologie, et qu'elle est imputable à « *d'autres facteurs environnementaux* ». L'étude des performances intellectuelles des jeunes Norvégiens nés entre 1962 et 1991, et testés à l'occasion de la conscription, a en particulier comparé les QI de frères, donc de personnes issues d'un milieu social strictement identique, et aux gènes proches. Il a augmenté de 0,20 point par an entre la cohorte née en 1962 et celle née en 1975, puis a baissé de 0,33 point par an entre celle née en 1975 et celle née en 1991. Les auteurs privilégient, pour expliquer leurs résultats, l'évolution de facteurs environnementaux et citent notamment la télévision et les médias, le « *déclin des valeurs éducationnelles* », les « *dégradations des systèmes éducatifs et scolaires, et de l'éducation au sein des familles* », la nutrition et la santé.

On ne peut plus exclure que l'environnement, qu'il soit physique, chimique, éducatif ou culturel ait un impact sur le développement des enfants, et à terme sur les capacités cognitives de populations tout entières, avec des conséquences sociologiques susceptibles de compromettre nombre d'acquis. Une bonne raison de changer de paradigme ?

Elisabeth Gnansia

Publication analysée : Gonzalez-Casanova I[1], Stein AD, Barraza-Villarreal A, *et al*. Prenatal exposure to environmental pollutants and child development trajectories through 7 years. ***Int J Hyg Environ Health*** **2018 ; 221 : 616-22.**

doi : 10.1016/j.ijheh.2018.04.004

[1] Department of Global Health, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, États-Unis.

ANALYSE D'ARTICLE

L'EXPOSOME CHIMIQUE IN UTERO ET DANS L'ENFANCE : DONNÉES DU PROJET EUROPÉEN HELIX

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

Exploitant la base de données unique du projet HELIX (*Human Early Life Exposome*) qui rassemble six cohortes de naissances européennes, ce travail indique que l'exposome chimique du début de vie est fortement déterminé par le pays de résidence et en discute les raisons possibles. Conformément à l'attendu, les niveaux des biomarqueurs d'exposition de la mère et de l'enfant ne sont corrélés que pour les polluants persistants.

Les auteurs ont constitué une sous-cohorte de 1 301 paires mère-enfant en sélectionnant par randomisation environ 200 paires parmi celles remplissant leurs critères d'inclusion dans chacune des six cohortes d'HELIX : BiB (*Born in Bradford*, Royaume-Uni), EDEN (Étude des déterminants pré- et postnatals du développement et de la santé de l'enfant, France), INMA (*Infancia y medio ambiante*, Espagne), MoBa (*Norwegian Mother and Child Cohort Study*, Norvège), KANC (*Kaunas Cohort*, Lituanie) et RHEA (*Mother-Child Cohort in Crete*, Grèce). Quarante-cinq substances ont été prises en compte, dont huit composés organochlorés (OC), deux polybromodiphényléthers (PBDE), cinq composés per (ou poly) fluoroalkylés (PFAS), 14 éléments-traces (toxiques ou essentiels), 10 métabolites des phtalates, sept phénols, six métabolites de pesticides organophosphorés (OP) et la cotinine.

FORCES ET FAIBLESSES À CONSIDÉRER

Chez l'enfant, la collecte des échantillons biologiques (urine [pour la détermination des phtalates, phénols, OP et cotinine], sang total [éléments-traces], plasma [PFAS], sérum [OC et PBDE]) avait suivi une procédure harmonisée et toutes les analyses ont été réalisées dans le même laboratoire norvégien. La seule variable était l'âge au moment de la collecte, compris entre 6 et 12 ans (l'âge moyen de la sous-cohorte totale était de 8,1 ans ; il allait de 6,4 ans dans la population de KANC à 10,9 ans dans celle d'EDEN). L'inégalité d'âge pouvant expliquer que les niveaux de concentration de certains contaminants soient sensiblement différents d'une cohorte à l'autre, ces différences ont été explorées après ajustement sur l'âge.

S'agissant des données maternelles, les auteurs attirent l'attention sur l'absence de standardisation dans la collecte et le traitement des échantillons. Les cohortes ayant été constituées avant la mise en place d'HELIX, chacune a suivi son propre plan d'étude. L'urine avait été ponctuellement prélevée au cours du premier, deuxième ou troisième trimestre de grossesse, et les prélèvements sanguins avaient été effectués à

un âge gestationnel moyen allant de 13,7 (INMA) à 26,6 (BiB) semaines d'aménorrhée. Certains contaminants avaient été mesurés chez la plupart ou toutes les participantes à INMA, EDEN (PFAS, phtalates, phénols) et RHEA (PBDE) incluses dans cette sous-cohorte, et ce sont alors ces données disponibles qui ont été utilisées. Autrement, les auteurs se sont procuré des échantillons dans la biobanque de chaque cohorte et les analyses ont été centralisées dans le même laboratoire. Différentes matrices étaient disponibles (sang total périphérique [BiB, EDEN, KANC, MoBa, RHEA], sang du cordon [INMA], plasma [BiB, INMA, MoBa, RHEA], sérum [BiB, EDEN, INMA, RHEA]) qui ne se prêtaient pas toujours aux déterminations souhaitées. Le nombre d'échantillons analysables allait de 648 pour le PBDE 153 à 1 240 pour quatre PFAS (acide perfluorooctanoïque [PFOA], sulfonate de perfluorooctane [PFOS], acide perfluorononanoïque [PFNA] et sulfate de perfluorohexane [PFHxS]).

APERÇU DE L'EXPOSOME

D'une manière générale, les résultats montrent que les femmes enceintes comme les enfants sont exposés à un mélange complexe de contaminants environnementaux. Respectivement 35 et 33 substances sur 45 étaient détectables dans plus de 90 % des échantillons maternels et de l'enfant. Chez les mères, les substances présentes aux niveaux de concentration médians les plus élevés étaient le 4,4'dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), le PFOS, le plomb, le monoéthylphtalate (MEP), le méthylparabène (MEPA) et le diméthylphosphate (DMP) respectivement pour les OC, PFAS, éléments-traces, phtalates, phénols et OP. Les contaminants prédominants étaient les mêmes chez les enfants sauf le phtalate (mono-isobutylphtalate [MiBP]) et l'OP (diméthylthiophosphate [DMTP]).

Toutefois, chaque cohorte présentait un profil particulier, les niveaux de concentration médians de certaines substances variant parfois considérablement. Par exemple, celui du polychlorobiphényle (PCB) 180 dans les échantillons maternels allait de 3,55 ng/g de lipide dans la cohorte britannique à 35,4 ng/g dans la cohorte française. Le niveau du MiBP dans les urines des enfants allait de 25 µg/g de créatinine dans la cohorte norvégienne à 76,7 µg/g dans la lituanienne, et ce n'était pas le principal métabolite des phtalates dans la cohorte française (où le MEP prédominait) ni dans la cohorte grecque (mono-2-éthyl-5-carboxypentylphtalate [MECPP]).

Les grandes différences observées, à la fois en termes de composé le plus présent au sein d'une famille chimique et de niveaux de concentration, reflètent des situations d'exposition très variables d'un pays à l'autre. Selon le composé et son caractère persistant ou pas, les facteurs explicatifs sont à rechercher dans deux directions : le mode de vie (en particulier la composition du régime alimentaire et celle du panier des produits de consommation courante, notamment d'hygiène et de soin, ainsi que la qualité de l'air intérieur) et l'évolution de la contamination environnementale, pour laquelle il faut prendre en compte la pollution historique et la réglementation nationale (date d'entrée en vigueur et niveau de protection).

Pour la plupart des polluants persistants, en particulier tous les PCB, le DDE, le PFHxS, le PFOS et le mercure, les coefficients de corrélation entre les concentrations maternelles et de l'enfant sont supérieurs à 0,4, ce qui peut être considéré comme un niveau de corrélation modéré à élevé en tenant compte de l'écart de six à douze ans entre les deux recueils. Une contribution de l'allaitement est soutenue par l'observation des plus forts niveaux de corrélation pour les PCB, le DDE et l'hexachlorobenzène (HCB) dans la cohorte MoBa, l'allaitement prolongé étant une pratique courante en Norvège. Plus généralement, la corrélation mère-enfant pour les polluants persistants peut s'expliquer par des facteurs alimentaires à la fois qualitatifs (relative stabilité du mode d'alimentation dans le temps) et quantitatifs (lente diminution des niveaux de contamination des aliments, en particulier d'origine animale).

Publication analysée : Haug LS[1], Sakhi AK, Cequier E, *et al*. In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environ Int* 2018 ; 121 : 751-63.

doi : 10.1016/j.envint.2018.09.056

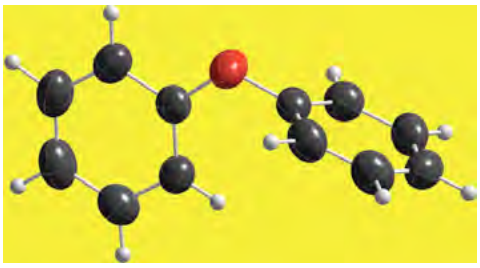
[1] Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norvège.

EXPOSITION PRÉNATALE AUX PBDE ET NEURODÉVELOPPEMENT : ÉTAT DES LIEUX DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

La majorité des études ayant examiné les compétences cognitives, comportementales ou motrices d'enfants en relation avec leur exposition prénatale aux polybromodiphényléthers (PBDE) soutient un effet délétère de ces composés. Cette littérature présente toutefois des failles qui empêchent une conclusion définitive selon les auteurs de cet article. Ils appellent les investigateurs à uniformiser leurs pratiques et à s'intéresser de plus près au mécanisme de toxicité.

Seize études publiées entre août 2009 et avril 2018 ont été rassemblées pour ce bilan des preuves d'effets neurodéveloppementaux de l'exposition prénatale aux PBDE. Le précédent travail de ce type, embrassant les trois grands domaines du développement neurologique de l'enfant – la cognition, le comportement et la motricité – datait de 2014. Il reposait sur huit études publiées jusqu'en novembre 2013, dont cinq rapportaient les effets de l'exposition *in utero* (estimée par la mesure des concentrations dans le sang maternel ou du cordon) et ont été conservées pour cette mise à jour. Les trois autres, fondées sur des mesures dans le lait maternel (indicatives de l'exposition en période prénatale mais ne permettant pas de la distinguer de l'exposition postnatale) ou dans le sang de l'enfant, ont été écartées. Deux revues ont par ailleurs été publiées en 2017, focalisées sur le domaine cognitif pour l'une [1], et comportemental pour l'autre, mêlant des études d'exposition pré- et postnatale.



La mise en évidence expérimentale d'effets perturbateurs endocriniens des PBDE sur l'axe thyroïdien et la connaissance du rôle crucial des hormones thyroïdiennes maternelles pour le bon développement du cerveau fœtal ont conduit à l'hypothèse d'altérations relatives à une carence d'apport, avec une différence de sensibilité possible liée au sexe du fœtus. La prise en compte de ces facteurs potentiellement modificateurs ou explicatifs de la relation PBDE-neurodéveloppement a été examinée.

CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES INCLUSES

Le matériel des 16 études sélectionnées (à partir d'une recherche *via* PubMed et Web of Science limitée aux articles en anglais) provenait de neuf cohortes de naissances dont trois européennes (Espagne [INMA], France [PELAGIE] et Pays-Bas [COMPARE]), trois asiatiques (Chine, Corée et Taïwan) et trois américaines, qui avaient donné lieu à plusieurs

analyses (cohortes HOME de l'Ohio [six articles], CHAMACOS de Californie [deux articles] et WTC de New York [exposition consécutive aux attentats du 11 septembre 2001 sur le *World Trade Center* : deux articles]). La taille de la population allait de 36 (cohorte taïwanaise) à 622 (CHAMACOS) participantes et les enfants avaient été suivis pendant un à douze ans. De nombreux PBDE avaient généralement été mesurés (dans le sang maternel prélevé durant la grossesse ou lors de l'accouchement [dix études] ou dans le sang du cordon [six]) ; les auteurs se sont concentrés sur les résultats rapportés pour les congénères les plus prévalents (BDE 47, 99, 100 et 153) ou la somme de leurs concentrations. L'exposition avait été mesurée antérieurement à l'année 2004 (marquant l'interdiction des formulations penta et octa dans l'Union européenne et l'arrêt volontaire de leur production aux États-Unis) dans les cohortes WTC, CHAMACOS, INMA et COMPARE, et sept analyses (dans les cohortes HOME et PELAGIE) s'appuyaient sur des mesures réalisées entre 2002 et 2006. En Asie, aucune réglementation n'est venue réduire l'usage des PBDE avant 2016 (à Taïwan).

IMPRESSION D'ENSEMBLE

Respectivement 13, 12 et neuf études rapportaient les effets de l'exposition sur des aspects du développement cognitif, comportemental et moteur. Une multitude d'échelles avaient été utilisées, ce qui rend les études difficilement comparables, mais toutes étaient des outils de mesure validés et appropriés aux âges des enfants évalués. D'autres problèmes sont plus importants aux yeux des auteurs.

Si les résultats dans les trois domaines dessinent un ensemble cohérent, suggérant fortement la neurotoxicité développementale des PBDE, la relation est mal caractérisée. Certains investigateurs l'ont examinée à travers la répartition des scores aux tests neurocomportementaux dans leur population (par des analyses de régression linéaire simple), d'autres ont comparé la probabilité d'un score inférieur ou supérieur à un certain seuil entre groupes d'exposition (les résultats étant exprimés sous forme d'*odds ratio*, de rapport de risque ou de taux d'incidence). Cette deuxième approche n'est pertinente que pour les tests à visée (et seuil) diagnostique, et elle ne permet pas d'examiner la relation dose-réponse, qui a été présumée linéaire même lorsque le score était traité comme une variable continue (concentrations log-transformées).

Un socle de covariables commun à la plupart des études, et *a priori* pertinent, a été pris en compte pour l'ajustement (incluant fréquemment, au rang des caractéristiques maternelles, l'âge, l'ethnicité, le niveau d'études, le statut marital, le quotient intellectuel, le tabagisme et le statut socioéconomique). En revanche, la co-exposition à des neurotoxiques avérés, dont les métaux lourds et les polychlorobiphényles, n'a été considérée que dans les cohortes PELAGIE, CHAMACOS (pour une seule des deux analyses) et HOME (pour deux des six analyses).

Si le schéma longitudinal est proche de l'idéal, la sélection des participants à l'inclusion (sur le critère de disponibilité de l'ensemble des données) et la perte d'une partie de la population au cours du suivi (souvent la frange socialement vulnérable qui est également la plus exposée) sont des sources non négligeables de biais. Une trop petite population finale réduit la capacité de détecter des associations réelles (la taille de l'échantillon était inférieure à 200 dans neuf des 16 analyses), tandis que les nombreuses hypothèses d'associations testées augmentent la probabilité de résultats significatifs hasardeux (aucun des articles passés en revue ne mentionnait d'ajustement pour comparaisons multiples).

Un échantillon trop faible ne permet pas de réaliser des analyses secondaires ou de sensibilité pertinentes. Les hormones thyroïdiennes maternelles avaient été mesurées dans trois cohortes (INMA, COMPARE et CHAMACOS), mais leur influence sur la relation entre l'exposition aux PBDE et les performances des enfants (dans les trois domaines) n'a été examinée que dans la cohorte états-unienne qui ne l'a pas observée. Une interaction du sexe est rapportée dans neuf études dont les résultats ne sont pas cohérents. Les associations plus fortes chez les filles à un certain âge et chez les garçons à un autre pourraient témoigner de différences dans la vitesse d'acquisition des compétences ou être liées à l'exposition post-natale.

Publication analysée : **Gibson EA[1], Siegel EL, Eniola F, Herbstman JB, Factor-Litvak P. Effects of polybrominated diphenyl ethers on child cognitive, behavioral, and motor development.** *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15 : 1636.

doi: 10.3390/ijerph15081636

[1] Department of Environmental Health Sciences, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, États-Unis.

STATUT EN CUIVRE DE L'ORGANISME MATERNEL ET DÉVELOPPEMENT NEUROPSYCHOLOGIQUE DES ENFANTS JUSQU'À L'ÂGE SCOLAIRE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

Participant à combler le manque de connaissance des effets du statut maternel en cuivre sur le développement du cerveau fœtal, cette analyse dans la cohorte de naissances espagnole INMA (*Infancia y medio ambiante, environment and childhood*) ouvre des pistes pour de futurs travaux.



Présent dans toutes les cellules de l'organisme, le cuivre participe à de nombreux processus biologiques : respiration cellulaire, défense anti-oxydante, formation de tissu conjonctif, synthèse de neurotransmetteurs, etc. La concentration intracellulaire de ce métal de transition par nature très réactif, donc potentiellement toxique, est finement régulée par le jeu de l'absorption digestive, du stockage/relargage hépatique et de l'élimination biliaire. Des anomalies de ce métabolisme entraînant une carence ou une surcharge sévères sont à l'origine de syndromes cliniques complexes à forte expression neurologique, comme dans la maladie de Menkes (défaut d'absorption du cuivre) et celle de Wilson (défaut d'élimination), dues à des mutations génétiques affectant respectivement les transporteurs entérocytaire et hépatique.

Le métabolisme du cuivre est associé à celui du fer – autre élément trace essentiel à faible marge toxique – *via* la céruloplasmine, la protéine de transport plasmatique du cuivre. Chargée de son ligand, elle développe une activité ferroxidase qui augmente le degré d'oxydation du fer et le rend acceptable par sa propre protéine de transport (la transferrine).

L'importance de l'homéostasie du cuivre pour le bon développement du cerveau fœtal a été mise en évidence expérimentalement (chez le rat), mais les études chez l'homme sont encore très rares. Au sein du projet INMA, les participantes du centre de Valence ont eu une détermination de leur statut en cuivre, ainsi qu'en fer, zinc et sélénium au premier trimestre de la grossesse (échantillon de sérum prélevé à 12,7 semaines d'aménorrhée en moyenne [écart-type : 0,7 semaine]). Les données du sélénium ont servi à une première investigation montrant une relation en U inversé entre les concentrations maternelles et le développement mental et psychomoteur du nourrisson, évalué aux alentours de 12 mois (âge moyen : 12,3 mois [± 0,7]) sur l'échelle de Bayley (*Bayley Scales of Infant Development* [BSID]). Cette deuxième investigation, focalisée

sur le cuivre, intègre l'étape d'évaluation cognitive à l'âge de 5-6 ans (en moyenne 5,8 ans [± 0,16]) sur l'échelle de McCarthy (*McCarthy Scales of Children›s Abilities* [MSCA]).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La concentration sérique du cuivre était disponible pour 656 participantes et sa valeur moyenne était de 1 606 µg/l (± 272). L'analyse multivariée met en évidence quatre déterminants des concentrations (associations positives) : l'âge maternel, l'indice de masse corporelle (IMC) de pré-grossesse, la parité et l'âge gestationnel au moment de l'échantillonnage.

La relation entre le statut maternel en cuivre et le développement de l'enfant a été examinée pour les deux composantes du BSID (le score de développement mental et le score psychomoteur) dans une population de 651 enfants, et pour chaque domaine exploré par le MSCA (capacités verbales, visuo-perceptives, numériques, exécutives, motrices et mnésiques) dans une population finale de 490 enfants. La modélisation (modèles additifs généralisés) tenait compte d'un grand nombre de variables dont le sexe de l'enfant, l'âge et l'IMC maternels, la parité, le pays de naissance de la mère, son quotient intellectuel, sa classe sociale, son emploi et son tabagisme durant la grossesse, le niveau d'étude parental le plus élevé, le niveau d'urbanisation résidentiel, l'allaitement et le mode de garde du nourrisson.

L'allure de la relation est généralement en U ou en J (inversés et plus ou moins marqués), sauf pour le score de développement mental à 12 mois et le score verbal à 5-6 ans pour lesquels la relation est dose-linéaire et négative. L'analyse de régression donne un coefficient ß égal à -0,051 (IC_{95} : -0,102 à -0,001) pour l'association avec le score de développement mental (p = 0,045), et égal à -0,044 (-0,094 à 0,006 ; p = 0,086) pour l'association avec le score verbal.

L'exclusion des naissances prématurées (n = 33) ou de faible poids (n = 35) ne modifie pas les résultats.

ANALYSES SECONDAIRES

Des analyses exploratoires à la recherche d'un effet modificateur du sexe ou du statut maternel en fer, zinc et sélénium ont été réalisées. Les premières suggèrent que le cerveau d'un fœtus masculin pourrait être plus sensible à la toxicité du cuivre : l'association avec le score de développement mental à 12 mois est portée par les résultats chez les garçons (ß = -0,114 [-0,185 à -0,043] *versus* ß = 0,015 [-0,058 à 0,087] chez les filles ; p [interaction] = 0,040). Un effet modificateur du sexe n'est pas retrouvé au MSCA.

À l'inverse, un effet du statut maternel en fer n'est observé que sur l'évaluation à 5-6 ans : les performances dans tous les domaines sauf la manipulation des nombres et des sous-domaines moteurs et mnésiques (motricité fine et mémoire de travail) sont moins bonnes pour un fer sérique maternel dans le premier tertile (< 938 µg/l) par rapport à une valeur supérieure. Aucun effet significatif du statut en zinc ou en sélénium n'est mis en évidence.

D'autres études du même type sont nécessaires pour confirmer ces résultats et fournir de nouveaux éclairages.

Publication analysée : Amoros R[1], Murcia M, Gonzalez L, *et al.* Maternal copper status and neuropsychological development in infants and preschool children. *Int J Hyg Environ Health* 2019 ; 222 : 503-512.

doi: 10.1016/j.ijheh.2019.01.007

[1] School of Mathematics, University of Edinburgh, Edimbourg, Royaume-Uni.

2.
CONTAMINANTS

L'EXPOSITION À LA LUMIÈRE LA NUIT EN TANT QUE PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Réglé sur une horloge biologique centrale éminemment sensible à la lumière, le rythme de sécrétion cyclique des hormones est affecté par l'exposition à la lumière artificielle nocturne. Rassemblant les données permettant de la considérer comme un perturbateur endocrinien, les auteurs de cet article engagent à mieux explorer l'éventail de ses effets physiologiques et comportementaux possibles pour l'homme et les autres espèces.



Virtuellement toutes les formes de vie qui se sont développées sur notre planète, incluant les bactéries, les plantes, les invertébrés et les vertébrés, ont internalisé le cycle jour-nuit produit par sa rotation sous forme de rythmes biologiques endogènes d'une période d'environ 24 h qui régissent de nombreux processus physiologiques et comportementaux.

Chez l'homme, le rythme circadien est gouverné par une horloge centrale constituée de deux noyaux suprachiasmatiques (localisés à la base de l'hypothalamus au-dessus du chiasma optique) contenant environ 20 000 neurones dont l'activité est contrôlée par l'expression d'une quinzaine de gènes « horloge ». Cette commande centrale est resynchronisée en permanence sur un cycle de 24 h par des signaux environnementaux dont la lumière est de loin le plus puissant. Elle est également sensible à la mélatonine que la glande pinéale commence à sécréter à la tombée de la nuit, avec un pic entre minuit et 4 h.

Ce système influence pratiquement toutes les fonctions de l'organisme, en particulier la fonction endocrinienne, de manière directe en induisant la production cyclique d'hormones hypophysaires qui vont stimuler leurs organes cibles (par exemple pour l'axe thyroïdien : pic de sécrétion de la thyréostimuline entre 2 et 4 h et nadir entre 16 et 20 h), ou par l'intermédiaire des gènes à expression cyclique présents dans les tissus endocriniens, qui sont réglés sur cette horloge biologique centrale. Son dérèglement entraîne donc une perturbation endocrinienne.

Telle est la thèse soutenue par les auteurs de cet article, qui estiment que le champ des perturbateurs endocriniens à l'étude, jusqu'ici focalisé sur des composants des plastiques, des pesticides et d'autres produits de synthèse, doit s'ouvrir à des agents non chimiques également générés par l'industrialisation et l'urbanisation, dont la lumière artificielle nocturne (LAN pour « *light at night* ») est un bon exemple.

ÉTENDUE DE L'ARTICLE

L'article s'appuie sur une importante revue de la littérature, intégrant des données épidémiologiques et cliniques, ainsi que des données expérimentales indiquant la vulnérabilité du système circadien à des signaux lumineux aberrants, même brefs, et la palette des répercussions possibles. Ces travaux ont été principalement menés chez des rongeurs à activité nocturne, ce qui questionne leur pertinence pour des espèces diurnes. L'organisation du système circadien est toutefois commune à tous les vertébrés et l'utilisation d'animaux nocturnes permet d'isoler les effets de l'exposition à la LAN sur ce système de ceux potentiellement attribuables à une altération du sommeil.

Si la LAN résulte de l'activité humaine, comme pour les perturbateurs endocriniens chimiques, ses effets ne s'exercent pas uniquement sur l'homme. Les animaux domestiqués y sont également exposés, et la faune sauvage résidant en zone urbaine et péri-urbaine n'échappe pas à la pollution lumineuse nocturne. L'article aborde ce sujet et s'ouvre sur une discussion intéressant les pratiques d'élevage et les orientations relatives à l'éclairage public urbain.

DONNÉES CONCERNANT LA SANTÉ HUMAINE

Quelques études rapportent une incidence accrue du surpoids, de l'obésité, du syndrome métabolique ou du diabète dans des populations travaillant la nuit. Elles soutiennent la notion d'effets métaboliques de l'exposition à la LAN sans pouvoir les distinguer des changements comportementaux induits par l'activité durant les heures habituelles de sommeil (et par le sommeil dans la journée), incluant les modifications des prises alimentaires (horaires, rythme et type d'aliment consommé) et du niveau global d'activité physique. La contribution d'une perturbation du système circadien est renforcée par deux publications récentes, l'une montrant un effet modificateur du chronotype sur le risque de diabète en relation avec le travail posté, l'autre une corrélation entre le niveau d'exposition à la LAN et le taux de surpoids/obésité en population générale, les autres facteurs liés au mode de vie dont la consommation alimentaire étant contrôlés. De nombreuses études dans des modèles animaux soutiennent les observations épidémiologiques et fournissent des éléments d'ordre mécanistique éclairant la relation entre l'exposition à la LAN, la prise de poids et les troubles métaboliques, en particulier de l'homéostasie glucidique. Ces travaux incluent des études avec groupe témoin (mêmes niveaux d'apport calorique et d'activité physique que le groupe exposé), rapportant la réversibilité de la prise de poids induite par la LAN après arrêt de l'exposition, ou encore des effets dose-dépendants de l'exposition lumineuse (durée, intensité et longueur d'onde) sur la tolérance au glucose.

Un deuxième faisceau d'arguments pour considérer la LAN comme un perturbateur endocrinien provient des études sur les cancers hormonodépendants, principalement celui du sein pour lequel les données épidémiologiques sont fournies, tandis que les preuves d'un effet du travail de nuit ou posté sur l'incidence du cancer de la prostate sont limitées. Dans le champ expérimental, les effets de la LAN sur l'initiation tumorale ont rarement été examinés, en revanche des études chez le rongeur portant un greffon de cancer du sein humain montrent que l'exposition à la lumière intense favorise la progression tumorale, et d'autres types de données relient la croissance tumorale à l'inhibition de la synthèse de mélatonine dont les effets anti-inflammatoires et anti-œstrogéniques sont établis.

Le rôle central des œstrogènes dans la vie génitale des femmes, l'influence du rythme circadien sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et la présence de gènes à expression cyclique dans les ovaires devraient inciter à conduire des études pour examiner directement les effets de la LAN sur la fonction reproductrice.

ÉLARGISSEMENT DU PROPOS

Les analogies du fonctionnement ovarien de tous les vertébrés, des poissons aux mammifères, amènent les auteurs à considérer que ce qui vaut pour l'homme pourrait aussi s'appliquer aux animaux d'élevage. Leur fertilité serait-elle améliorée dans des conditions de nuit noire ? À l'opposé, si la LAN peut induire un phénotype obèse, n'y aurait-il pas intérêt à l'utiliser pour favoriser le gain de masse ? L'exposition des jeunes pourrait-elle nuire à leur développement *via* une perturbation du cycle de sécrétion de l'hormone de croissance ? Ces questions demandent à être traitées dans des

travaux spécifiques aux espèces d'élevage dont les résultats pourraient améliorer les pratiques agricoles et piscicoles.

Concernant la vie sauvage, un certain nombre d'études indiquent que la LAN perturbe l'activité de reproduction des oiseaux, ces effets s'étendant probablement à d'autres vertébrés à reproduction saisonnière, généralement printanière et estivale. Ces animaux doivent être capables de détecter précisément certains signaux environnementaux, comme l'allongement de la durée du jour, qui déclenchent des réponses physiologiques et comportementales adaptées (choix et défense du territoire, installation du nid, etc.), le succès de la période de reproduction dépendant de la capacité à l'initier et la terminer à temps.

L'article cite deux autres exemples – l'interaction proie-prédateur et l'orientation-migration – au rang des comportements pouvant être perturbés par la lumière artificielle nocturne avec d'importantes répercussions sur les écosystèmes. Des travaux sont nécessaires pour les évaluer précisément et trouver des solutions d'éclairage urbain à moindre impact.

COMMENTAIRES

Cette revue de la littérature apporte de nombreuses informations sur un sujet peu souvent traité en santé environnementale. Je ferais toutefois trois réserves.

La première concerne le titre lui-même : doit-on qualifier de « perturbateur endocrinien » toute modification de l'environnement qui entraîne une réponse endocrinienne ? Cela dépend de la définition retenue, mais si on adopte une définition aussi large, il faut alors considérer que le chocolat est un perturbateur endocrinien parce qu'il augmente la glycémie et déclenche la production d'un pic insulinique (avec de possibles effets sanitaires si on mange du chocolat en quantité importante et de manière répétée). Les définitions plus restrictives ne retiennent comme perturbateurs que les agents qui ont la capacité d'imiter l'effet d'une hormone (agonistes), de bloquer sa production ou son transport (antagonistes) ou d'interférer dans la relation entre l'hormone et son récepteur. Selon ce dernier point de vue, la lumière la nuit n'est pas un perturbateur endocrinien à proprement parler, mais un stimulus qui entraîne une réponse endocrinienne physiologique (ce qui n'empêche pas qu'elle puisse avoir des effets sanitaires à long terme).

Au-delà de ces considérations sémantiques, la plus grande difficulté à laquelle font face les études rapportées est de démêler l'écheveau des causes et de conséquences. L'éclairage nocturne modifie les équilibres hormonaux, ce qui peut avoir des effets sanitaires (initiation ou promotion de cancers par exemple). Mais y voir la nuit permet aussi de travailler, d'aller danser (si on est un être humain) ou de chercher sa nourriture (qu'on soit un homme ou un animal habituellement diurne). Ces changements comportementaux modifient tous les rythmes circadiens (par exemple, les horaires de prise des repas) avec de possibles effets sanitaires qui ne sont pas nécessairement médiés par une réponse hormonale. Des arguments sont apportés dans l'article en faveur d'effets propres à la lumière (indépendants des changements comportementaux), et en faveur de mécanismes proprement hormonaux, mais ils ne me paraissent pas extrêmement solides.

Enfin, dernière réserve, malgré l'intérêt réel de ce travail, il se termine sur des conclusions dont on a du mal à concevoir la portée pratique : « *La question de la lumière la nuit devrait être prise en compte dans la planification urbaine en considérant les options possibles* ». Il y a belle lurette que la question de l'éclairage la nuit est prise en compte dans la planification urbaine (sans remonter à l'ordonnance royale de Philippe V le Long en 1318, qui imposait des obligations d'éclairage pour des raisons de sécurité, l'éclairage public au gaz date des années 1820 en Angleterre et 1830 en France, et l'éclairage électrique des années 1880). Nos activités nocturnes nécessitent (pour la plupart !) de la lumière. Si on veut faire de la prévention, c'est donc plutôt sur nos choix d'emploi du temps qu'il faut agir : que l'excès d'incidence du cancer du sein chez les femmes travaillant la nuit soit lié à la lumière, à l'équilibre hormonal ou à tout autre chose, c'est sans doute l'organisation du travail qui doit être modifiée plutôt que les conditions d'éclairage. Et même si on parvient à limiter le travail de nuit, ce qui serait sans doute une bonne chose, on aurait du mal à envoyer tout le monde se coucher en même temps que le soleil. Les « options possibles » en matière d'éclairage devraient donc être précisées.

Georges Salines

ANALYSE D'ARTICLE

Publication analysée : Russart KLG[1], Nelson RJ. Light at night as an environmental endocrine disruptor. *Physiol Behav* 2018 ;190 : 82-89.

doi : 10.1016/j.physbeh.2017.08.029

[1] Department of Neuroscience, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, États-Unis.

PANORAMA DES MODES D'ACTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

Neuf mécanismes d'action sur l'homéostasie endocrinienne sont décrits dans cet article, dont un seul dans lequel un perturbateur endocrinien se comporte comme une hormone : l'interaction de type agoniste avec un récepteur. La plupart des autres mécanismes possibles ne nécessite pas d'analogie structurale ou comportementale avec l'hormone et peuvent être plus ou moins facilement étudiés *in vitro*.

Objet d'une vive attention de la part du grand public comme de la communauté scientifique, la dangerosité des perturbateurs endocriniens (PE) fait débat. Quelle est l'étendue de leur responsabilité dans les affections humaines et les troubles de la vie sauvage ?

La controverse s'enracine dans la définition même d'un PE, qui délimite le champ des substances à évaluer. Pour les auteurs de cet article, ce sont des composés synthétiques (principalement) ou naturels présents dans l'environnement qui provoquent des modifications indésirables de l'homéostasie endocrinienne. Celle-ci étant assurée chez l'homme et les animaux par les hormones endogènes, l'angle d'attaque de l'article est une comparaison des mécanismes d'action des hormones et des PE, à partir de laquelle sont discutées leurs similitudes et différences, ainsi que la possibilité d'évaluer les effets de molécules suspectées d'être des PE par des tests *in vitro* sur culture cellulaire pour limiter le recours à l'expérimentation animale.

UN SEUL MÉCANISME « HORMONE-LIKE »

Les PE les plus évidents à appréhender sont ceux qui se lient à un récepteur hormonal et activent sa voie de signalisation, exactement comme l'hormone endogène. Les récepteurs concernés sont généralement des récepteurs nucléaires, l'interaction de type agoniste activant leur fonction de facteur de transcription : les PE qui agissent de cette manière sont susceptibles d'exercer un contrôle phénotypique à long terme de la cellule cible, tandis que l'activation d'un récepteur membranaire (non exclusive, un même PE pouvant se lier aux deux types de récepteurs) entraînera plutôt des effets à court terme.

Ce mécanisme d'action de type hormonal direct suppose une certaine ressemblance entre le ligand naturel (souvent une molécule de petite taille) et le PE. Il en est de même pour l'interaction de type antagoniste avec un récepteur, qui « gèle » sa conformation à l'état inactif et inhibe la stimulation de la voie de signalisation par l'hormone endogène. L'introduction récente et massive dans l'environnement de molécules synthétiques ayant peu ou prou la taille et la forme d'hormones semble être à l'origine du problème.

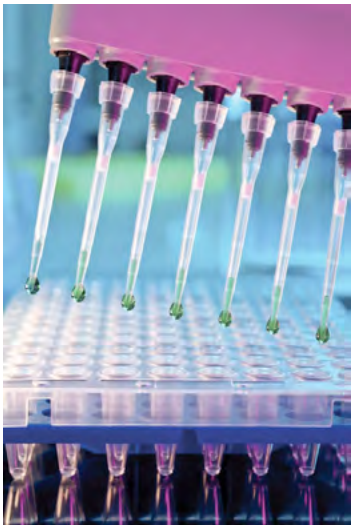
L'homéostasie endocrinienne repose en effet sur un système de couples récepteur-hormone hautement fonctionnels,

fruit de l'évolution au cours de laquelle chaque couple a développé une forte affinité en même temps qu'une forte spécificité. Un récepteur des œstrogènes, par exemple, est apte à reconnaître préférentiellement son ligand fonctionnel autant qu'à empêcher son occupation par une autre molécule présente dans l'organisme, y compris une hormone très proche structurellement (androgène). Mais ce système parfaitement protégé contre toute interférence endogène peut être leurré par un xénobiotique jamais rencontré auparavant. Même si l'affinité pour l'hormone reste supérieure, le xénobiotique peut exercer une forte compétition par sa présence en plus grande quantité et/ou de manière plus constante que le ligand fonctionnel.

MÉCANISMES D'ACTION NON HORMONAUX

Des molécules exogènes peuvent également perturber l'homéostasie endocrinienne en agissant en aval du couple récepteur-hormone à un niveau quelconque sur la voie de signalisation, en interférant avec la synthèse d'une hormone (stimulation ou inhibition), avec sa protéine de transport dans la circulation (occupation du site de liaison, activation ou inhibition de la synthèse ou de la dégradation du transporteur plasmatique), et enfin en stimulant ou en inhibant l'expression des récepteurs hormonaux.

La compétition avec l'hormone pour la liaison à sa protéine de transport est le seul de ces mécanismes qui nécessite que le PE ressemble au ligand endogène et présente les mêmes caractéristiques de petite molécule hydrophobe. Comme l'interaction agoniste ou antagoniste avec le récepteur, elle peut être étudiée *in vitro*, de même que la modification de l'expression du récepteur, favorisée par une similarité de structure avec l'hormone.



Des substances totalement dissemblables peuvent en revanche agir sur la cascade de signalisation et les sites d'action potentiels sont nombreux, ce qui complique l'identification de leurs effets. Des méthodes *in vitro* sur cultures cellulaires peuvent être utilisées, mais la coexistence d'effets perturbateurs endocriniens et d'effets cytotoxiques directs peut rendre l'interprétation des résultats difficile. D'une manière générale, les substances interférant avec l'homéostasie endocrinienne peuvent aussi agir *via* d'autres mécanismes et exercer des effets cytotoxiques, reprotoxiques ou génotoxiques qui doivent être pris en compte, même s'ils sont généralement observés à des niveaux de concentration plus élevés que pour les effets de type perturbateur endocrinien.

Des molécules appartenant à différentes familles chimiques peuvent affecter positivement ou négativement la synthèse ou la dégradation d'une hormone ou celles de sa protéine plasmatique de transport, avec des répercussions sur les concentrations circulantes. À travers ces mécanismes d'action – et en particulier la stimulation ou l'inhibition du métabolisme hépatique, de nombreux toxiques peuvent être suspectés de perturbation endocrinienne. De tels mécanismes nécessitent des études *in vivo*, sauf à examiner l'activité d'un xénobiotique à une étape précise de la voie de synthèse ou de dégradation. Quand un système *in vitro* est utilisé, les capacités métaboliques de la lignée cellulaire vis-à-vis du xénobiotique testé doivent être connues pour la pertinence de l'interprétation. Un système cellulaire incapable de dégrader un xénobiotique pourra ainsi mesurer son activité oestrogénique intrinsèque, mais pas celle de ses métabolites.

L'expérimentation animale présente elle-même ses limites. Pour les PE comme pour d'autres toxiques, le besoin de connaissances porte sur les conséquences à long terme (voire sur la génération suivante) de l'exposition à des moments clés du développement de l'individu (vie *in utero*, enfance, puberté). Étant donné le nombre de substances suspectées d'interférer avec l'homéostasie endocrinienne et la variété des mélanges qui seraient à tester, le programme d'étude est quasiment impossible. Classer les PE en fonction de leur mécanisme d'action peut être une manière de simplifier l'approche.

Publication analysée : **Combarnous Y[1], Nguyen TMD. Comparative overview of the mechanisms of action of hormones and endocrine disruptor compounds.** *Toxics* 2019 ; 7 : 5.

doi : 10.3390/toxics7010005

[1] CNRS, INRA, Physiologie de la reproduction & des comportements, Nouzilly, France.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX : REVUE GUIDÉE PAR LA CLINIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

Réalisée dans l'objectif d'éclairer les cliniciens sur la responsabilité de l'exposition pré- et/ou postnatale à des perturbateurs endocriniens (PE) dans l'émergence des troubles neurodéveloppementaux, cette revue de la littérature traite un sujet éminemment complexe sous un angle original.

Plus de 800 produits de diverses familles chimiques ont été recensés en tant que PE et de nouvelles substances sont régulièrement incriminées. Outre l'expérimentation animale, un nombre croissant d'études chez l'homme suggère que l'exposition à des PE durant des fenêtres critiques du développement cérébral peut altérer définitivement le fonctionnement de l'individu, les premières manifestations apparaissant parfois des années plus tard. Mais l'établissement d'une relation entre l'exposition à un PE et un diagnostic de trouble neurodéveloppemental – qui aiderait le praticien dans sa démarche étiologique et sa mission de conseil en prévention – se heurte à des obstacles que les auteurs estiment difficiles à dépasser. Les études sont généralement focalisées sur les effets de l'exposition à un seul produit (ou famille chimique), souvent mesurée ponctuellement. Étant donné le nombre de contaminants ubiquitaires de notre environnement qui peuvent être considérés comme des PE, l'effet observé est plutôt celui d'un mélange que d'une substance particulière. Si l'exposition est difficile à caractériser précisément, l'effet l'est aussi. Les évaluations neuropsychologiques ou neurocomportementales peuvent mettre en évidence des déficits de performance, un fonctionnement sous-optimal, des traits de personnalité *borderline* et autres éléments appartenant à différents tableaux cliniques et ne composant pas une pathologie spécifique.



Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (*Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*, cinquième édition [DSM-5] publiée en 2013) classe les troubles neurodéveloppementaux en sept grandes catégories : les troubles du développement intellectuel, de la communication, du spectre de l'autisme (TSA), le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), le trouble spécifique des apprentissages, les troubles moteurs et les troubles non spécifiés. Cette classification a guidé la présente revue de la littérature.

Les études éligibles pouvaient être prospectives ou rétrospectives et inclure ou pas un groupe témoin (plus souvent faiblement exposé que non exposé). La recherche dans PubMed et Embase (arrêtée au 1er décembre 2018) à partir des mots clés « PE », « bisphénol »,

« phtalates », « polluants », « polybromodiphényléthers » (PBDE), « hexachlorobenzène » (HCB), « métaux », « solvants », « hydrocarbures aromatiques polycycliques » (HAP), « chlorpyrifos » et « composés organohalogénés » a ramené près de 900 articles dont 47 ont été finalement conservés. La taille de la population incluse allait de 40 à 2 086 enfants et l'âge à l'évaluation allait de la période néonatale (cinq jours de vie) à l'adolescence (15 ans).

DONNÉES RELATIVES AUX TSA ET TDAH

La question du rôle de modifications de l'environnement se pose particulièrement pour les TSA et le TDAH dont la prévalence a récemment considérablement augmenté, même si d'autres facteurs peuvent l'expliquer, comme une meilleure reconnaissance des troubles et la disponibilité d'outils diagnostiques plus performants. L'hypothèse d'une participation des PE est soutenue par la littérature examinée, qui comporte dix études relatives aux TSA publiées entre 2006 et 2017 (expositions considérées : phtalates, polluants atmosphériques, bisphénol A [BPA], dioxines, furanes, HCB et PBDE) et 13 études sur le TDAH publiées entre 2003 et 2016 (phtalates, BPA, HCB, PBDE, polychlorobiphényles [PCB], dioxyde d'azote, plomb, solvants, HAP et dichlorodiphényldichloroéthylène [DDE]). Dans chaque groupe, une seule étude est strictement négative. Les autres, difficilement comparables au plan méthodologique (schéma de l'étude, période d'exposition, matrice biologique, âge de la population), rapportent au moins une association, mais pas toujours avec le trouble en tant qu'entité clinique, ce qui constitue le principal défaut de cette littérature.

Ainsi, les cas de TSA répondent à la définition du DSM dans six études sur dix seulement (pour trois d'entre elles, la version en vigueur du manuel était la quatrième, où l'autisme était classé dans les troubles envahissants du développement). Les autres études ont évalué les troubles de la communication et des interactions sociales (sur la base d'échelles de compétence sociale), ce qui ne constitue qu'une partie du tableau clinique, qui doit également inclure des comportements stéréotypés et la restriction des champs d'intérêt. Le TDAH était clairement identifié sur la base des critères du DSM dans cinq des treize études ayant examiné la relation entre l'exposition pré- ou postnatale à des PE et le risque de survenue de ce trouble. Dans les autres investigations, des cas diversement et incomplètement définis étaient inclus (seule la dimension comportementale du trouble était généralement évaluée).

AUTRES CATÉGORIES

Douze publications rapportent l'effet de l'exposition (essentiellement prénatale) à des HAP (cinq études), des phtalates (n = 3) ou plus rarement d'autres produits (PBDE, PCB, chlorpyrifos) sur le risque de troubles du développement intellectuel correspondant au diagnostic de déficience intellectuelle du DSM ou à celui de retard global de développement pour les enfants trop jeunes pour être soumis à une évaluation formelle du fonctionnement intellectuel et qui doivent être réévalués ultérieurement. Leurs résultats, qui forment un ensemble relativement cohérent, appuient l'hypothèse d'un rôle de l'exposition aux PE.

Une seule étude rapporte une association entre l'exposition prénatale à des solvants organiques et des difficultés de compréhension et d'expression du langage, ainsi que de l'activité graphomotrice, qui composent un trouble de la communication. Les 13 études restantes rapportent les effets de l'exposition pré- et/ou postnatale au BPA (n = 6), aux phtalates (n = 5) ou à d'autres produits (PCB, métaux, organohalogénés) en termes de symptômes, principalement comportementaux, entrant dans la catégorie des troubles neurodéveloppementaux non spécifiés du DSM. Seules deux études sont strictement négatives.

La conclusion des auteurs tient compte des faiblesses de cette littérature, de la difficulté à établir des relations de cause à effet et de la compréhension encore très limitée des mécanismes physiopathologiques en jeu, mais aussi de la convergence des études passées en revue. Ils estiment que les données sont suffisantes pour accréditer l'hypothèse d'une participation de l'exposition à des PE dans l'augmentation de l'incidence des troubles neurodéveloppementaux en population générale.

Publication analysée : **Rivollier F[1], Krebs MO, Kebir O. Perinatal exposure to environmental endocrine disruptors in the emergence of neurodevelopmental psychiatric diseases: a systematic review.** *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16 : 1318.

doi: 10.3390/ijerph16081318

[1] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Physiopathologie des maladies psychiatriques, Inserm 1266 Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris (IPNP), Paris, France.

PATHOLOGIES EN AUGMENTATION : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS OU BOULEVERSEMENT DE LA VIE REPRODUCTIVE ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

À la famille nombreuse débutée jeune des années 1950, a succédé le foyer avec un ou deux enfants constitué sur le tard. Dans le même temps, différents problèmes de santé se sont accrus. Pour les auteurs de cet article*, le recul de l'âge maternel, la diminution de la parité et d'autres facteurs reproductifs expliquent une part substantielle de ce phénomène qui a été trop facilement attribué à l'exposition à des perturbateurs endocriniens.

Publié en 2012, le rapport conjoint du Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « *State of the science of endocrine disrupting chemicals* » mentionnait 18 affections pour lesquels l'état des connaissances permettait de retenir une implication de l'exposition à des perturbateurs endocriniens. La « théorie de la perturbation endocrinienne » s'est alors imposée comme une explication à l'augmentation de l'incidence de maladies et troubles variés observée dans les sociétés occidentales depuis quelques décennies (cancers hormonodépendants, maladies métaboliques, altération du sperme, anomalies génitales, troubles du développement, etc.).

Si une part du phénomène pouvait être rapportée à l'évolution des pratiques (sensibilisation du public, adaptation des critères diagnostiques, amélioration du dépistage, meilleure tenue des registres), il était difficile de le considérer comme totalement artificiel. Sa rapidité (le taux d'incidence du cancer du testicule est par exemple passé de 2,7 à 7,2 pour 100 000 hommes en Angleterre entre 1971 et 2016) a fait éliminer l'hypothèse de modifications du patrimoine génétique. Il restait à trouver quels changements environnementaux ou sociétaux pouvaient être en cause.



Reconnaissant le rôle plausible de divers facteurs (incluant des modifications de l'alimentation, le recul de l'âge à la maternité et des affections virales), le rapport PNUE/OMS les aurait écartés un peu trop vite au motif de la difficulté à identifier leur responsabilité, favorisant une théorie dont les bases scientifiques restent contestées. Tel est l'avis des auteurs qui reviennent sur la piste des modifications du scénario de la vie reproductive.

ÉTUDE DE CAS POUR TROIS FACTEURS ET PATHOLOGIES

Après le *baby boom* des années 1950 et 1960, sous l'effet de l'introduction du planning familial, de l'accès à la pilule contraceptive et du climat de prospérité économique, les couples ont commencé à différer leur projet parental et réduire la taille de la fratrie souhaitée. Ce mouvement a considérablement modifié la démographie des naissances sur quelques décennies : la proportion de celles de faibles rangs a fortement augmenté, en particulier des premiers nés (rang un) de femmes d'au moins 30 ans.

Quel a pu en être l'impact sur l'évolution des « *endocrine-related diseases* » listées dans le rapport PNUE/OMS ? Les auteurs ont focalisé leurs investigations sur trois d'entre elles choisies *a priori* : le cancer du testicule et l'hypospadias – très présents dans ce rapport – et l'obésité infantile pour l'attention portée à (et les controverses sur) l'environnement chimique obésogène. Ils ont recherché, dans la littérature relative à leurs facteurs de risque, des publications rapportant des risques relatifs (RR) au rang de naissance, à la parité et à l'âge maternel, qu'ils ont appliqués aux données démographiques néerlandaises (deux des auteurs travaillant à l'université de Maastricht) de l'année 1950 et de la dernière disponible (2015 ou 2016).

Les naissances enregistrées en 1950 aux Pays-Bas se répartissaient en 27,2 % de premiers nés, 24,6 % d'enfants de rang deux, 17,1 % de rang trois et 31,2 % de rang quatre ou plus. En 2015, la répartition était la suivante : 45,5 % de naissances de rang un, 36,8 % de rang deux, 12,7 % de rang trois et seulement 4,9 % de rang supérieur. L'impact du changement a été estimé, d'une part sur l'incidence du cancer du testicule à partir d'une publication rapportant les RR pour les puînés en référence à l'aîné (respectivement 0,92, 0,75 et 0,3 pour les enfants de rang deux, trois et plus), d'autre part sur la prévalence de l'obésité à l'âge de six ans à partir des données d'une cohorte de naissances (RR par rapport au premier né : 0,8 puis 0,6 et 0,35 pour les rangs deux, trois et plus). Sur ces bases, la diminution de la parité entre 1950 et 2015 pourrait expliquer une augmentation de 26 % des cas de cancer et de 24 % de la prévalence de l'obésité infantile.

Pour l'hypospadias, les auteurs ont utilisé une publication rapportant l'effet combiné de la parité et de l'âge maternel en référence à la combinaison « multipare de moins de 30 ans » (25,6 % des naissances au Pays-Bas en 1950 et 13,7 % en 2016). Le RR était estimé à 8,2 pour la combinaison la plus défavorable (« nullipare d'au moins 35 ans » : 1,7 % des naissances en 1950 et 6,9 % en 2016). La diminution de la parité associée à l'élévation de l'âge maternel pourrait être responsable d'une augmentation de 34 % de la prévalence de l'hypospadias entre les deux dates. Un troisième facteur de risque de cette anomalie était identifié dans la publication : l'indice de masse corporelle de la mère. En l'absence de statistiques nationales adéquates, les auteurs n'ont pas pu évaluer le rôle (qu'ils estiment très probable) de l'augmentation de la corpulence des mères sur la prévalence de l'hypospadias.

ÉLARGISSEMENT DU PROPOS

Une revue rapide de la littérature indique que des associations avec la parité, l'âge maternel ou le rang de naissance ont été rapportées pour dix autres maladies ou troubles cités dans le rapport PNUE/OMS. L'âge paternel avancé ou l'obésité maternelle ont été associés au risque de quatre pathologies supplémentaires.

Les auteurs appellent aussi à tenir compte de l'augmentation des naissances de couples hypofertiles. Alors qu'autrefois la fertilité du couple déterminait le nombre de ses enfants, la taille des familles actuelles dépend assez peu des possibilités biologiques. Les couples sub-fertiles et très fertiles tendent à contribuer également aux naissances, et l'impact sanitaire de ce phénomène est potentiellement important. Pour en rester à la première génération, la prématurité et le petit poids de naissance (qui influencent l'état de santé sur toute une vie) sont des issues de grossesse plus fréquentes pour des couples sub-fertiles.

Les auteurs font enfin observer la relation entre facteurs reproductifs et hormonaux. Le niveau des hormones circulantes change avec l'âge ; le fœtus d'une femme jeune ne baigne pas dans la même ambiance hormonale que celui d'une mère âgée. Bien que les données soient limitées, le nombre des grossesses influencerait aussi le niveau des hormones maternelles.

Soutenant un rôle majeur du bouleversement de la vie reproductive, l'article n'en fait pas une alternative à la théorie de la perturbation endocrinienne. Le message est ouvert : l'augmentation des « *endocrine-related diseases* » résulte certainement de plusieurs causes. Considérer la plausibilité de l'une n'exclut pas celle d'une autre.

Publication analysée : Swaen GMH[1], Bofetta P, Zeegers M. Impact of changes in human reproduction on the incidence of endocrine-related diseases. *Crit Rev Toxicol* 2018 ; 48 : 789-95.

doi: 10.1080/10408444.2018.1541073

[1] CAPHRI Research Institute and Department of Complex Genetics, Maastricht University, Maastricht, Pays-Bas.

EFFETS SANITAIRES DU BISPHÉNOL A : LE BIAIS DE CITATION A-T-IL INFLUENCÉ LA CONSTRUCTION DU SAVOIR SCIENTIFIQUE ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

En tant que perturbateur endocrinien, le bisphénol A fait l'objet de recherches dans plusieurs directions pour ses effets sanitaires potentiels. Délivrée dans un climat de controverses, cette production scientifique ne bâtit pas le savoir fondé sur les preuves requis pour des décisions sereines selon les auteurs de cet article qui examine l'impact et les déterminants de la citation sélective.

Après la mise en évidence en laboratoire des effets œstrogéniques du bisphénol A (BPA), une première étude chez l'homme (rapportant une différence des concentrations sériques selon le sexe et leur corrélation au niveau de la testostérone) fut publiée en 2002. S'en sont suivis de nombreux travaux épidémiologiques examinant la relation entre l'exposition au BPA et différents paramètres biologiques ou cliniques dans les champs, notamment, de la reproduction et du développement, du comportement, des maladies métaboliques et du cancer. Cette littérature a nourri (et continue d'alimenter) des débats sur la dangerosité du BPA au sein de la communauté scientifique et plus largement, du fait des enjeux sanitaires, économiques et politiques.

Ce contexte favorise l'utilisation sélective de la littérature, à l'appui de sa propre démonstration. C'est ce qui a intéressé les investigateurs qui annoncent une certaine neutralité de fond vis-à-vis de la toxicité du BPA et ont précédemment passé en revue les articles traitant du biais de citation dans les domaines des sciences biomédicales, sociales et naturelles.

Face à l'inflation des publications et aux consignes de beaucoup de revues (limitant le nombre de références bibliographiques), un auteur doit de toute façon opérer une sélection dans toute la littérature pertinente disponible au moment de la soumission de son article. Le biais de citation résulte de l'influence de ses propres résultats dans ce processus. Comme le biais de publication, il conduit à une sur-représentation des études ayant obtenu des résultats statistiquement significatifs, qui sont plus souvent citées que les études négatives. D'autres caractéristiques d'un article influencent son taux de citation, à plus ou moins juste titre en apparence. À terme, le jeu des citations n'est pas sans conséquence : en écartant certains articles qui tomberont dans l'oubli avant d'avoir rempli leur fonction d'apport de connaissance et en offrant à d'autres une portée retentissante, il modèle le développement du savoir.

Que s'est-il passé pour le BPA ? Quel éclairage a présidé à des décisions importantes comme l'établissement d'une dose journalière tolérable par l'Autorité européenne de sécurité des aliments en 2006 ?

REPRÉSENTATION DU RÉSEAU DE CITATION

Dans un premier temps, les auteurs ont extrait 169 articles d'une recherche dans la littérature relative aux effets sanitaires du BPA publiée jusqu'au 3 mars 2017 *via* Web of Science Core Collections qui permet de consulter les références citées dans l'article. La recherche a ramené 3 412 publications et la sélection a été effectuée classiquement en deux étapes.

Les 169 articles (126 études individuelles [63 transversales, 34 de cohortes et 29 cas-témoins] et 43 articles de revue [35 narratives et huit systématiques]) ont été classés selon 13 caractéristiques dans trois domaines : les résultats (signification statistique et conclusion des auteurs conforme ou pas à l'hypothèse d'effets sanitaires délétères du BPA), les facteurs liés au contenu (champ de recherche [principalement la reproduction et le métabolisme avec respectivement 49 et 45 articles]), type d'étude, taille de l'échantillon et titre de la publication suggérant ou pas la conclusion), et les autres facteurs susceptibles d'influencer la probabilité d'être cité (relatifs à l'auteur principal [nombre et type d'affiliation, sexe, continent], à la revue [facteur d'impact], aux sources de financement et au nombre des références). Sur ces bases et en tenant compte de la date de publication des 169 articles, 12 432 chemins de citation potentiels les reliaient.

Seules 808 connexions avaient été effectivement réalisées, dessinant un réseau lâche au sein duquel la probabilité d'être cité était réduite à 6,5 %. Deux publications (une revue narrative de la littérature datant de 2007 et une étude transversale publiée en 2008) avaient été citées plus de 50 fois. Sans avoir analysé leur contenu, les auteurs font remarquer la faible valeur habituellement accordée à des articles de ce type par rapport respectivement à des revues systématiques de la littérature et des études de cohortes. À l'opposé, 60 articles n'avaient jamais été cités ; quelle que soit leur qualité, plus d'un tiers de la production scientifique n'avait pas été valorisée au sein du réseau.

DÉTERMINANTS DU TAUX DE CITATION

Les analyses de régression identifient un facteur prédictif de citation classique : les articles rapportant des résultats positifs ou dont les conclusions des auteurs soutiennent l'hypothèse d'effets délétères du BPA ont environ 1,5 fois plus de chance d'être cités que les articles négatifs. Après ajustement sur le type d'étude, les *odds ratio* (OR) sont égaux à 1,48 (IC_{95} : 1,21-1,80) pour la signification statistique des résultats et 1,65 (1,34-2,03) pour la position des auteurs.

Les autres facteurs prédictifs qui résistent à l'ajustement sur le type d'étude, ainsi qu'à une analyse de sensibilité excluant les deux articles massivement cités ne sont pas liés au contenu de la publication. Il s'agit de l'autorité de l'auteur principal, mesurée par la combinaison du nombre de ses publications et citations au sein du réseau (par rapport à un score dans le premier tertile, l'OR est égal à 2,16 [1,78-2,63] dans le deuxième et à 3,32 [2,64-4,18] dans le dernier), du facteur d'impact de la revue (OR = 1,22 [1,06-1,41] dans le dernier tertile) et de l'auto-citation dont l'influence paraît importante (OR = 5,16 [3,81-6,99]) mais dont les conséquences sur le développement du savoir sont incertaines.

L'auto-citation peut évidemment conduire à une sur-représentation de certains résultats et promouvoir l'interprétation qu'en font les auteurs. D'un autre côté, il s'agit d'une pratique inévitable pour un chercheur qui poursuit l'exploration de son champ et a besoin de s'appuyer sur ses précédents travaux pour faire référence à une méthode déjà décrite ou asseoir son objectif. Il est nécessaire d'examiner la place de l'auto-citation dans l'article (paragraphe d'introduction ou de discussion) pour évaluer sa contribution à une construction droite (fondée sur les preuves) ou distordue (fondée sur l'auteur) du savoir.

L'influence écrasante de quelques études abondamment citées et relativement anciennes dans une littérature qui a véritablement pris son essor à partir de 2010 retient plus l'attention des auteurs. L'enrichissement de la littérature devrait élargir la base sur laquelle les décisions se fondent. Un autre mouvement, moins favorable, semble être à l'œuvre : plus le nombre d'article s'accroît, moins leur visibilité est assurée.

COMMENTAIRES

Les articles de Swaen *et al.* et d'Urlings *et al.* traitent de la question des perturbateurs endocriniens sous deux angles distincts, mais dans les deux cas en proposant une interprétation des résultats différente de celle qui consiste à affirmer que les pesticides présents dans l'environnement sont seuls responsables de l'augmentation incontestable des pathologies telles que l'obésité, les malformations de l'appareil génital masculin ou certains cancers.

Swaen *et al.* expliquent que les importants changements du modèle reproductif des populations dans les pays occidentaux jouent probablement un rôle dans l'apparition de ces pathologies. Ainsi, l'augmentation de l'âge des femmes à la première grossesse est le résultat d'un choix des femmes/des couples et de la facilité d'accès à la contraception. Par ailleurs, les études épidémiologiques convergent pour montrer que l'âge maternel induit une diminution de la fertilité et augmente le risque de nombre de pathologies chez l'enfant, sans que l'on puisse déterminer avec certitude si le facteur de risque est l'âge maternel ou la sub-fertilité. Par ailleurs, les succès des méthodes de procréation médicalement assistée (PMA) pour cause d'infertilité masculine (l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde [ICSI] en particulier) ont conduit à faire procréer des hommes qui n'en auraient pas eu la possibilité auparavant, et les fils ont un risque d'hériter de la pathologie ayant conduit leur père à une fertilité réduite (hypospadias ou ectopie testiculaire par exemple). D'autres exemples sont cités par les auteurs de l'article, et il est difficile d'évaluer la part de ces phénomènes dans l'augmentation des maladies dites émergentes, mais il est plausible qu'elle soit non négligeable.

Urlings *et al.*, pour leur part, évoquent un choix sélectif des publications utilisées pour accréditer la thèse de l'effet perturbateur endocrinien du bisphénol A. Ils listent d'abord les déterminants qui font que le choix des publications citées peut être subjectif : les résultats de l'étude (on privilégie les études à résultats positifs), le protocole utilisé pour l'étude (cohorte, cas-témoins ou autres), la taille de l'échantillon étudié, le facteur d'impact de la revue où est publiée l'étude, l'autorité de l'auteur (réputation, position dans l'université ou l'institut de recherche), l'ampleur des « auto-citations », et enfin les sources de financement. L'analyse montre une forte influence de deux publications très citées, alors que 60 publications sur 169 considérées comme scientifiquement valables ne sont jamais citées. À ce phénomène on peut ajouter celui de biais de publication, qui est lié au fait que les résultats d'études publiées sont souvent différents des résultats d'études non publiées. Le biais de publication peut être réduit par les revues si elles publient des études de haute qualité, sans égard à la nouveauté ou aux résultats peu intéressants, et en publiant des protocoles ou des ensembles de données d'études complètes. Les chercheurs, les rédacteurs de revues, les pairs examinateurs, les commanditaires de la recherche, les comités d'éthique de la recherche et les autorités réglementaires et législatives doivent tenir compte des biais possibles. En effet, si l'on considère que l'expert est une personne qui a, sur un domaine, accumulé plus d'expériences et plus d'informations que d'autres, on peut certes le considérer comme plus fiable, mais aussi comme ayant plus d'expérience du sujet. Il n'en a pas moins des sensibilités personnelles et n'est pas exempt de subjectivité.

Les deux articles ont le mérite de soulever des sources d'erreurs possibles dans l'interprétation de résultats considérés comme intangibles, et les décideurs de santé publique se doivent d'en tenir compte.

Elisabeth Gnansia

Publication analysée : **Urlings MJE[1], Duyx B, Swaen GMH, Bouter LM, Zeegers MP. Selective citation in scientific literature on the human health effects of bisphenol A.** ***Res Integr Peer Rev*** **2019 ; 4 : 6.**

doi: 10.1186/s41073-019-0065-7

[1] NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, Maastricht, Pays-Bas.

POIDS DU PLACENTA EN RELATION AVEC L'EXPOSITION MATERNELLE À DES PHTALATES ET PHÉNOLS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

Cette investigation dans la cohorte mère-enfant française EDEN (Étude des déterminants pré- et postnatals du développement et de la santé de l'enfant) suggère que l'exposition à certains phénols et phtalates pendant la grossesse affecte le poids du placenta et sa capacité fonctionnelle. Étant donné leur nouveauté, ces résultats sont à interpréter avec une grande prudence.

Organe clé de la grossesse, le placenta remplit des fonctions physiologiques cruciales pour le développement fœtal (apports nutritifs et d'oxygène, élimination des déchets métaboliques, transfert et production d'hormones peptidiques et stéroïdes). Deux récentes analyses du registre des naissances de Norvège indiquent une relation en « U » entre son poids ou son poids relatif à celui du nouveau-né (*placental-to-fœtal weight ratio* [PFR]) considéré comme un indicateur de l'efficacité placentaire, et les risques de pré-éclampsie et de mortinatalité à terme, accrus aux deux extrêmes de la distribution. Une troisième analyse du même registre associe la probabilité d'un score d'Apgar à 5 minutes ≤ 7 à un poids du placenta ou un PFR dans le dernier quartile. Deux anomalies de l'appareil génital masculin (la cryptorchidie et l'hypospadias) ont par ailleurs été reliées au faible poids du placenta au Danemark.

Les quelques études épidémiologiques rapportant un effet de la pollution atmosphérique sur le poids du placenta incitent à examiner l'influence d'autres contaminants environnementaux auxquels les femmes enceintes sont régulièrement exposées. Deux familles chimiques très présentes dans les produits du quotidien – les phtalates et les phénols, qui entrent notamment dans la composition de matériaux et articles en plastique et de produits de soins et cosmétiques – ont été considérées pour cette analyse dans un sous-échantillon des naissances de sexe masculin ($n = 473$) de la cohorte EDEN, constituée par le recrutement de 2 002 femmes enceintes, entre 2003 et 2006, dans les centres hospitaliers universitaires de Nancy et de Poitiers.

Les concentrations urinaires maternelles de 11 métabolites des phtalates et de neuf phénols (deux dichlorophénols, le bisphénol A, la benzophénone-3, le triclosan et quatre parabènes) avaient été ponctuellement déterminées entre la 23e et la 29e semaine d'aménorrhée (SA) dans le cadre d'une étude sur les malformations congénitales de l'appareil génital masculin. Neuf métabolites des phtalates, un dichlorophénol (2,5-DCP) et le méthylparabène étaient détectables dans 100 % des échantillons. Pour les autres composés, la fréquence de détection allait de 71 % (éthylparabène) à 99 % (monocarboxy-isononyl phtalate [MCNP], bisphénol A et propylparabène). Les naissances avaient eu lieu à 39,8 SA en moyenne (écart-type : 1,5 SA), le poids de naissance moyen était de 3 373 g (± 477) et celui du placenta était de 545 g (± 111). Le PFR moyen (poids du placenta divisé par le poids de naissance et multiplié par 100) était de 16,2 ± 2,79.

PLAN D'ANALYSE

Un modèle de régression multipolluant « *Elastic Net* »(ENET) a été utilisé pour identifier les biomarqueurs d'exposition associés au poids de naissance, au poids du placenta, et au PFR. Leur nombre a été ramené à 13, en sommant les concentrations individuelles des deux dichlorophénols qui étaient fortement corrélées, de même que celles des quatre parabènes, et celles des quatre métabolites du di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP). L'effet de chaque biomarqueur d'influence identifié par ENET a ensuite été estimé par régression linéaire, le modèle étant ajusté, d'une part sur les autres biomarqueurs sélectionnés, d'autre part sur un jeu de facteurs de confusion potentiels établi *a priori* : l'âge gestationnel, la parité, le tabagisme actif et passif durant la grossesse, quatre caractéristiques maternelles (âge, taille, poids de pré-grossesse, niveau d'études), et le centre investigateur. Les naissances de garçons avaient été un peu plus nombreuses à Poitiers (n = 533) qu'à Nancy (n = 465), et le poids du placenta (qui ne faisait pas partie des données à collecter dans le protocole original) avait été recueilli beaucoup plus fréquemment à Poitiers, conduisant à une sur-représentation des participantes de ce centre dans l'échantillon analysé (69 % de la population). Une méthode de pondération corrective a été appliquée et des analyses de sensibilité ont été réalisées.

RÉSULTATS ET MISE EN PERSPECTIVE

Le poids du placenta apparaît positivement associé à la somme des parabènes : ß = 7,12 g (IC_{95} : 0,41-13,9) pour une augmentation d'une unité de la concentration log-transformée. Bien que leurs effets ne soient pas statistiquement significatifs, les concentrations de quatre autres biomarqueurs sont reliées au poids du placenta : positivement pour la benzophénone-3 (ß = 4,76 g [-1,77 à 11,3]), et négativement pour le triclosan (ß = -4,11 g [-8,26 à 0,05], p = 0,05), ainsi que le MCNP (ß = -10,9 g [-21,8 à 0,09], p = 0,05). Ce métabolite des phtalates est également négativement corrélé au PFR (ß = -0,20 [-0,54 à 0,13]), comme le monocarboxy-isooctyl phtalate (MCOP : ß = -0,23 [-0,58 à 0,11]). Seule la concentration de benzophénone-3 est identifiée en relation avec le poids de naissance (qui augmente de 21 g [-3,45 à 45,5] par augmentation d'une unité de la concentration linéaire).

Deux travaux pré-existaient, l'un sur les phtalates, l'autre sur les phénols, qui ne sont pas directement comparables à celui-ci. L'étude sur les phtalates avait rapporté, dans une population de 2 725 paires mère-enfant, des associations tantôt positives, tantôt négatives (selon le métabolite, la fenêtre d'exposition [échantillons collectés à chaque trimestre de la grossesse] et le sexe du fœtus) avec la dimension du placenta (longueur, largeur et épaisseur), mais aucune n'intéressait le MCNP ou le MCOP. L'étude sur les phénols portait sur une petite population (91 paires mère-enfant), mais elle reposait également sur trois déterminations des concentrations urinaires et le critère examiné était le poids du placenta. Deux associations avaient été mises en évidence : l'une négative avec le triclosan dans les naissances de sexe féminin, l'autre positive avec le butylparabène dans les naissances de sexe masculin, qui peut être rapprochée de l'association avec la somme des parabènes observée dans cette étude.

D'une manière générale, la nouveauté de ces résultats appelle à les considérer pour les hypothèses qu'ils peuvent générer et qui doivent faire l'objet d'études adéquates.

Publication analysée : **Philippat C[1], Heude B, Botton J, Alfaidy N, Slama R and the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Prenatal exposure to select phthalates and phenols and associations with fetal and placental weight among male births in the EDEN Cohort (France).** *Environ Health Perspect* 2019 ; 127(1) : 17002.

doi: 10.1289/EHP3523

[1] Team of Environmental Epidemiology applied to Reproduction and Respiratory Health, Institute for Advanced Biosciences (IAB), Inserm U1209, Centre national de la recherche scientifique (CNRS) Unité de recherche (UMR) 5309, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.

ÉVALUATION DE L'EXPOSITION DES POPULATIONS AUX PYRÉTHRINOÏDES : VISION CROISÉE DES DÉMARCHES DE CARACTÉRISATION

Julien Caudeville

Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), Verneuil-en-Halatte

Clémence Fillol

Santé publique France. Direction santé environnement travail, Saint-Maurice

Le croisement des deux approches - mesure biologique et modélisation - doit être mené conjointement afin de permettre l'amélioration de l'efficacité des outils d'aide à la décision pour réduire les expositions.

Introduction

L'exposome représente l'ensemble des expositions couvrant la vie entière (incluant la période prénatale) qui peuvent influencer la santé humaine [1]. L'émergence de ce concept implique de nouveaux développements méthodologiques dans l'évaluation des expositions. Initialement développé pour des approches individuelles dans un cadre épidémiologique, le concept d'exposome n'est pas directement applicable dans le cadre de la caractérisation de l'exposition à l'échelle de territoires et de la surveillance de population. La construction d'une démarche d'évaluation intégrée de l'exposition dans une logique d'exposome nécessite la complémentarité des démarches et de contourner les difficultés liées aux fortes variabilités spatio-temporelles des contaminants dans l'environnement, à la complexité des phénomènes de transfert des contaminants jusqu'aux organes cibles [2].

Les pesticides regroupent de nombreuses substances chimiques d'intérêt majeur au regard de leur large utilisation et des potentiels enjeux sanitaires associées aux expositions chroniques à faibles doses. Cette catégorie de substances constitue une application intéressante au vu de la complexité de la caractérisation de la contamination environnementale. Les expositions aux pesticides se caractérisent par la multiplicité des voies d'exposition (alimentation, eau, air, sol) liée à leur présence dans l'ensemble des milieux environnementaux [3]. Pour une caractérisation fine des expositions environnementales, un premier verrou réside dans la capacité à rassembler au sein d'un même système d'analyse un ensemble de données combinant le mode de vie des populations et la contamination locale

des milieux environnementaux sur des résolutions spatiales appropriées et des territoires étendus (échelles régionales). Par ailleurs, l'analyse de biomarqueurs spécifiques permet une mesure directe de l'exposition totale d'un individu aux polluants de l'environnement, intégrant les différentes sources et voies d'exposition. Toutefois, pour chaque pesticide, il n'existe pas de biomarqueur d'exposition. En particulier, dans le cas des pyréthrinoïdes qui constituent des insecticides utilisés dans de nombreux domaines tels que l'agriculture, l'entretien des logements et la médecine humaine ou vétérinaire, ce sont des métabolites c'est-à-dire des produits de dégradation qui sont mesurés.

Le projet CartoEXPO [3] qui a permis de concilier différentes approches de modélisation avait pour objectif d'étudier l'exposition interne à cette famille de pesticides pour permettre l'analyse des déterminants environnementaux et la cartographie de l'exposition des populations. Pour ce faire, le projet utilise des outils innovants permettant de caractériser les transferts de contaminants dans les compartiments environnementaux et biologiques. Cette démarche de caractérisation du continuum de l'exposition source-environnement-population nécessite l'adaptation des outils développés : les systèmes d'information géographique (SIG), les modèles d'exposition multimédia, la modélisation atmosphérique et des modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK). Il visait à cartographier des indicateurs d'exposition interne sur des résolutions spatiales et temporelles fines intégrant le mode de vie des populations et la contamination locale des milieux environnementaux. Le calcul d'exposition a été réalisé sur la région Picardie pour l'année 2013 pour deux classes d'âge, enfants (de la naissance à 3 ans) et adultes (de 17 à 70 ans), sur l'ensemble des mailles de 2 km de côté de la région. Les voies d'inhalation et d'ingestion ont été considérées intégrant les usages phytosanitaires de cinq substances d'intérêt (dont deux pyréthrinoides, cyperméthrine et deltaméthrine). La modélisation a été réalisée jusqu'à l'estimation des concentrations internes dans l'ensemble des tissus, organes et fluides intégrés dans les modèles physiologiques PBPK.

L'étude a permis pour les substances d'intérêt :

- d'identifier des zones de surexposition potentielle par l'analyse des variations des indicateurs dans l'espace,
- d'analyser des sources et des compartiments environnementaux potentiellement associés aux surexpositions,
- d'expliquer la variabilité des inégalités d'exposition pour les polluants et les zones d'études.

L'évaluation de l'exposition intégrée a permis la combinaison des voies d'exposition par ingestion et inhalation au niveau des différents fluides et organes d'intérêts. Les incertitudes les plus importantes correspondent à l'alimentation de provenance commerciale pour laquelle, à ce stade, il n'est possible d'établir que des intervalles de concentrations très larges. Au vu des résultats des analyses statistiques, la contribution d'exposition spatiale (inhalation et ingestion d'aliments locaux) est très faible par rapport aux autres parts non spatialisées. Pour la plupart des substances, les zones où les expositions les plus élevées sont à proximité des parcelles sur lesquelles les substances actives sont potentiellement plus épandues.

Concernant la biosurveillance, des dosages de biomarqueurs d'exposition peuvent être réalisés auprès d'échantillons représentatifs d'une population : population générale, certaines sous-populations vulnérables (enfants, femmes enceintes, etc.) ou des populations susceptibles d'être plus exposées (ex : travailleurs, riverains d'activités polluantes, occupants de sites pollués, forts consommateurs de certaines denrées alimentaires). À l'échelle de la population d'intérêt, les dosages ainsi réalisés offrent

une description des expositions au moment de la réalisation des prélèvements, utiles en termes de production de connaissance mais aussi d'aide à la décision. La réalisation des comparaisons des niveaux mesurés avec ceux observés antérieurement, avec des populations spécifiques ou des populations d'autres pays, essentielle pour que les résultats puissent être interprétés, nécessite notamment l'existence de valeurs de référence en population générale. C'est pourquoi de nombreux pays, dont la France, ont développé des programmes nationaux de biosurveillance qui visent (entre autres) à la production de ces valeurs de référence.

Dans l'étude ENNS 2006-2007 [4], ce sont cinq métabolites communs à différents pyréthrinoïdes qui ont été dosés. Ils ont été retrouvés dans plus de 80 % des échantillons , à l'exception du F-BPA (30 %) et du Cis-Cl2 CA (55 %). Les niveaux les plus élevés de métabolites de pyréthrinoïdes ont été retrouvés pour le 3-BPA, qui est un métabolite de nombreux insecticides pyréthrinoïdes, dont la cyperméthrine, la deltaméthrine, la perméthrine. Les niveaux moyens français des métabolites des pyréthrinoïdes semblaient environ trois fois plus élevés que ceux observés aux États-Unis et encore supérieurs aux niveaux allemands. Dans cette étude, étaient également retrouvées que l'alimentation et l'utilisation domestique de pesticides pour les traitments antipuces ou le traitement d'un potager influençaient de façon notable les concentrations mesurées.

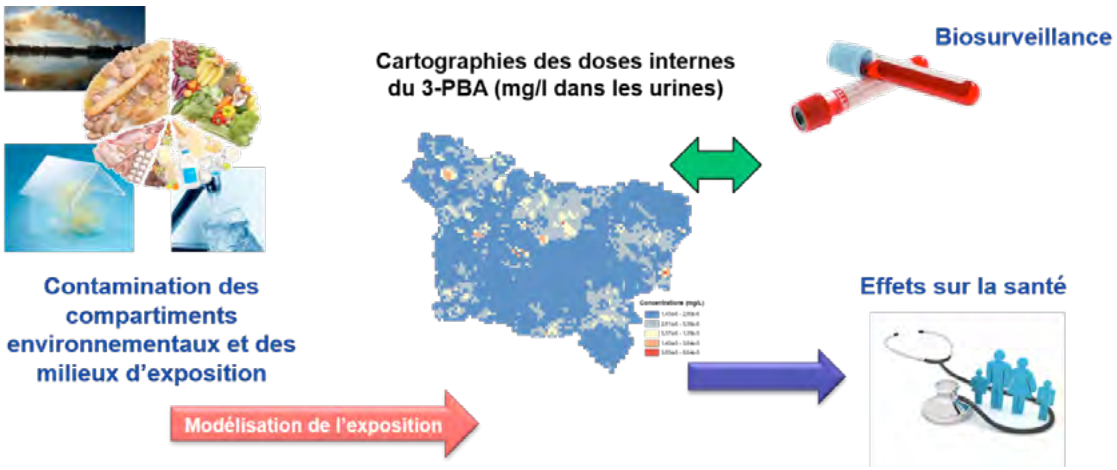
Les résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance s'appuyant sur la cohorte Elfe [5] montraient également qu'en 2011 comparativement aux États-Unis, il existait une surimprégnation des femmes enceintes par les pyréthrinoïdes en France. L'imprégnation augmentait avec les usages domestiques des pesticides (insecticides, anti-poux et anti-puces), la consommation de tabac et d'alcool. La présence de certaines cultures agricoles à proximité du lieu de résidence était associée à une augmentation des niveaux d'imprégnation. Toutefois, en l'absence de mesures de concentration en pesticides dans l'air et dans les poussières au domicile, il n'était pas possible de juger de la causalité entre la présence de ces cultures et l'imprégnation.

Conclusion

Les approches de mesures et de modélisation permettent toutes deux d'évaluer l'exposition des populations considérées, avec des limites et incertitudes qui leurs sont propres. Le croisement de ces démarches complémentaires permet d'améliorer l'efficacité des outils d'aide à la décision pour réduire les impacts sanitaires et environnementaux liés aux expositions et ces approches doivent être menées conjointement de front et en concertation (*Figure 1*).

La stratification de la population réalisée dans le cadre du plan d'échantillonnage à partir des estimations de l'exposition peut permettre de réduire le nombre d'échantillons dans les campagnes de biosurveillance en sélectionnant des individus plus contrastés en termes d'exposition. La confrontation des doses internes spatialisées avec les données mesurées dans les études de biosurveillance peut permettre d'apprécier les valeurs prédites. Toutefois, la mesure des biomarqueurs d'exposition prend en compte indistinctement l'ensemble des sources et des voies d'exposition au niveau d'un individu. Combinées aux questionnaires renseignant les habitudes de vie, les mesures de biomarqueur et les estimations des concentrations internes modélisées permettent de fournir les contributions environnementales pour discriminer facteurs comportementaux et professionnels dans le cadre des analyses explicatives de l'imprégnation.

Figure 1. Démarche intégrée de l'évaluation l'exposition.



Références

[1] Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 ; 14 : 1847-50.

[2] Wild CP. Future research perspectives on environment and health: the requirement for a more expansive concept of translational cancer research. Environ Health 2011 ; 10(Suppl 1) : S15.

[3] Caudeville J, Regrain C, Bonnard R, Lemaire V, Letinois L, Tognet F, Brochot C, Bach, V, Chardon K, Zeman F. Caractérisation de l'exposition environnementale spatialisée à un pyréthrinoïde en Picardie. Environ Risque Sante 2019 ; 18 : 1-9. doi : 10.1684/ers.2019.1340

[4] Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 – Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint Maurice. Santé publique France ; 2013 : 178 p. Disponible à partir de l'URL : http://www.santepubliquefrance.fr

[5] Dereumeaux C, Saoudi A, Goria S, Wagner V, De Crouy-Chanel P, Pecheux M, Berat B, Zaros C, Guldner L. Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. Environ Int 2018 ; 119 : 89-99. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.042.

LES FONGICIDES INHIBITEURS DE LA SUCCINATE DÉHYDROGÉNASE (SDHI) : UNE ALERTE

Bernard Salles

Professeur émérite de toxicologie à l'Université de Toulouse

Francelyne Marano

Professeure émérite de biologie cellulaire et de toxicologie à l'Université Paris-Diderot

En 2019 une dizaine de chercheurs ont alerté sur les risques potentiels pour la santé d'une exposition à des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) initiant une controverse avec l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Quelles sont les bases de cette controverse avec comme conséquences la question des conditions d'application du principe de précaution ainsi que la différence de temporalité et d'objectifs entre les études réglementaires et la recherche académique.

Les SDHI utilisés en agriculture

Le *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC) recense 23 substances actives SDHI en 2019 parmi lesquelles 11 substances actives sont actuellement autorisées en France (https://ephy.anses.fr/). La première génération de molécules date de la fin des années 1960 (carboxim encore autorisé). La seconde génération possède un spectre d'activité contre un large ensemble de champignons pathogènes et pour certains fongicides les autorisations d'utilisation sont très récentes : benzovindiflupyr (2016), isofetamid (2017), fluxapyroxad (2018), penflufen (2019).

Les fongicides SDHI sont essentiellement utilisés comme des agents de contrôle de maladies majeures des céréales (septoriose, ramulariose, helminthosporiose) mais aussi dans le traitement de la vigne, des semences, en arboriculture, en cultures légumières et ornementales pour limiter le développement de la pourriture grise et autres champignons. De 2008 à 2017 environ 500 à 700 t/an ont été utilisées avec une diminution de l'emploi du boscalid (1ère autorisation 2005) remplacé par des molécules plus récentes et plus efficaces.

Exposition de la population générale et devenir des fongicides

Face à la diversité de leurs usages, les SDHI sont retrouvés comme contaminants des denrées alimentaires ainsi que dans différents compartiments environnementaux (air, eaux, et sols). La présence de boscalid est recherchée dans l'air ainsi que dans l'eau avec plusieurs autres fongicides SDHI. La quan-

tification des SDHI effectuée dans les denrées alimentaires aboutit à des valeurs qui ne dépassent pas les limites maximales de résidus (LMR) réglementaires.

Suite à une exposition par voie orale, l'absorption est rapide et totale à faible dose suivie d'une large distribution dans les différents organes avec une absence d'accumulation. Les SDHI sont métabolisés au niveau hépatique produisant des composés inactifs lesquels sont éliminés par voie biliaire et urinaire. L'Anses indique qu'il n'existe pas actuellement de quantification des métabolites SDHI dans les fluides pour alimenter une base de données de biosurveillance humaine pour ces substances.

La cible des fongicides SDHI et ses dysfonctionnements

La chaîne respiratoire mitochondriale correspond à un ensemble de complexes protéiques présents au sein de la membrane interne des cellules qui sont responsables de la production d'énergie sous forme d'ATP. Cette production repose sur 4 complexes protéiques parmi lesquels le complexe II qui catalyse la transformation du succinate en fumarate. Cette étape du métabolisme implique la succinate déshydrogénase (SDH), composée de 4 sous-unités (SDHA, B, C, D) codées par le génome nucléaire et cible d'une classe de fongicides dénommés SDHI.

Un dysfonctionnement de la SDH conduit à une accumulation du succinate et une pseudo-hypoxie contribuant à une reprogrammation métabolique. De plus, **l'accumulation de succinate participe aux processus (i) inflammatoire** [1], (ii) d'angiogenèse, acteur potentiel en cancérogenèse [2], (iii) d'inhibition d'histones déméthylases nucléaires conduisant à une **perturbation de l'**épigénome [3]. **Sur le plan mécanistique ces altérations du métabolisme cellulaire sont potentiellement en lien avec le processus de cancérogenèse** [4]. D'après des données génétiques, une inactivation de la SDH par mutation est associée à des pathologies graves et souvent létales (paragangliome héréditaire, encéphalopathies), à un profil d'hyperméthylation de tumeurs et une hyperprolifération cellulaire des fibroblastes [5]. Deux SDHI, le penflufel et sedaxan, sont classés comme cancérogènes probables (carc 2) par l'ECHA et d'autres sont en cours d'analyse pour leur potentielle propriété cancérogène.

La structure des sites catalytiques est conservée pour de nombreux complexes enzymatiques retrouvés au cours de l'évolution des organismes. Ainsi, l'analyse de la structure protéique de la SDH montre une identité/similarité de séquence très importante entre espèces (champignons, levure, homme) pour SDHA et B et plus faible pour SDHC et D [6]. Le site de liaison des SDHI (Q-site) est conservé et implique des acides aminés des sous-unités SDHB, SDHC et SDHD [7].

L'alerte sur les SDHI et les réponses institutionnelles

Sur la base de la respiration mitochondriale, activité commune aux organismes vivants, des pathologies tumorales associées à un dysfonctionnement de la SDH, de tests non pertinents pour caractériser un effet cancérogène par modification de l'épigénome, d'une exposition environnementale aux SDHI et d'un impact sur des organismes non cibles (poissons, ver de terre…) des chercheurs ont lancé une alerte à l'automne 2017 sur les risques potentiels pour la santé auprès de l'Anses. Cette alerte relancée en 2018 par voie de presse a obtenu une réponse de l'Anses avec la création d'un groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) qui a rendu son rapport [8], avec le financement de projets de recherche et deux auto-saisines en 2019 ainsi que la création d'un nouveau groupe d'experts sur appel d'offre pour mai 2020.

Différentes instances ont été mobilisées pour répondre à la question de risques potentiels pour la santé humaine dans le cadre du principe de précaution parmi lesquelles la commission nationale Déontologie et Alertes en santé publique et environnement (cnDAspe) (avis du 18/11/2019), le Comité de la Prévention et de la Précaution (CPP) du Ministère de la Transition Ecologique et Solidaire, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) (séance du 23/01/2020), l'INSERM dans le cadre de l'expertise collective « Pesticides et Santé » avec la commande d'une monographie sur les SDHI (à paraître à l'été 2020).

L'alerte sur les SDHI et quelques éléments de réflexion

Le fluotalonil testé sur extraits mitochondriaux inhibe l'activité SDH d'ascaris (le parasite) 800 fois plus efficacement que celle du porc (l'hôte) avec une analyse en biochimie structurale (diffraction RX) qui a établi, comme attendu, une similarité de structure [9]. À contrario, une étude très récente sur des extraits de cellules humaines, de lombric, d'abeille, et de champignon démontre un potentiel inhibiteur des 11 SDHI autorisés du même ordre de grandeur sur ces différents organismes [10]. Cependant les extraits utilisés pour cette expérimentation ne sont pas équivalents ce qui peut modifier la concentration inhibitrice de l'activité SDHI. D'autres expérimentations sont nécessaires pour mieux caractériser les affinités des SDHI en fonction des organismes avec en particulier des mesures de la respiration cellulaire après exposition aux SDHI.

Quoiqu'il en soit, l'activité d'une molécule au niveau de sa cible est fonction des paramètres d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion qui conditionnent la dose interne. Dans le cas des SDHI, tous les dérivés sont rapidement absorbés mais aussi métabolisés en composés inactifs, avec des réactions variables selon les organismes, ce qui peut expliquer la différence entre le *in vitro* et *in vivo* et les différences de toxicité inter-espèces. Ce différentiel d'activité *in vitro*/*in vivo* représente l'un des problèmes à surmonter dans le domaine de la recherche de médicaments.

Puisque des dérivés ont été mis sur le marché à la fin des années 1960, qu'en est-il des données épidémiologiques suite à ces expositions ? Dans la base du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RN3PV), aucun cas de paragangliomes ni de phéochromocytomes chez des salariés exposés aux pesticides n'a été rapporté. D'autre part, aucune étude épidémiologique n'a analysé de manière spécifique le lien entre une molécule fongicide SDHI et un effet de santé. Des effets spécifiques du boscalid sur la santé des agriculteurs n'ont pu être mis en évidence (expertise collective INSERM 2020). Cependant de nouvelles molécules SDHI mises sur le marché très récemment avec une activité inhibitrice de la SDH supérieure aux molécules plus anciennes ne peuvent être évaluées par les épidémiologistes en particulier en cancérologie, processus pathologique de long terme.

En raison de la résistance aux anthelminthiques de nématodes parasites, une recherche de nouveaux médicaments en médecine vétérinaire et humaine s'intéresse aux SDHI avec Caenorhabditis elegans comme espèces d'intérêt pour le criblage [11]. Des données pharmaco-toxicologiques seront disponibles en cas de demande d'autorisation de mise sur le marché de nouveau dérivés SDHI.

Si les perturbations mitochondriales d'origine génétique prédisposent à pléthore de pathologies, une inhibition de l'activité SDH par des composés chimiques pendant une période temporelle courte n'aboutit pas *ipso facto* à un effet physiopathologique. Cependant certaines personnes peuvent montrer d'une part, une plus grande sensibilité à la toxicité d'un SDHI en raison de leur patrimoine génétique et d'autre part selon la phase de contact en particulier en périnatalité. De plus, les effets d'une exposition chronique, tout au long de la vie, restent à ce jour inexplorés.

Les effets sur des espèces non-cibles ont été étudiés dans le cadre de la réglementation avec des essais très souvent conduits à forte concentration (100x à 1000x les concentrations retrouvées en pollution des eaux) et donnant des résultats positifs en toxicité. Cependant, certaines expérimentations ont été conduites à des doses d'exposition en rapport avec la pollution des eaux avec par exemple une toxicité hépatique observée chez le poisson zèbre et qui est associée à la production d'espèces oxygénées réactives potentiellement dues à une inhibition de la SDH [12]. L'impact écotoxicologique nécessite d'autres résultats expérimentaux sur diverses espèces à des concentrations retrouvées dans l'environnement.

En conclusion, si la controverse n'est pas close l'application du principe de précaution devrait être décidée non sur la base de pétitions publiées dans les journaux mais de données scientifiques fiables et issues de plusieurs laboratoires. Des expérimentations sont en cours en France (par exemple projets financés par l'Anses, le plan Ecophyto2) qui devraient apporter des résultats sur la question du risque sanitaire qui diffère du danger lequel est clairement identifié. Un paramètre de l'évaluation relève aussi de la prise en compte du rapport bénéfice/risque qui est systématique pour le médicament mais en moindre mesure pour les produits de l'agrochimie avec la prise en compte d'un impact sur les écosystèmes. La question des SDHI alimente la réflexion sur les tests de toxicité *in vitro* dont certains sont peu pertinents et d'autres absents tels que la mitotoxicité voire la toxicité sur le microbiote intestinal. Enfin, la gestion des différentes situations de discordance entre le «temps de la recherche» et le temps de la «toxicologie réglementaire» et la mise en œuvre de dispositions de sauvegarde représente un des sujets d'étude actuel pour le CPP sur demande de la cnDAspe.

Références

[1] Mills E, O'Neill LA. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol* 2014 ; 24 : 313-20. doi:10.1016/j.tcb.2013.11.008

[2] Mu X, Zhao T, Xu C, *et al*. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 13174-85.

[3] Zhao T, Mu X, You Q. Succinate: An initiator in tumorigenesis and progression. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 3819-53828.

[4] Dalla Pozza E, Dando I, Pacchiana R, *et al*. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2020 ; 98 : 4-14. doi:10.1016/j.semcdb.2019.04.013

[5] Moosavi B, Zhu X-l, Yang W-C, Yang G-F. Molecular pathogenesis of tumorigenesis caused by succinate dehydrogenase defect. *Eur J Cell Biol* 2020 ; 99 : 151057. Doi : https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2019.151057

[6] Huang S, Millar AH. Succinate dehydrogenase: the complex roles of a simple enzyme. *Curr Opin Plant Biol* 2013 ; 16 : 344-9. doi:https://doi.org/10.1016/j.pbi.2013.02.007

[7] Cecchini G. Function and structure of complex II of the respiratory chain. *Annu Rev Biochem* 2003 ; 72 : 77-109. doi:10.1146/annurev.biochem.72.121801.161700

[8] Anses. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI)», Maisons-Alfort, 15 janvier 2019.

[9] Inaoka DK, Shiba T, Sato D, *et al*. Structural Insights into the Molecular Design of Flutolanil Derivatives Targeted for Fumarate Respiration of Parasite Mitochondria. *Int J Mol Sci* 2015 ; 16 : 15287-308. doi:10.3390/ijms160715287

[10] Bénit P, Kahn A, Chretien D, *et al.* Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. *PloS one* 2019 ; 14 : e0224132. doi:10.1371/journal.pone.0224132

[11] Burns AR, Luciani GM, Musso G, *et al*. Caenorhabditis elegans is a useful model for anthelmintic discovery. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 7485. doi:10.1038/ncomms8485

[12] Teng M, Zhou Y, Song M, *et al*. Chronic Toxic Effects of Flutolanil on the Liver of Zebrafish (Danio rerio). *Chem Res Toxicol* 2019 ; 32 : 995-1001. doi:10.1021/acs.chemrestox.8b00300

IMPACT DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS ET PYRÉTHRINOÏDES SUR LA FERTILITÉ DANS LA SHANGHAI BIRTH COHORT

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

Cette étude chinoise est la première de type prospective à rapporter un effet de l'exposition maternelle banale à des pesticides largement utilisés dans le pays sur la facilité à concevoir spontanément. Ses résultats nécessitent d'être confirmés dans d'autres populations.

L'exposition aux pesticides fait l'objet d'une attention croissante pour sa contribution possible au déclin de la fertilité. Les quelques investigations épidémiologiques menées jusqu'ici sont toutefois discordantes. Cette étude s'en démarque par son schéma longitudinal (toutes les précédentes étaient de type cas-témoins), ainsi qu'une évaluation plus objective de l'exposition (par la mesure de métabolites urinaires) qu'auparavant (questionnaires). Elle se distingue également par la population incluse, constituée de femmes ni professionnellement exposées aux pesticides, ni vivant dans une zone d'épandage de pesticides agricoles.



PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

En Chine, les couples désireux de devenir parents peuvent se rendre dans des centres de soins préconceptionnels pour recevoir une éducation à la santé et passer un examen clinique. Ce système a fourni l'opportunité de construire une cohorte de naissances en population générale dans laquelle l'impact d'expositions maternelles antérieures à la conception peut être examiné. Cette cohorte (*Shanghai Birth Cohort*) rassemble 1 182 femmes recrutées entre 2013 et 2015 par deux centres de la ville de Shanghaï. Les critères d'éligibilité étaient l'âge (≥ 20 ans), l'arrêt récent de la contraception, l'absence de projet de déménagement dans les deux années à venir et l'accouchement prévu dans l'un des hôpitaux de la ville. Les femmes n'étaient pas éligibles si elles étaient membres d'un couple diagnostiqué infertile, avaient déjà essayé sans succès de concevoir spontanément pendant plus de 12 mois, et envisageaient le recours à une assistance médicale à la procréation.

Afin de préserver la biobanque, seuls les échantillons d'urine d'un volume supérieur à 30 ml ont été ponctionnés pour la mesure des métabolites urinaires des deux classes de pesticides actuellement les plus consommés en Chine (usages agricoles et domestiques) : les organophosphorés (OP) et les pyréthrinoïdes (PYR). Les données, disponibles pour 615 participantes, ont été utilisées pour l'analyse de la relation

entre le délai nécessaire pour concevoir (DNC) et le niveau de cinq métabolites dont le taux de détection dépassait 90 % : l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) pour les PYR, et quatre OP (diéthyldiophosphate [DEP], diéthylthiophosphate [DETP], diméthylphosphate [DMP] et diméthylthiophosphate [DMTP]). Le DNC était établi à partir des informations recueillies lors des entretiens téléphoniques de suivi, programmés tous les deux mois pendant une durée maximale de 12 mois. Si la participante déclarait être enceinte (ce qui était ensuite médicalement confirmé), le point de repère était la date du premier jour de ses dernières règles. Dans le cas contraire, l'investigateur s'assurait qu'elle avait toujours un projet de grossesse, et si elle déclarait avoir repris une contraception, la période d'observation était arrêtée à la date de cet événement.

L'âge, le tabagisme (1,5 % des participantes seulement) et l'indice de masse corporelle étaient des facteurs prédictifs du DNC. Quatre autres covariables recueillies à l'inclusion ont été contrôlées : l'âge aux premières règles, le niveau d'études atteint, le revenu annuel du foyer, et le niveau de stress perçu mesuré sur une échelle validée (*Perceived Stress Scale* [PSS-10]) dont deux items ont été pris en compte (la capacité à faire face à tout ce qu'on a à faire, et la capacité à contrôler son irritation dans une situation agaçante).

La population incluse présentait un niveau socio-économique supérieur à celui d'un échantillon de 7 310 habitantes de Shanghaï ayant participé à une enquête sur les utilisatrices de centres de soins préconceptionnels (81 % avaient au moins le baccalauréat *versus* 60 % dans l'enquête, et 87 % appartenaient à un foyer gagnant plus de 100 000 yuans par an *versus* 68 %). La proportion de nullipares était élevée (92,5 %) et l'âge moyen était de 29,8 ans. Ces caractéristiques limitent la possibilité de généraliser les résultats obtenus même si la population reste plus représentative que celles des précédents travaux chez des femmes travaillant au contact de pesticides ou résidant en zone rurale agricole. Une autre faiblesse de l'étude est l'ignorance de la variation du niveau d'exposition en période de pré-conception, les métabolites des OP et PYR (composés non persistants dans l'organisme) n'ayant été déterminés qu'une seule fois, à l'inclusion. Par ailleurs, l'exposition paternelle n'était pas connue. Les données recueillies lors de la visite du couple au centre indiquaient qu'aucun conjoint n'était professionnellement exposé aux pesticides, ni porteur d'une affection ou malformation pouvant réduire sa capacité reproductive telle que syphilis, cryptorchidie, hypospadias ou varicocèle.

RELATION EXPOSITION-FERTILITÉ

L'effet de l'exposition sur le DNC a été estimé par l'*odds ratio* de fécondabilité (FOR) qui reflète la probabilité de grossesse à chaque cycle (une valeur < 1 correspond à un allongement du DNC et une valeur > 1 à son raccourcissement). Le DNC apparaît associé au niveau de l'un des principaux métabolites des OP, le DETP (détectable dans 100 % des échantillons), ainsi qu'à celui du 3-PBA. En prenant pour groupe de référence le premier quartile des concentrations de DETP (jusqu'à 2,16 µg/g de créatinine), le FOR est égal à 0,68 (IC_{95} : 0,51-0,92) dans le dernier quartile (DETP > 6,43 µg/g). L'association avec le 3-PBA n'est pas statistiquement significative dans la population totale (FOR [concentration > 1,31 µg/g *versus* ≤ 0,44 µg/g] = 0,77 [0,57-1,03]), mais elle le devient dans la sous-population des nullipares (*n* = 569 : FOR = 0,72 [0,53-0,98]).

Après exclusion des 110 participantes ayant repris une contraception au cours du suivi et de neuf perdues de vue, la relation entre l'exposition et l'infertilité (DNC > 12 mois) a été examinée dans une population finale de 496 femmes, dont 131 (26,4 %) n'avaient pas réussi à concevoir dans l'année. Comme pour le DNC, l'analyse identifie une association avec le DETP (*odds ratio* [OR] d'infertilité dans le dernier quartile = 2,17 [1,19-3,93]) et un effet significatif de l'exposition aux PYR chez les nullipares uniquement (*n* = 455 : OR = 2,03 [1,10-3,74] dans le dernier quartile du 3-BPA).

Les auteurs appellent à des études de confirmation, ainsi qu'à l'exploration des mécanismes qui pourraient être responsables des associations observées. Selon les données de quelques études chez l'animal, les OP et PYR pourraient avoir des effets sur les hormones stéroïdiennes, la régularité des cycles et la folliculogenèse.

Publication analysée : Hu Y[1], Zhang Y, Shi R, *et al.* Organophosphate and pyrethroid pesticide exposures measured before conception and associations with time to pregnancy in Chinese couples enrolled in the Shanghai birth cohort. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126 : 077001.

doi : 10.1289/EHP2987

[1] Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, Chine.

EFFETS DE L'EXPOSITION PRÉNATALE AUX PESTICIDES SUR L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE ET LES BIOMARQUEURS MÉTABOLIQUES À L'ADOLESCENCE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

Les enfants de mères professionnellement exposées à des pesticides en tout début de grossesse présentent un niveau d'hémoglobine glyquée supérieur à ceux du groupe témoin dans cette étude réalisée au Danemark, qui identifie un effet modificateur du sexe ainsi qu'une interaction gène-environnement. Les résultats d'analyses secondaires avec différents biomarqueurs prédictifs du risque de maladie métabolique sont cohérents.

Si l'exposition aux pesticides a été reliée à un risque accru de diabète de type 2 chez l'adulte (avec un niveau de preuve plus élevé pour les organochlorés persistants que pour les produits actuellement utilisés), cette étude est la première à rapporter un impact de l'exposition *in utero* sur l'homéostasie glucidique à l'âge de l'adolescence. Précédemment, dans la même cohorte d'enfants d'employées du secteur horticole, alors âgés de 6 à 11 ans, les auteurs avaient mis en évidence un effet de l'exposition sur l'importance de la masse grasse, dépendant du sexe (plus marqué chez les filles), ainsi que du polymorphisme du gène de la paraoxonase-1 (PON1), une enzyme à activité anti-oxydante et anti-inflammatoire associée aux lipoprotéines de haute densité (HDL) dont elle expliquerait les propriétés anti-athérogènes. L'influence de l'exposition prénatale aux pesticides sur une série de facteurs prédictifs du risque cardiométabolique (adiposité abdominale, pourcentage de masse grasse, z-score d'indice de masse corporelle [IMC], pression artérielle [PA], concentration sérique de leptine et du facteur de croissance apparenté à l'insuline IGF-1) n'était observée que chez les enfants dotés d'un variant génétique fréquent, caractérisé par une glutamine en position 192 à la place d'une arginine (PON1 192R), moins fonctionnel que le type de référence (PON1 192Q).

Sur ces bases, les auteurs ont postulé que les mêmes caractéristiques (sexe féminin et génotype PON1 192R) conféraient une sensibilité accrue aux effets de l'exposition sur l'homéostasie glucidique.

POPULATION ET MESURES

La cohorte a été constituée entre 1996 et 2000 par le recrutement consécutif de salariées d'entreprises horticoles en début de grossesse (entre 4 et 10 semaines d'aménorrhée), dirigées vers le département de santé au travail de l'hôpital universitaire d'Odense pour l'évaluation et la gestion des risques liés à l'exposition aux pesticides. Celle-ci a été établie par deux toxicologues ayant une bonne connaissance des pratiques horticoles au vu des informations détaillées sur les

fonctions et conditions de travail des femmes, et celles qui ont été classées exposées ont été retirées de leurs postes pour la suite de leur grossesse. La période d'exposition a donc été limitée à quelques semaines du premier trimestre de la grossesse. Les données disponibles ne permettent pas de savoir précisément avec quelles substances les femmes exposées ont été en contact (ce qui constitue une limite de l'étude), mais un mélange d'insecticides, fongicides et régulateurs de croissance est généralement utilisé dans les pépinières et serres où elles travaillaient. Elles n'étaient pas habituellement employées à une tâche fortement exposante (préparation ou application de pesticides).

L'invitation aux deux visites de suivi programmées à l'adolescence a été envoyée à 243 des 247 enfants de la cohorte (un décès et trois déménagements) : 168 ont participé à au moins l'une d'elle et 141 (respectivement 88 et 53 enfants des groupes exposé et témoin, âgés de 10 à 16 ans [âge moyen 13 ans]) ont accepté l'examen clinique visant à établir leur stade de développement pubertaire (de 1 à 5 selon la classification de Tanner), ainsi qu'un prélèvement de sang pour la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et des concentrations sériques de différents marqueurs métaboliques et de l'inflammation (insuline, peptide-c, IGF-1, leptine, adiponectine, interleukine 6 [IL6], facteur de nécrose tumorale alpha [TNFα], protéine C-réactive, inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène [PAI-1], cholestérol total, lipoprotéines de basse densité [LDL], HDL et triglycérides [TG]). Seuls des échantillons de sang prélevés chez des enfants à jeun depuis au moins 12 heures (46 obtenus lors de la première visite et 67 à la seconde) ont été utilisés pour les paramètres lipidiques ainsi que l'insuline, le peptide-c et le PAI-1 (analyse restreinte à 111 enfants).

Les données relatives au génotype PON1 étaient disponibles pour 137 enfants et 103 mères (même nombre de données manquantes [deux enfants et 19 mères] dans les groupes exposé et témoin). Les sujets homozygotes 192RR étant rares (neuf enfants et six mères), ils ont été associés aux hétérozygotes QR. Respectivement 40 et 25 enfants des groupes exposé et témoin étaient porteurs d'allèles R.

VALIDATION DE L'HYPOTHÈSE DE DÉPART

Le poids, l'IMC et le pourcentage de masse grasse des enfants du groupe exposé sont plus élevés que ceux du groupe témoin. La valeur de l'HbA1c (en mmol/mol Hb) est supérieure de 5 % en moyenne (IC_{95} : 1,8-8,2), correspondant à une différence d'1,6 mmol/mol après ajustement sur le sexe, l'âge au moment de l'examen, le statut prépubère ou pubère et un indicateur socio-économique fondé sur le niveau d'études et la profession des parents.

La stratification retrouve un effet modificateur du sexe ainsi que du polymorphisme du gène PON1. L'HbA1c des filles exposées est supérieure de 6,2 % en moyenne (1,6-11,1) à celle des filles du groupe témoin, tandis que la différence n'est pas significative dans la population des garçons (+ 3,9 % [-0,3 à 8,2]). Par ailleurs, l'effet de l'exposition n'est évident que si l'enfant ou la mère porte l'allèle R. L'analyse selon le génotype de l'enfant (ajustée sur le sexe) montre une augmentation de 6,1 % en moyenne (1,6-10,8) dans le sous-groupe des porteurs d'allèles R *versus* 2,6 % (-1,5 à 7) dans le sous-groupe 192QQ. Selon le génotype maternel, l'HbA1c est augmentée de 7,1 % (allèle R, IC_{95} : 2-12,6) ou de 0,5 % (192QQ, IC_{95} : -5,1 à 6,4).

Ces résultats sont robustes à un ajustement supplémentaire sur le pourcentage de masse grasse, ainsi qu'au remplacement de la variable binaire « puberté » par les stades de Tanner plus précis. Les auteurs signalent que toutes les valeurs d'HbA1c étaient dans la plage considérée normale pour l'adulte (la valeur maximale était de 39 mmol/mol pour des seuils diagnostiques de pré-diabète et diabète de 42 et 48 mmol/mol, dont la pertinence est toutefois discutée pour l'adolescent).

Les autres résultats notables de l'étude sont une augmentation significative du rapport leptine/adiponectine dans le groupe exposé, ainsi que de la concentration sérique du PAI-1 uniquement chez les filles. Plusieurs résultats (rapport leptine/adiponectine, IL-6, HDL, TG, insuline, et comme précédemment à l'âge scolaire, leptine et IGF-1) soutiennent une interaction gène-environnement.

Étant donné l'enjeu de santé publique, cette étude incite à en engager d'autres, en population générale, afin d'examiner l'impact d'une exposition banale à des pesticides pendant la vie *in utero* sur le risque ultérieur d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète.

COMMENTAIRES

Les liens entre pesticides et diabète ont été montrés dans nombre d'études. Ils concernent le risque de diabète en cas d'exposition aux pesticides pendant l'enfance, pendant l'adolescence, ou même à l'âge adulte. Cette exposition peut être professionnelle, passer par l'alimentation ou encore survenir *via* l'utilisation de produits pour le traitement des cultures ou la protection contre les parasites. L'exposition aux pesticides aux mêmes stades de la vie a été mise en cause dans d'autres manifestations de perturbation endocrinienne, telles que l'infertilité/hypofertilité.

L'originalité des deux études présentées dans ce numéro tient à l'évaluation de l'impact d'une exposition à ces produits avant la naissance, donc *in utero*, pour l'étude d'Andersen *et al.*, et avant la conception pour celle d'Hu *et al.*, sur la survenue de pathologies ou effets indésirables. D'une part, des perturbations de l'homéostasie glucidique, identifiées par le dosage de l'hémoglobine glycosylée ou glyquée (Hb1Ac)* et, d'autre part, l'infertilité évaluée par le temps séparant l'arrêt de la contraception de la conception. Dans les deux cas, les résultats sont positifs : l'hypothèse testée ne peut pas être rejetée et constitue un début de preuve, sachant que les échantillons étudiés étaient relativement petits et que les critères d'évaluation de l'exposition des mères aux pesticides restent imparfaits.

C'est en tout cas un exemple de plus d'effets retardés, dont on comprend bien qu'ils sont extrêmement difficiles à prouver d'un point de vue épidémiologique en raison de la distance séparant l'exposition de l'effet indésirable. Devant des pathologies sans étiologie évidente, pour lesquelles les facteurs génétiques et les expositions toxiques récentes ont été exclus, on s'intéresse à des expositions anciennes. C'est ainsi qu'une méta-analyse récente a montré que le tabagisme maternel augmente significativement chez les enfants de ces mères au-delà de 18 ans le risque de surpoids, d'obésité, et pour les filles de diabète gestationnel [1]. Une autre étude récente menée par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) d'Atlanta montre que la consommation d'alcool pendant la grossesse augmente, chez les enfants devenus adultes, le risque de pathologies mentales, d'usage de drogues et de comportements illégaux [2].

Pour expliquer ces effets à long terme, les preuves manquent et des mécanismes complexes sont suggérés. Ainsi, on évoque les voies de signalisation des protéines, qui permettent les communications entre cellules d'un même organisme, ou de deux organismes distincts (la mère et l'embryon). Ces communications se font soit par contact direct, soit par transmission de molécules libérées par une cellule qui se déplacent jusqu'à entrer en contact avec une autre cellule. Ces signaux endocriniens sont les hormones. Dans les études portant sur le diabète et l'infertilité, on se situe clairement dans le domaine hormonal, et le mécanisme est plausible. Pour ajouter à la complexité, on évoque aussi des interactions gène-environnement, qui expliquent que les mêmes expositions *in utero* n'induisent pas les mêmes effets, et dépendent du patrimoine génétique des individus.

Elisabeth Gnansia

1. Kataria Y, Gaewsky L, Ellervik C. Prenatal smoking exposure and cardio-metabolic risk factors in adulthood: a general population study and a meta-analysis. *Int J Obes* 2018 Sep 19 [epub ahead of print].

2. Lynch ME, Kable JA, Coles CD. Effects pf prenatal alcohol exposure in a prospective sample of young adults: mental health, substance use, and difficulties with the legal system. *Neurotoxicol Teratol* 2017 ; 64 : 50-62.

* Part de l'hémoglobine qui fixe le glucose quand le taux de sucre dans le sang est élevé. Son taux est un reflet de la glycémie pendant toute la durée de vie des globules rouges. L'hémoglobine glyquée est un paramètre biologique de la surveillance de l'équilibre glycémique des états diabétiques.

Publication analysée : Andersen HR[1], Tinggaard J, Grandjean P, Jensen TK, Dalgård C, Main KM. Prenatal pesticide exposure associated with glycated haemoglobin and markers of metabolic dysfunction in adolescents. *Environ Res* 2018 ; 166 : 71-77.

doi : 10.1016/j.envres.2018.05.032

[1] Department of Environmental Medicine, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Danemark.

REVUE ACTUALISÉE ET MÉTA-ANALYSE DES ÉTUDES SUR LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION DOMESTIQUE AUX PESTICIDES ET LA LEUCÉMIE INFANTILE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

Cette nouvelle méta-analyse confirme une association positive entre l'exposition domestique/résidentielle aux pesticides et le risque de leucémie infantile et va plus loin que les précédentes en termes d'analyses en sous-groupes. Mais elle reste limitée par la qualité insuffisante des études incluses.

Des différents facteurs environnementaux suspectés d'augmenter le risque de leucémie infantile (incluant l'exposition pré- ou postnatale au tabac, aux émissions du trafic, au benzène et aux solvants), les pesticides dans l'environnement domestique retiennent particulièrement l'attention. La maladie étant relativement rare, la littérature épidémiologique est composée d'études de type cas-témoins d'une puissance statistique souvent insuffisante pour détecter un effet de l'exposition, particulièrement sur les sous-types de leucémies. D'où l'intérêt de les combiner.

Les deux derniers travaux de ce type, publiés en 2015, sont une méta-analyse focalisée sur l'exposition domestique/résidentielle au cours de l'enfance (ne couvrant pas la période prénatale) incluant des études publiées jusqu'en 2012, et une analyse poolée des données de douze études du consortium CLIC (*Childhood Leukemia International Consortium*), réunissant près de 8 000 cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et 740 de leucémie aiguë myéloïde (LAM) diagnostiqués entre 1980 et 2008. Dans la méta-analyse, le risque de leucémie est associé à l'utilisation d'insecticides à l'intérieur uniquement (*odds ratio* [OR] = 1,47 [IC_{95} : 1,26-1,72], calculé sur la base des résultats de sept études), ainsi qu'à l'exposition résidentielle aux herbicides (OR = 1,26 [1,10-1,44], cinq études). Distinguant trois périodes (pré-conception, grossesse, enfance), l'analyse poolée rapporte un effet de toute exposition à des pesticides (« *any exposition* ») sur le risque de LAL pour les trois (celui de l'exposition prénatale étant le plus marqué : OR = 1,43 [1,32-1,54] en combinant les données de neuf études), ainsi qu'un effet de l'exposition en préconception et *in utero* sur le risque de LAM.



Cette publication a été incluse dans la présente méta-analyse à laquelle

elle contribue fortement (80 % du poids), avec 10 études déjà entrées dans de précédentes méta-analyses et quatre nouvelles. Partant de leurs critères d'inclusion (étude publiée en langue anglaise dans une revue à comité de lecture, rapportant l'effet de l'exposition résidentielle à des pesticides [utilisation à l'intérieur ou à l'extérieur] sur le risque de leucémie [en général ou sous-types] dans une population d'enfants et/ou d'adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans), les auteurs ont d'abord effectué une recherche dans le matériel des quatre précédentes méta-analyses (dont la leur datant de 2011), puis dans la littérature publiée postérieurement jusqu'au 30 juin 2018, et les doublons ont été supprimés.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

La méta-analyse des 15 études confirme une association positive entre l'exposition domestique/résidentielle aux pesticides et la leucémie infantile : le *summary odds ratio* (SOR) est égal à 1,57 (1,27-1,95), l'hétérogénéité étant élevée (I^2 = 73 %). Aucune des analyses de sensibilité (en particulier exclusion de l'analyse poolée ou des deux études rapportant des résultats extrêmes) ne modifie sensiblement l'estimation. Ni le *funnel plot*, ni le test d'Egger n'indiquent un biais de publication.

Des résultats spécifiques à la LAL et à la LAM étaient respectivement disponibles dans huit et cinq études : le SOR est égal à 1,42 (1,13-1,80) pour la LAL (I^2 = 58 %) et à 1,90 (1,35-2,67) pour la LAM (I^2 = 60 %). Des analyses stratifiées ont pu être réalisées selon la fenêtre d'exposition, le lieu d'utilisation des pesticides (à l'intérieur ou à l'extérieur de l'habitation), leur catégorie (insecticide ou herbicide) et l'âge au diagnostic (≤ 2, 5, 15 ou 18 ans). Elles indiquent un effet particulier de l'exposition en période prénatale, associée au risque de LAL (SOR = 1,39 [1,21-1,60]) comme de LAM (SOR = 1,72 [1,25-2,37]), tandis que l'excès de risque lié à une exposition postnatale n'est pas significatif et que l'exposition en préconception n'est associée qu'à la LAL (SOR = 1,30 [1,12-1,51]). Les résultats des analyses selon le lieu et la catégorie avec sous-groupes d'exposition pré/postnatale sont cohérents. Considérant la LAL qui représente plus de 75 % des cas, des associations significatives émergent avec l'exposition domestique prénatale (SOR = 1,27 [1,07-1,51]), ainsi que l'exposition prénatale à des insecticides (SOR = 1,28 [1,07-1,53]) et des herbicides (SOR = 1,34 [1,32-1,36]).

D'autres analyses en sous-groupes ont été effectuées, tous types de leucémie confondus. L'exclusion des sept études présentant un score de qualité inférieur à la médiane renforce l'association pesticides-leucémie (SOR = 1,65 [1,32-2,05]) et réduit l'hétérogénéité (I^2 = 56 %). À partir de trois à quatre études, des associations sont mises en évidence avec les antiparasitaires pour animaux domestiques (SOR = 1,41 [1,11-1,78]), les insectifuges (SOR = 1,38 [1,04-1,84]), les produits ciblant les moustiques (SOR = 1,88 [1,31-2,70]), et ceux appliqués par des professionnels de la lutte contre les nuisibles (SOR = 1,47 [1,20-1,80]).

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Si les méta-analyses se présentent comme une solution au problème du manque de puissance des petites études individuelles, elles n'effacent pas leurs défauts. Utilisant une version modifiée de la check-list de Downs and Black, les auteurs identifient deux grands points faibles des 15 études incluses (ce qui limite la force probante de leur méta-analyse) : les sources de biais (une seule étude se distingue par un faible risque de biais), et surtout l'évaluation de l'exposition, avec six études obtenant une note inférieure à la moitié du score maximum pour cet item.

Selon l'hypothèse actuelle, la leucémie naîtrait d'événements *in utero* induisant un clone préleucémique dont la transformation maligne s'achèverait durant l'enfance. Une longue période a pu ainsi s'écouler entre la première fenêtre de sensibilité à des agents leucémogènes et le moment où les investigateurs commencent à reconstituer rétrospectivement l'exposition, après le diagnostic. Le moyen constamment utilisé est un questionnaire parental qui peut être suffisamment détaillé pour permettre des analyses spécifiques, mais la qualité de l'information recueillie reste dépendante de la mémoire du répondant et un questionnaire capture mal toute la complexité d'une exposition résidentielle. Des échantillons biologiques ou environnementaux peuvent être collectés en complément, mais cette stratégie présente ses propres limites et difficultés.

En l'état actuel, la littérature fournit un niveau de preuve faible à modéré d'une association causale entre l'exposition aux pesticides et la leucémie. Sa qualité globale pourrait être considérablement améliorée par l'arrivée de vastes études marquant un progrès dans l'évaluation de l'exposition et la description de la maladie, intégrant idéalement une exploration génétique et moléculaire pour l'examen des interac-

tions gènes-environnement. Étant donné la faible incidence de la leucémie infantile, un large effort international serait nécessaire. En attendant, et en composant avec l'incertitude et les limites actuelles des connaissances, les auteurs estiment souhaitable de réduire autant que possible l'exposition domestique aux pesticides, et d'élever l'attention portée aux femmes enceintes au même niveau que pour l'exposition des enfants.

Publication analysée : Van Maele-Fabry G[1], Gamet-Payrastre L, Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health* 2019 ; 222 : 49-67.

doi : 10.1016/j.ijheh.2018.08.004

[1] Université Catholique de Louvain, Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology (LTAP), Bruxelles, Belgique.

LES EFFETS DU PLOMB SUR LA SANTÉ

Fabien Squinazi

Médecin biologiste
Ancien Directeur du Laboratoire d'hygiène de la Ville de Paris
Membre du Haut Conseil de la santé publique

L'incendie, en avril 2019, de la toiture et de la flèche de la cathédrale Notre-Dame contenant une quantité importante de plomb ont redonné à ce polluant environnemental une nouvelle actualité, fortement médiatisée, du fait des retombées de poussières de plomb sur la voirie parisienne. Or, la très large diffusion du plomb dans l'environnement était déjà connue avec les industries utilisant le plomb et avec son introduction, à la fin du XIXe siècle jusqu'au milieu du XXe siècle, dans certaines peintures en tant que pigment ou dans l'essence après la découverte de ses propriétés antidétonantes (1923). Cette pollution généralisée a conduit à s'interroger sur les conséquences en termes de santé publique d'une exposition permanente au plomb au cours de la vie. Les études épidémiologiques réalisées dans les populations professionnellement exposées au plomb ou en population générale et les travaux expérimentaux in vivo et in vitro ont révélé que les effets toxiques du plomb se manifestent à tous les âges mais que les enfants et les femmes enceintes sont une population particulièrement vulnérable.

L'exposition au plomb se fait par plusieurs voies. Les principales sont l'ingestion d'aliments contenant du plomb, la déglutition, après portage main-bouche, des poussières et des écailles déposées sur les sols dans l'habitat, notamment par dégradation des anciennes peintures au plomb, ou à l'extérieur, la consommation d'eau distribuée par des canalisations riches en plomb et l'inhalation de poussières contaminées émises dans l'atmosphère à partir de sources industrielles générant du plomb (activités minières et métallurgiques…). L'absorption digestive est faible chez l'adulte (5 à 10 %) et beaucoup plus importante chez le jeune enfant (40 à 55 %). Elle est augmentée par la vitamine D et par les régimes carencés en fer et en calcium.

Quelle que soit la voie d'exposition, digestive ou respiratoire, le plomb diffuse rapidement *via* la circulation sanguine (plombémie) vers différents organes, comme le cerveau, et vers les tissus fortement calcifiés, comme les dents et les os. Si la demi-vie du plomb dans les tissus mous et dans le sang est d'environ 30 jours, sa demi-vie dans l'os est très longue, de l'ordre de 1 an dans l'os trabéculaire et de 10 à 20 ans dans l'os compact. Siège de l'accumulation du toxique, l'os contient plus de 90 % de la charge corporelle

en plomb (plus de 75 % chez l'enfant). Il existe une diffusion régulière du plomb du compartiment osseux vers le sang, qui est liée à la résorption osseuse physiologique ; cependant le plomb peut être libéré massivement en cas de déminéralisation étendue, par exemple lors de corticothérapie prolongée, ostéoporose, tumeur osseuse, immobilisation prolongée, fracture, thyréotoxicose ou ménopause. De même, la diffusion du plomb dans le sang augmente pendant la grossesse et l'allaitement. Le plomb franchit aisément la barrière placentaire : à la naissance, les plombémies de la mère et de l'enfant sont peu différentes.

Le plomb affecte les fonctions cognitives de l'enfant

Chez les jeunes enfants, les effets critiques, ceux qui surviennent aux plus faibles doses, sont neurologiques. Les études épidémiologiques (transversales et longitudinales) ont montré des associations entre l'exposition au plomb et des troubles du développement psychomoteur ou intellectuel et des troubles du comportement jusqu'à l'âge scolaire chez l'enfant. Différents résultats montrent que l'intégration visuo-motrice serait particulièrement affectée par le plomb. Les troubles du comportement mis en lien avec l'exposition sont l'hyperactivité, l'inattention, l'impulsivité. Plusieurs études ont conclu à une persistance des effets du plomb sur le développement neuropsychique de l'enfant d'âge scolaire lorsque l'exposition a eu lieu durant la petite enfance, voire en période prénatale. Des niveaux croissants d'exposition (appréciés par la plombémie) sont corrélés à des scores décroissants pour les indices globaux du développement intellectuel, estimé par le quotient intellectuel (QI). Dès 12 µg/L, un point de quotient intellectuel est perdu et entre 0 et 100 µg/L, une baisse totale de 6 à 7 points est attendue. Au-delà, chaque élévation de 100 µg/L de la plombémie entraîne une baisse de 1 à 3 points. Ces effets sur le QI ne semblent pas importants au niveau individuel, mais ils le sont au niveau d'une population par le déplacement de la distribution des QI vers des valeurs plus faibles. Chez les enfants plus âgés (6-15 ans), l'élévation de la plombémie est associée à une augmentation des risques de comportements délictueux ou antisociaux.

Le plomb exerce, chez l'adulte, des effets toxiques sur les systèmes nerveux et périphérique

Une exposition prolongée se traduisant par des plombémies supérieures à 300 µg/L retentit sur le système nerveux central. Il existe une corrélation négative entre les performances neuro-comportementales et les taux cumulés de plomb dans l'organisme, les tests de dextérité motrice et les capacités de perception étant les plus affectés. On retrouve également une telle relation entre performances intellectuelles et exposition cumulée au plomb. Au niveau du système nerveux périphérique, une diminution de la vitesse de conduction nerveuse se produit pour des valeurs de plombémie généralement supérieures ou égales à 300 µg/L. Les nerfs moteurs sont plus rapidement atteints que les nerfs sensitifs et concernent d'abord les membres supérieurs, secondairement les membres inférieurs. Des paralysies sont observées au niveau du nerf radial pour des plombémies supérieures à 1200 µg/L, les extensions des paralysies étant plus rares.

Le plomb affecte les systèmes hématopoïétique, rénal, cardio-vasculaire et thyroïdien

L'intoxication par le plomb, pour des plombémies supérieures à 400 µg/L, entraîne des perturbations hématologiques portant essentiellement sur la lignée érythroïde. L'anémie, manifestation clinique classique de l'intoxication, résulte à la fois de l'inhibition par le plomb de la production d'hème et de globine, et d'un effet toxique direct sur les érythrocytes. Le degré de l'anémie est variable et fonction

du niveau de la plombémie. Elle peut être normocytaire, ou microcytaire et hypochrome s'il existe une carence en fer associée. La coexistence d'un déficit en fer peut significativement augmenter la sévérité de l'anémie. En cas d'intoxication aiguë, l'effet toxique sur les érythrocytes est prépondérant : leur durée de vie est raccourcie et l'anémie est de type hémolytique. Le retentissement d'une intoxication par le plomb sur les lignées lymphoïde et myéloïde et donc sur le système immunitaire est très discret : aucune pathologie infectieuse spécifique ou augmentation de la prévalence de maladies infectieuses n'a été observée chez les sujets intoxiqués par le plomb.

Même à des niveaux faibles de plombémie, il existe une association négative entre le niveau d'exposition des populations au plomb et le taux de filtration glomérulaire rénal. Une néphrosclérose alliant une néphropathie interstitielle et une réduction de la filtration glomérulaire a été décrite en cas d'exposition intense (plombémie > 600 µg/L). Des effets tubulaires ont été mis en évidence à des niveaux d'exposition inférieurs.

L'action du plomb sur la tension artérielle est clairement démontrée en cas d'intoxication aiguë (crises d'hypertension artérielle paroxystique) et, dans le passé, chez certains travailleurs exposés pendant de longues années à des niveaux élevés de plomb (hypertension artérielle permanente). À des niveaux de plombémie moins élevés, il existe une relation entre la plombémie et l'élévation de la tension artérielle.

Un effet inhibiteur du plomb sur la captation de l'iode a été rapporté dans des populations professionnelles exposées. Toutefois, le plomb n'exercerait d'effet dépresseur sur la glande thyroïde que pour des niveaux d'exposition élevés (plombémie > 600 – 700 µg/L).

Le plomb est suspecté d'être un agent cancérogène

Une conjonction de données chez l'homme indique qu'une exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques peut être associée à un risque accru de cancer bronchique ou rénal (pour des expositions de longue durée). Cette relation n'a pas été examinée en population générale. *In vitro*, l'ion Pb^{++} exerce un effet génotoxique indirect en altérant une série de processus biologiques comprenant les systèmes de réparation de l'ADN, le maintien de la structure de l'ADN et l'expression de certaines enzymes (kinases) régulant le contrôle du cycle cellulaire. Chez l'animal, certains sels de plomb, comme l'acétate de plomb, ont montré un pouvoir cancérogène complet (tumeurs du rein et du cerveau). D'autres composés, comme l'oxyde de plomb, ont également démontré un pouvoir co-cancérogène lorsqu'ils étaient administrés en association avec un cancérogène de référence.

Le plomb a des effets sur la fonction de reproduction chez l'homme

Chez l'homme, en milieu professionnel, une exposition chronique au plomb révélée par des plombémies supérieures à 400 µg/L peut entraîner une diminution de la production des spermatozoïdes qui accroît le risque d'hypofertilité. Pour des plombémies supérieures à 600 µg/L, une diminution de la concentration de testostérone circulante peut être observée, en association avec une perturbation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire touchant la sécrétion de l'hormone lutéinisante. Pour des plombémies inférieures à 400 µg/L, la production des spermatozoïdes ou des hormones sexuelles ne semble pas affectée.

Concernant la fertilité, un nombre de naissances inférieur à celui attendu a été observé sur une grande cohorte d'ouvriers de l'industrie du plomb, en particulier après une durée d'exposition supérieure à 5 ans. De plus, les conséquences d'une exposition paternelle semblent être associées à une augmentation du risque d'avortement spontané, mais pas avec celui de malformations congénitales.

Le plomb affecte aussi les femmes enceintes et les personnes âgées

Les femmes enceintes sont exposées, comme le reste de la population générale, aux sources environnementales de plomb (eau, alimentation, poussières). En outre, du fait de la perméabilité de la barrière placentaire au plomb sanguin, la libération accrue de plomb endogène à partir du stock osseux constitue une source d'intoxication pour le fœtus, qui accumule le toxique dans le cerveau et le squelette. Lorsque les besoins du fœtus en calcium augmentent, un transfert osseux de plomb maternel peut se produire, même si la mère a été exposée au toxique plusieurs années avant sa grossesse. Le plomb stocké dans l'os chez la mère peut également être transféré à l'enfant lors de l'allaitement.

Les effets délétères sur la grossesse d'une exposition à de fortes doses de plomb sont un avortement, un accouchement prématuré, une mort fœtale et un retard de la croissance fœtale. Une exposition avec des niveaux de plombémie inférieurs à 400 µg/L pourrait également affecter la croissance fœtale et la durée de la gestation.

Chez les femmes âgées, les taux de plomb osseux sont corrélés positivement avec l'âge et constitueraient la source majeure de plomb circulant. Des niveaux de plomb de l'ordre de 80 µg/L sont significativement associés à une diminution des fonctions cognitives. D'autres études montrent que les fonctions sensori-motrices sont les plus touchées chez les personnes âgées.

Une expression clinique peu évocatrice, un diagnostic orienté

La symptomatologie clinique d'une intoxication par le plomb est peu spécifique, voire absente. Les symptômes les plus souvent rapportés sont d'ordre neurologique et digestif. L'intoxication peut se manifester par des troubles mnésiques, une dégradation de l'humeur, une tendance dépressive, des troubles du comportement à type d'hyperactivité, des troubles de la motricité, une diminution des performances scolaires, et de manière plus grave, par une encéphalopathie saturnine, dominée par des convulsions, un coma ou un tableau d'hypertension intracrânienne qui peuvent conduire au décès. D'autres symptômes, tels que pesanteur épigastrique, nausées, diarrhées, constipation, asthénie, anorexie, céphalées peuvent traduire une intoxication par le plomb.

Face à une expression clinique aussi peu évocatrice ou absente, il paraît difficile de diagnostiquer une intoxication par le plomb en pratique médicale courante. Le médecin s'appuiera donc sur l'identification de facteurs environnementaux de risque d'exposition au plomb, actuels ou récents, en particulier pour un enfant de moins de 6 ans et pour une femme enceinte. Ces facteurs sont notamment un habitat avec des peintures dégradées et construit avant 1975 et surtout avant 1949, comportement de pica (tendance à manger des substances non comestibles), d'autres cas d'intoxication par le plomb dans l'entourage, pollution industrielle ou risque hydrique connu, exposition professionnelle, familiale ou accidentelle (remèdes traditionnels, ustensiles de cuisine…). Le diagnostic sera confirmé par le dosage de la plombémie sur sang total par prélèvement intraveineux.

Des campagnes de dépistages collectifs, dans des collectivités ou des zones géographiques définies sur la base de circonstances particulières d'exposition au plomb, peuvent être initiées par une collectivité. Des valeurs de contamination des milieux d'exposition (eau de boisson, sols, poussières déposées dans les logements) devant conduire à un dépistage du saturnisme infantile, de la femme enceinte ou envisageant une grossesse, ont été proposées par le Haut Conseil de la santé publique (2014).

En fonction du résultat de la plombémie, différentes modalités de prise en charge médicale et de conseils hygiéno-diététiques sont appliquées.

Les effets sans seuil d'une exposition au plomb justifient que la plombémie de la population soit aussi faible que possible, en particulier celle des femmes enceintes ou envisageant une grossesse et celle des jeunes enfants. Il importe de rechercher systématiquement les conditions de surexposition au plomb à l'occasion de visites médicales ou lors de risques environnementaux identifiés, pour une prise en charge médicale et environnementale la plus adaptée selon le niveau d'imprégnation par le plomb.

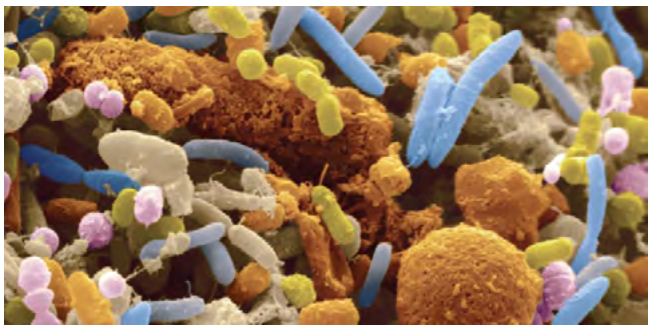
Pour en savoir plus

- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? Expertise collective, 1999.
- Agence Nationale de sécurité sanitaire (Anses). Avis et rapport d'expertise collective relatif aux expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Janvier 2013.
- Santé Canada. Rapport final sur l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine. Février 2013.
- Haut Conseil de la santé publique. Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion. Juin 2014.
- Haut Conseil de la santé publique. Mise à jour du guide pratique de dépistage et de prise en charge des expositions au plomb chez l'enfant mineur et la femme enceinte. Rapport final, Octobre 2017.

FAUT-IL TENIR COMPTE DU MICROBIOME POUR ÉVALUER LES EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PRODUITS CHIMIQUES ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Du champ de recherche récent et passionnant du microbiome émerge un faisceau d'arguments suggérant son implication dans la toxicité des expositions chimiques environnementales. Pour les auteurs de cet article, il est temps que les évaluateurs de risque s'y intéressent et commencent à défricher le chemin à parcourir pour intégrer les effets de l'interaction substance-microbiome à leurs travaux.



Cet article qui appelle à prendre en compte l'interface « microbiome » dans l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions chimiques s'appuie sur un rapport de la *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine* (NASEM, États-Unis) intitulé « *Environmental chemicals, the human microbiome, and health risks: a research strategy* » et publié en 2018. Le microbiome y est défini comme l'ensemble des micro-organismes vivant à la surface et à l'intérieur du corps, leurs gènes et les conditions du milieu environnant. En pratique, ce terme est souvent combiné à un site donné (microbiome intestinal, cutané, oral, etc.) où les conditions physico-chimiques (pH, température, lumière, nutriments, oxygène, etc.) ont façonné le profil de la communauté microbienne résidante (microbiote).

Lancé en 2008, le *Human Microbiome Project* a mis en lumière la grande variabilité interindividuelle du microbiome, sous l'effet de facteurs endogènes (génétique, stade de la vie, état de santé, etc.) et exogènes, en particulier l'alimentation pour le microbiome intestinal sur lequel les études se sont focalisées. L'influence de l'alimentation du début de la vie (allaitement maternel ou lait artificiel) et d'autres expositions précoces (antibiotiques, animaux domestiques, etc.) sur la mise en place du microbiome a été reconnue, et des liens ont été établis entre sa qualité, la maturation du système immunitaire et le risque subséquent de maladie allergique. Des études dans des modèles murins ont décrit l'altération du microbiome consécutive à diverses interventions : changement d'alimentation, administration d'antibiotiques ou d'autres agents pharmacologiques (molécules médicamenteuses, édulcorants). Reposant sur l'analyse des données du séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S, les premiers travaux se limitaient à rapporter la variation du microbiote bactérien en termes de nombre d'espèces et d'abondance numérique. Le développement de méthodes d'analyses fonctionnelles permet de mieux caractériser la réponse du

microbiome et commence à mettre en évidence l'activité métabolique de certaines espèces bactériennes.

Ce qui a été décrit pour quelques xénobiotiques peut raisonnablement s'envisager pour d'autres substances. Certains produits chimiques présents dans notre environnement pourraient altérer le microbiome avec des répercussions possibles sur l'état de santé. Dans l'autre sens, le microbiome en tant qu'acteur métabolique, pourrait jouer un rôle dans la cinétique de l'absorption, de la distribution et de l'élimination de certaines substances, ainsi que dans la production de métabolites toxiques. Ces hypothèses soulèvent plusieurs questions pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions chimiques environnementales.

APERÇU DES ENJEUX

Si l'interaction substance-microbiome contribue de façon non négligeable aux effets observés, sa méconnaissance conduit à une évaluation incorrecte du risque associé à l'exposition par les voies de toxicité connues et habituellement explorées. Mais quel est le mécanisme d'action de la substance au niveau du microbiome ? Quelle est la dose à partir de laquelle des effets sont observés sur cette cible, et quelle est la relation dose-réponse à ce niveau ?

La plupart des données de toxicité utilisées en évaluation de risque proviennent d'études dans des modèles animaux qui posent la question de leur pertinence pour l'homme. Dans quelle mesure les différences interspécifiques de composition et de fonction métabolique du microbiome participent-elles à la difficulté d'extrapolation ?

L'épidémiologie est l'autre grande source d'information. Le fait que l'âge, la nutrition, les pathologies, les traitements et d'autres facteurs – incluant des expositions environnementales et professionnelles – influencent le profil et la fonctionnalité du microbiome explique-t-il que les résultats obtenus dans une population présentant certaines caractéristiques soient difficilement généralisables ? Au sein d'un groupe homogène, la variabilité interindividuelle du microbiome peut-elle expliquer des différences de sensibilité entre individus exposés au même niveau ?

BESOINS DE CONNAISSANCES

En l'état actuel de la recherche, les informations directement utiles pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions chimiques sont quasiment inexistantes. Mais si la communauté des évaluateurs de risque commence à suivre la production scientifique dans le champ du microbiome, alors elle peut l'orienter dans son intérêt. Les méthodes développées pour caractériser le microbiome peuvent servir à comparer ceux des humains et des animaux de laboratoire, afin de sélectionner les espèces et souches les plus intéressantes. La démarche suivie pour examiner la réponse du microbiome exposé à une substance à visée thérapeutique peut être adaptée à un produit chimique dont la toxicité doit être évaluée. En retour, l'expérience des évaluateurs de risque peut guider l'investigation des effets d'un xénobiotique sur le microbiome, en aidant à déterminer la plage des doses d'exposition pertinentes et à identifier les événements clés pouvant conduire à des perturbations significatives à terme.

Un effort de recherche important est requis pour comprendre comment des modifications du microbiome (le concept de microbiome « altéré » nécessitant lui-même des éclaircissements) peuvent influencer le risque de survenue de pathologies liées aux expositions environnementales. Des travaux conséquents doivent être entrepris pour générer les données qui permettront d'intégrer l'activité métabolique du microbiome à la modélisation toxicocinétique. Ces difficultés peuvent être affrontées si les évaluateurs de risque sont convaincus des gains pour leur discipline.

Publication analysée : **Rodricks J[1], Huang Y, Mantus E, Shubat P. Do interactions between environmental chemicals and the human microbiome need to be considered in risk assessments? *Risk Anal* 2019 May 9.**

doi : 10.1111/risa.13316

[1] Ramboll US Corporation, Arlington, États-Unis.

ÉVALUATION ET GESTION DES RISQUES DE MÉLANGES DE PRODUITS CHIMIQUES : DÉFIS ET PERSPECTIVES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Chaque jour, la population est exposée à de faibles niveaux de centaines de produits chimiques présents dans les aliments, les produits de consommation, l'air, l'eau et le sol.

Les évaluateurs de risques doivent caractériser des risques cumulatifs plus larges et plus complexes, et développer dans le même temps des outils et des méthodes à la fois robustes et simplifiés pour faciliter la mise en place d'actions adaptées. La caractérisation des risques nécessite à la fois d'accéder à des données relatives aux expositions et d'élaborer des méthodologies entièrement nouvelles dans le cas de cumuls d'exposition de nature chimique, physique, biologique. Cet article résume les difficultés face à l'évaluation des mélanges, le développement de nouvelles familles de méthodes et leur utilisation pour la gestion des risques. Les différentes étapes de l'évaluation des mélanges, partant de l'évaluation de l'exposition jusqu'à la gestion des risques, appliquée à l'environnement et à la santé humaine, sont explorées par les auteurs.

L'ÉVALUATION DU DANGER

Il n'est pas possible de déterminer les caractéristiques toxicologiques et écotoxicologiques de toutes les combinaisons possibles de produits chimiques. Le danger peut être évalué en testant le mélange entier ou sur la base des informations de concentrations et d'effets des composants individuels au mélange. L'un des principaux défis dans l'évaluation toxicologique des mélanges est la nécessité de combler les lacunes en matière de données. Un autre défi concerne l'évaluation des interactions entre les composés chimiques (effet synergique ou antagonique).

Au cours de ces dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans le domaine des méthodes alternatives à l'expérimentation animale, appelées « *New Approach Methodologies* (NAMs) », de nombreuses techniques intéressantes *in chemico*, *in silico* et *in vitro* ont été mises au point. Elles incluent également une variété de nouveaux outils de test, tels que le « criblage à haut débit », les techniques dites des omiques (génomique, protéomique, métabolomique, etc.) ou QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*). Le concept d'AOP (*Adverse Outcome Pathways* ou chemin de l'effet néfaste en français) est de plus en plus utilisé comme outil assembleur conceptuel pour fournir un moyen d'intégration, de structuration et d'interprétation des données.

L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

La difficulté d'évaluer un risque consiste également à prendre en compte l'ensemble des différentes sources de contamination et des voies d'exposition pour chacune des substances du mélange. L'utilisation de modèles d'exposition multimédia permet d'agréger les contaminations des multiples compartiments environnementaux et d'exposition (air, eau, sol, aliments) et voies d'exposition (inhalation, ingestion et contact cutané). Les co-expositions peuvent être co-occurrentes. Elles peuvent également être séquentielles, pouvant aboutir à des effets différents. Cela implique de pouvoir mieux caractériser la dimension temporelle par rapport aux approches d'évaluations des risques sanitaires classiques et de tenir compte des fenêtres de vulnérabilité. L'évaluation précise des variations temporelles implique le couplage des modèles d'exposition aux modèles toxicocinétiques capables de prédire la distribution et le devenir des molécules dans l'organisme. L'évaluation de l'exposition nécessite de reconstruire des démarches intégrées permettant l'assemblage d'outils couvrant l'ensemble du continuum source-environnement-exposition. En analogie au concept d'AOP, l'AEP (*Aggregated Exposure Pathways*, schémas mécanistes d'exposition en français) propose de structurer les informations pertinentes permettant d'estimer le devenir et l'exposition des substances chimiques de l'environnement jusqu'à l'individu ou la population [1]. Il est spécialement conçu pour organiser les données d'exposition à partir de sources multiples, dans un contexte de données lacunaires et d'incertitudes.

Les actions de surveillance de la qualité de l'environnement (réseau de surveillance de la qualité des sols, des eaux, de l'air) produisent des données environnementales qui sont le reflet de la contamination réelle des milieux environnementaux et de la co-exposition des populations. Ces bases de données peuvent permettre l'évaluation des tendances spatiales et temporelles des écosystèmes et des populations. À partir de ces données, la construction de variables de co-exposition présente des niveaux d'incertitudes importants et des limites relatives aux représentativités spatiales et temporelles des données. L'incertitude est inhérente à ce type d'exercice. Elle peut être réduite et mieux caractérisée en collectant plus de données et par le développement de techniques permettant l'amélioration de la représentativité spatiale des données et de pallier le caractère ponctuel des données pour le cas des mesures. Des méthodes utilisant des variables supplémentaires peuvent être également mobilisées pour améliorer la représentativité ou la résolution des données : le croisement des données mesure/modèle, des méthodes d'interpolation, etc.

Le manque de coordination et d'harmonisation de l'ensemble des systèmes de production de données environnementales rend la tâche de couplage et de croisement des données fondamentalement difficile. Au-delà des problèmes de diversités des protocoles d'analyse et des approches conceptuelles entre les différentes disciplines, le format de données, le manque de métadonnées pertinentes et les difficultés d'accès aux données génèrent autant d'obstacles au traitement des données. En Europe, IPCheM (plateforme d'information pour la surveillance chimique) est l'accès en ligne de référence aux collections de données de surveillance chimique gérées par la Commission européenne, les États membres, les organisations internationales et nationales et les communautés de recherche. La plateforme vise la collecte, le stockage, l'accès et l'évaluation des données environnementales relatives aux substances chimiques.

L'ÉVALUATION DES RISQUES

Les approches d'évaluation des risques sanitaires, source par source, et voie d'exposition par voie d'exposition, ne sont pas adaptées. Il s'agit alors de combiner les expositions estimées à des valeurs toxicologiques produites dans différents cadres méthodologiques. Le risque est une combinaison de l'exposition et la toxicité. Les deux informations doivent être prises en compte pour chacune des substances afin d'identifier quels composés et quels effets contrôlent le risque global. La construction de métrique permettant l'appréhension d'exposition et de risque cumulé peut être réalisée selon différentes approches dont le croisement permet d'organiser et de fournir les éléments d'analyse pour une meilleure prise de décision acceptant l'inexactitude et l'incertitude des données disponibles.

Les approches diffèrent sur le type de valeurs toxicologiques de référence selon qu'elles intègrent des facteurs d'incertitude ou que les prédictions sont basées sur une dose critique ou point de départ (POD). L'évaluation des risques pour des expositions combinées à de multiples pesticides dans les denrées alimentaires constitue un autre exemple d'intérêt : les groupes d'évaluation des effets cumulatifs sont définis sur la base des données sur les dangers utilisés pour l'établissement des limites maximales en résidus (LMR). Le déve-

loppement de méthodes d'évaluation de l'exposition doit permettre de combiner de multiples produits chimiques combinés à d'autres facteurs de risque, comme les dangers biologiques ou les agents physiques.

Une méthode permet de contourner les incertitudes et les données manquantes dans le cadre d'un mélange en appliquant un facteur de sécurité supplémentaire (MAF : *Mixture Assessment Factors*) qui est censé couvrir de manière générique l'ensemble des co-expositions sans besoin d'évaluations spécifiques du mélange.

LA GESTION DES RISQUES

L'introduction des produits chimiques sur le marché européen est réglementée et nécessite une évaluation des risques sur l'environnement et sur la santé humaine. Toutefois, la réglementation européenne ne permet pas d'appréhender correctement la complexité des mélanges : l'évaluation est principalement réalisée substance par substance. Par ailleurs, la segmentation des législations ne permet pas une évaluation exhaustive des risques associés à des contaminations issues de sources différentes : aucun mécanisme de gestion n'existe actuellement pour promouvoir une évaluation intégrée et coordonnée.

Un risque global identifié peut être lié à : 1) un produit chimique d'un mélange dépassant une dose tolérable ; 2) un nombre limité de produits chimiques qui représentent la plus grande proportion du risque global ; ou 3) de nombreux composants ne contribuant chacun qu'à une petite fraction à l'effet combiné et au risque global. En fonction du cas identifié, les différentes options de gestion sont plus ou moins adaptées. Si le risque global est un vrai problème de mélange, c'est-à-dire causé par un grand nombre des produits chimiques présents individuellement à des faibles doses, les leviers de gestion sont plus difficiles à mettre en œuvre et les nombreux acteurs des différents secteurs concernés, dépendants du scénario de décisions, seront difficilement mobilisables. Néanmoins les outils de quantification du risque utilisés doivent permettre d'identifier comment limiter l'exposition, sur quels secteurs agir, et sur quels produits chimiques ou quelles sources imposer des restrictions.

COMMENTAIRES

Dans le domaine des risques monofactoriels, il est toujours question de disposer de règles simples pour que l'on puisse les gérer *via* des assurances et/ou des règlements : valeur limite, par exemple pour des produits connus. Cependant, déjà pour des mononuisances toute la toxicologie n'est pas explorée, loin s'en faut. Or, chacun sait que l'on est exposé quotidiennement à des centaines de polluants depuis sa vie au travail jusqu'à son alimentation, sans compter les promiscuités du métropolitain ou la simple marche dans la ville ou dans les champs…

L'aspect bucolique de la nature n'est plus, alors la demande de règles pour disposer de « certitudes réglementaires » se fait sentir de plus en plus pour sortir du chaos et des phrases creuses comme l'effet cocktail largement utilisé par la presse. C'est une première étape qui pourrait en induire une seconde sur la notion de responsabilité partagée… Joli travail sur le sexe des anges qui finira bien par arriver…

Ceci étant, l'article tente de réduire la complexité de la situation des multiexpositions (avec des effets temporels et quantitatifs souvent non connus) en s'appuyant sur des travaux finalement classiques et un peu dérisoires. Pour être plus clair, dans un passé presqu'ancien, je me souviens de travaux menés à l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) sur des bi-expositions au bruit et à l'alcool : selon l'espèce animale, l'alcool pouvait avoir un rôle protecteur ou au contraire renforcer la destruction des cellules ciliées… Alors, aller au-delà de deux nuisances relève du rêve pour toxicologue qui voit son activité de recherche prévue pour plusieurs siècles (même si l'intelligence artificielle peut faire gagner un peu de temps…).

Alors, au fond que penser de ce travail qui n'est pas pire que les autres ? Ce n'est pas de la science parce que la complexité des phénomènes (avec en plus des différences interindividuelles) n'est pas prise en compte, mais ce n'est pas non plus de la future réglementation teintée de scientisme. On parle dans cet article de modélisations, ce qui est compréhensible si l'on vise une réglementation… Mais, sur quelles bases sérieuses de non-linéarités, de complexité, de rétroactions s'appuient-elles ? « *Le peuple y lisait-on, a par sa faute perdu*

la confiance du gouvernement [...] *Et ce n'est qu'en redoublant d'efforts qu'il peut la regagner. Ne serait-il pas plus simple alors pour le gouvernement de dissoudre le peuple et d'en élire un autre ?* » [1]. Alors, il n'y a qu'à remplacer peuple par science ou presque...

D'aucuns penseront peut-être que c'est un moyen de faire avancer la réflexion et d'allonger d'une publication la liste de ses travaux scientifiques, d'autres que c'est un combat bien difficile qu'il faudrait armer à partir des travaux de toxicologie sérieux (plus coûteux et consommateurs de temps que cet article de réflexion éphémère, laissant penser qu'il peut exister des pseudo-règles de gestion d'un problème qui dépasse les auteurs, ainsi que votre modeste commentateur). Un peu de RANA (recherche appliquée non applicable)... qui ne fait qu'augmenter l'entropie de l'univers.

Laurence Nicolle-Mir

1. Brecht B. La Solution. In : *Poèmes*. Ed. de L'Arche, 2000. *Jean-Claude André*

COMMENTAIRES

Les temps changent...

C'est en 2011, alors que je rédigeais les brèves d'*Environnement, Risques & Santé* depuis cinq ans déjà, que nous avons imaginé les assortir de commentaires offrant un éclairage d'expert à nos lecteurs.

Ce fut l'occasion pour moi de collaborer étroitement avec mes collègues et amis du comité de rédaction qui acceptaient de « prendre » un article pour le commenter. J'étais rassurée de savoir qu'il serait décortiqué par un œil (et surtout un cerveau) compétent, détenant dans son domaine un précieux historique, connaissant la littérature, sachant où en étaient les recherches et dans quelles voies elles s'orientaient. Que les informations importantes parmi toutes celles que j'avais dû laisser de côté en résumant l'article ne manqueraient pas d'être relevées.

Et puis la pratique du commentaire a évolué. Il y a eu d'heureuses ouvertures. Le champ de la santé-environnement est vaste : d'aucuns ont été tentés par des articles hors de leur « domaine d'expertise » et ont joué humblement le jeu de la transversalité des compétences. Il y a eu des commentaires avec de belles pointes d'humour. Il y en a eu de très engagés, et même des fâchés. Des plutôt optimistes et des plutôt pessimistes. Tous ces points (en hauteur) de vue nous ont appris quelque chose de la science et de la nature humaine. Tous nous ont enrichi.

Au seuil d'une nouvelle vie professionnelle, je remercie chaleureusement tous ceux qui ont agrémenté mes brèves de leurs commentaires éclairants. Et puisque je l'ai tant apprécié, j'ose l'exercice à mon tour. Voilà donc un commentaire de non experte à propos de l'article de Bopp *et al.* bien présenté par Julien Caudeville qui, je l'espère, comptera parmi les « brèvistes » réguliers.

Le passage de l'article traitant de la co-exposition a retenu mon attention. Il exprime la nécessité de s'intéresser de près au calendrier des expositions. Les contacts avec des contaminants environnementaux étant volontiers épisodiques et répétitifs, ce calendrier peut afficher des plages de co-exposition évidentes, mais aussi des événements successifs qui, même espacés dans le temps, peuvent générer des co-expositions internes si les substances persistent longtemps dans l'organisme. Par ailleurs, une co-exposition séquentielle peut produire un événement final résultant de dégâts successifs sur une même cible ou d'actions à différents niveaux d'une même voie. Les auteurs citent l'exemple des agents non cancérogènes « en soi » qui complètent à tour de rôle la voie de la carcinogenèse.

Je me souviens avoir rédigé une brève à ce sujet, parue dans le numéro de janvier-février 2017. Dignement assortie d'un commentaire de Jean-Claude André. C'est peut-être pour ça que ce passage a retenu mon attention...

Laurence Nicolle-Mir

Publication analysée : Bopp SK[1], Kienzler A, Richarz AN, *et al*. Regulatory assessment and risk management of chemical mixtures: challenges and ways forward. *Crit Rev Toxicol* 2019 ; Apr 1 : 1-16.

doi : 10.1080/10408444.2019.1579169

[1] European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italie.

ANALYSE D'ARTICLE

LES ENSEIGNEMENTS DE L'ACCIDENT DE SEVESO

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

La majorité des connaissances relatives aux effets sanitaires de la dioxine découlent des études menées dans la population victime de la catastrophe de Seveso relatée dans cet article qui synthétise les résultats de 40 ans d'une recherche épidémiologique toujours active. Les auteurs reviennent sur les étapes initiales de collecte de données, d'archivage d'échantillons biologiques, d'établissement de registres et de lancement de programmes de surveillance ambitieux qui auront permis un tel développement du savoir.

Le samedi 10 juillet 1976 à 12h37, un nuage rougeâtre s'échappe de l'usine Icmesa implantée dans la commune de Meda, à 25 km au nord de Milan (Lombardie, Italie). Le vent l'entraîne vers le sud-est où le panache s'étale dans une zone principalement agricole, touchant la commune voisine de Seveso en premier lieu. L'émission, consécutive à la rupture du disque de sécurité d'un réacteur de l'unité de production du 2,4,5-trichlorophénol (TCP), dure près d'une heure. Elle contient de l'hydroxyde de sodium et de l'éthylène glycol (utilisés à la première étape d'hydrolyse du tétrachlorobenzène), du 2,4,5-trichlorophénate (fruit de l'hydrolyse), ainsi qu'un produit de la condensation de deux molécules de 2,4,5-trichlorophénate : la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-dioxine (TCDD). Il s'agit d'un co-produit non intentionnel de la réaction (dont la suite programmée est la transformation du 2,4,5-trichlorophénate en TCP), qui s'est formé en grande quantité en raison de l'élévation de la température dans le réacteur bien au-delà de la limite maximale de 180 °C. La TCDD – bientôt appelée « dioxine de Seveso » – sera reconnue comme un agent cancérogène certain pour l'homme et un puissant perturbateur endocrinien. Mais en 1976 sa dangerosité et les signes d'intoxication sont très mal connus. Deux semaines s'écoulent avant que la population reçoive des consignes d'évacuation ou d'éviction de consommation de produits locaux, en fonction de la concentration de dioxine dans le sol. Les échantillonnages ont permis de délimiter trois zones de contamination dégressive : A (dont les 736 habitants seront évacués entre le 26 juillet et le 2 août), B (4 737 habitants) et R (31 800). En périphérie, une zone (non ABR) dont les échantillons de sol sont négatifs abrite 182 843 habitants considérés non exposés.

L'année 1996 marque le lancement de la *Seveso Women Health Study* (SWHS), une cohorte de 981 résidentes des zones A et B qui étaient âgées de 0 à 40 ans lors de l'accident et comptaient parmi les premières victimes examinées. Les analyses biochimiques alors réalisées n'incluaient pas la détermination du TCDD, la méthode de mesure de la concentration sérique ayant été développée en 1987. Mais l'équipe de l'hôpital de Desio chargée des investigations biocliniques avait pris soin de conserver le sérum dont elle n'avait pas eu besoin. C'est l'une des initiatives saluée par les auteurs de cet article pour sa contribution majeure à la suite des événements.

LES FONDEMENTS DE LA RECHERCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Près de 30 000 échantillons de sérum étaient archivés lorsqu'il a été possible de doser la dioxine. Les mesures dans des échantillons prélevés peu après l'accident ont permis d'estimer l'exposition individuelle bien plus précisément qu'à partir du niveau de contamination de la zone de résidence et de rechercher les déterminants de l'exposition. Les premiers résultats ont globalement validé le zonage (niveaux médians de TCDD plus élevés chez des résidents de la zone A que chez ceux de la zone B et plus élevés en zone B qu'en zone R) tout en montrant son potentiel d'erreur de classement (recouvrement considérable de la plage des concentrations entre les zones A et B). L'âge au moment de l'exposition est apparu le seul facteur corrélé au niveau du TCDD sérique (plus élevé chez les enfants de moins de 10 ans), et la question de la sensibilité individuelle a été soulevée au vu de sa relation avec la chloracné, principale manifestation de toxicité aiguë observée (près de 200 cas rapportés dans les jours à semaines suivant l'accident, essentiellement des enfants de moins de 15 ans). L'analyse initiale de 20 échantillons de sérum collectés chez des résidents de la zone A ayant à parts égales développé ou pas une chloracné a confirmé leur forte exposition (d'un niveau pouvant atteindre le maximum rapporté chez des employés à la production du TCP) sans qu'un seuil de toxicité puisse être établi. Les analyses d'échantillons de sang prélevés entre 1993 et 1998 dans le cadre d'une étude cas-témoins (101 cas de chloracné et 211 témoins) ont apporté un éclairage en reliant le risque de chloracné à un âge inférieur à 8 ans lors de l'accident et à un taux résiduel de TCDD dépassant 10 ppt.



Les études de suivi, avec collecte répétée de données incluant des échantillons de sérum dûment conservés bien qu'il n'existe pas de méthode de mesure du TCDD, se sont montrées précieuses pour établir sa demi-vie et son caractère âge et sexe-dépendant. Ces données auront servi, avec d'autres, issues notamment de la SWHS (dont la population a été caractérisée au départ pour examiner les effets de l'exposition sur la santé reproductive), à construire un modèle pharmacocinétique capable de prédire l'évolution des taux sanguins du TCDD durant les 20 années post-exposition, en incluant des périodes de gestation et de lactation. Par ailleurs, la disponibilité d'échantillons de sérum de femmes de la zone non ABR a permis d'estimer l'exposition de fond aux dioxines, furanes et polychlorobiphényles à activité dioxine qui régnait alors dans la région.

D'autres éléments cruciaux pour la recherche épidémiologique comme le registre des malformations congénitales et celui des cancers ont été mis en place ou développé rapidement après l'accident. Si les craintes concernant les enfants à naître étaient au devant de la scène, l'organisation d'un recueil d'informations relatives à des pathologies susceptibles de se déclarer plusieurs décennies après l'exposition relevait de la capacité à anticiper leur utilité future. Les auteurs saluent cette clairvoyance, ainsi que le travail des épidémiologistes et de tous les professionnels qui se sont attachés à accumuler des données. Les connaissances passées et à venir n'auront été acquises, enfin, que grâce à la participation des familles de Seveso, sur plusieurs générations pour le programme d'études à long terme.

LES DÉVELOPPEMENTS DE LA SWHS

En 2014, une cohorte incluant 611 enfants de 402 participantes à la SWHS a été lancée dans l'objectif de caractériser les effets de l'exposition maternelle sur la descendance et d'examiner en particulier l'hypothèse d'altérations métaboliques et endocriniennes transmissibles *via* des mécanismes épigénétiques, ainsi que celle d'une sensibilité à la dioxine liée au polymorphisme génétique sur la voie du récepteur AhR (*Aryl Hydrocarbone Receptor*)commune à de nombreux xénobiotiques. Les retombées attendues de ces recherches dépassent donc largement la connaissance des mécanismes de toxicité de la dioxine. Et l'histoire ne s'arrêtera pas là : à l'inclusion dans cette cohorte de deuxième génération, 76 filles de femmes exposées à la dioxine de Seveso ont rapporté 134 grossesses dont 96 se sont terminées par la naissance d'un enfant vivant, et 45 fils étaient déjà pères de 53 enfants. Une troisième génération émerge, dont le suivi permettra d'en apprendre encore plus.

COMMENTAIRES

Cet article tente une vision d'ensemble de la problématique des effets des dioxines sur la santé humaine, tels qu'ils ont été étayés par une situation accidentelle extrême : l'accident de Seveso.

Deux de ces effets sont intéressants à commenter.

Les effets cancérogènes : la TCDD est classée cancérogène pour l'homme par le Centre international de recherche (CIRC) depuis 1997, et ce n'est qu'en 2009 qu'elle a été réévaluée et classée comme cancérogène du groupe 1 (certain pour l'espèce humaine) sur la base de preuves suffisantes. La modélisation des données épidémiologiques a identifié des risques accrus de cancer à des doses seulement quelques fois plus élevées que la dose journalière admissible (DJA) fixée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)/ Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), et d'un point de vue méthodologique la mise en évidence de cet effet mérite des explications. La TCDD induit de multiples cancers chez l'animal et pourtant les études épidémiologiques ont eu de grandes difficultés à identifier le risque cancérogène pour l'homme, ce qui a donné lieu à une longue controverse, enfin pratiquement éteinte aujourd'hui.

Pendant des années, la cancérogénicité des dioxines chez l'homme a été évaluée par des études en population ou des études de registres. Les résultats étaient contradictoires, et les écarts observés étaient principalement liés à une mauvaise classification des expositions [1], la plupart des sujets classés comme exposés dans ces études ayant des niveaux très légèrement plus élevés de TCDD que ceux classés comme non exposés. La mise au point de méthodes pour mesurer la TCDD et d'autres dioxines, et la décision d'étudier des cohortes prospectives industrielles et des populations accidentellement exposées (Seveso), ont apporté la preuve de la cancérogénicité des dioxines dans l'espèce humaine. On a montré une augmentation linéaire du risque, qui croît avec l'exposition pour tous les cancers combinés et pour certains cancers spécifiques. Un risque accru lorsqu'augmente la durée entre la première exposition et la survenue de cancer a été observé dans les études qui ont évalué la latence. Les risques sont augmentés pour plusieurs cancers spécifiques mais les résultats ne sont concordants entre les études que pour le cancer du poumon, les lymphomes et le sarcome des tissus mous. À l'heure actuelle, la question n'est pas de savoir si les dioxines sont ou non cancérogènes, mais de quantifier le risque associé à l'exposition de la population générale à des faibles doses.

Le long retard pris dans l'acquisition de preuves est donc le résultat de mauvaises évaluations des expositions et en conséquence d'une difficulté à classifier les niveaux d'exposition. Les différences d'exposition au TCDD dans la population générale étant faibles et très peu de sujets présentant des expositions élevées, les outils utilisés dans les études cas-témoins sont insuffisants pour identifier ces différences. Cela ne signifie pas que l'exposition à de faibles niveaux ne peut pas induire un cancer ; cela signifie simplement que la méthodologie de recherche utilisée n'a pas pu identifier ces risques. Les risques de cancer associés à la TCDD ont pu être identifiés grâce, d'une part, à des protocoles d'études corrects et à des méthodes qui ont rendu possible l'évaluation de l'exposition sur de larges populations, et d'autre part, à certaines caractéristiques inhérentes aux dioxines qui ont facilité l'évaluation des risques. Les progrès sont venus d'études de cohorte conduites dans des populations comprenant des sujets à niveaux d'exposition très contrastés, et du développement de biomarqueurs qui permettaient de mesurer les niveaux de TCDD et d'autres dioxines dans des échantillons sériques de grandes populations. Certaines des caractéristiques de la toxicité de ces composés ont également rendu possible cette recherche. Pour les dioxines, on dispose d'un système de mesure de la toxicité d'un mélange. Étant donné que les individus sont exposés à des mélanges et non à des produits chimiques uniques, l'évaluation de l'exposition doit être faite sur le mélange. Le système « Équivalents toxiques internationaux » (TEQ) a permis cette évaluation de la toxicité totale, et l'identification d'un sous-ensemble de produits très toxiques. La deuxième caractéristique qui a aidé à la recherche est la longue demi-vie des dioxines, qui est d'environ sept ans pour le TCDD. Les produits chimiques à longue demi-vie peuvent être mesurés plusieurs années après l'arrêt de l'exposition et permettent encore une évaluation du niveau d'exposition par le passé grâce à l'utilisation de modèles.

Les effets sur la reproduction : les effets possibles de l'exposition *in utero* à la dioxine dans la région de Seveso ont été envisagés. Ils ne sont pas détectables sur le risque de fausse-couche, mais plusieurs dizaines d'IVG ont eu lieu dans les suites de l'accident, principalement

par crainte de survenue de malformations, risque qui n'a pas été vérifié lors de la surveillance ultérieure. Un effet significatif de l'exposition maternelle à la TCDD est une atteinte de la fonction thyroïdienne de l'enfant, le dysfonctionnement pouvant se produire un temps long après l'exposition initiale.

L'effet le plus troublant est celui de la modification du *sex ratio* (taux de masculinité) chez les enfants des personnes de la région : les pères qui ont conçu alors qu'ils étaient âgés de moins de 19 ans ont eu significativement plus de filles que de garçons. En revanche, le taux de masculinité des enfants de mères exposées, à n'importe quel âge, est conforme au taux attendu. Cet effet de modification du *sex ratio* est très rarement observé, et deux interprétations ont été proposées : 1/ un vieillissement prématuré des ovocytes lié à la dioxine [2], avec perte spécifique des embryons masculins en raison de la présence de gènes de sensibilité présents sur l'X, non compensés par leurs homologues sur l'autre chromosome X (compensation qui surviendrait chez les embryons féminins), et 2/ une augmentation du taux d'hormones gonadotropes et une diminution du taux de testostérone [3] induits par les dioxines qui ont pu diminuer le pouvoir fécondant des gamètes porteurs du chromosome Y avant la conception.

En raison de l'omniprésence des dioxines, tous les êtres humains sont confrontés à une exposition de fond qui ne devrait pas avoir d'effet sur la santé. Néanmoins, il faut encore réduire les niveaux actuels d'exposition, en instaurant un contrôle rigoureux des processus industriels pour réduire la formation de dioxines.

Elisabeth Gnansia

1. Kogevinas M. Epidemiological approaches in the investigation of environmental causes of cancer: the case of dioxins and water disinfection by-products. *Environ Health* 2011 ; 10 (Suppl 1) : S3.

2. Jongbloet PH, Roeleveld N, Groenewoud HMM. Where the boys aren't: dioxin and the sex ratio. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 : 1-3.

3. James WH. Parental exposure to dioxin and offspring sex ratios. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 : A502.

Publication analysée : **Eskenazi B[1], Warner M, Brambilla P, Signorini S, Ames J, Mocarelli P. The Seveso accident: a look at 40 years of health research and beyond. *Environ Int* 2018 ; 121 : 71-84. doi : 10.1016/j.envint.2018.08.051**

[1] Center for Environmental Research and Children›s Health (CERCH), School of Public Health, University of California at Berkeley, Berkeley, États-Unis.

TRITIUM ET EAUX DE BOISSON : C'EST GRAVE DOCTEUR ?

Pierre-Yves Hémidy

EDF/DPNT/DPN/UNIE
Groupe Prévention
Environnement eXploitation,
Saint-Denis

L'été dernier, suite à un communiqué de presse d'une association anti-nucléaire, une polémique naissait autour de la présence de tritium dans l'eau du robinet en France et notamment en région parisienne. Beaucoup de choses ont été dites, écrites, inventées même, et bien évidemment relayées par internet et les réseaux sociaux. Cet article fait un point sur ce sujet et donne des éléments de comparaison factuels. Il ne vise pas à minimiser l'impact de la présence de ^{3}H, ni à considérer sa présence dans l'eau du robinet comme négligeable ou dénuée d'intérêt. Il vise à informer de manière rationnelle, à donner les moyens de comparer et donc de juger l'importance à accorder à ce qui a été mesuré et son origine.

Mi-juillet 2019, un communiqué de presse[1] de l'Association Contre la Radioactivité dans l'Ouest (ACRO) évoquait la présence de « tritium (^{3}H) » dans l'eau potable distribuée en France métropolitaine. Avec plus de 268 communes et plus de 6 millions de français potentiellement concernés, la présentation des faits, s'ils ne sont pas nouveaux, peut être source d'inquiétudes et mérite des explications pour comprendre l'observé et répondre à des questions légitimes. Mais la propagation par les réseaux sociaux de rumeurs et de messages aussi faux que fantaisistes *(confusion « titanium » vs « tritium », évocation d'un arrêté préfectoral imaginaire annonçant l'eau du robinet distribuée en Ile de France comme impropre à la consommation)* ont fait naître une situation de crise aussi injustifiée que dangereuse, a fortiori en pleine période de canicule et ce d'autant qu'aucune des valeurs avancées ne dépassait les critères de qualité établis par les autorités sanitaires françaises pour les eaux de boisson.

1 https://www.acro.eu.org/wp-content/uploads/2019/07/CP-ACRO-du-170719.pdf

Mais tout d'abord, qu'est-ce que le tritium ?

Découvert en 1934 par Rutherford, le ^{3}H est un isotope radioactif de l'hydrogène (^{1}H) très faiblement radiotoxique. Instable puisque radioactif (période radioactive 12,3 ans), il se transforme en Hélium 3 (^{3}He), un élément stable et inerte chimiquement. L'hydrogène étant un constituant de la molécule d'eau (H_20) et le ^{3}H très mobile et échangeable, ce dernier intègre facilement le cycle de l'eau pour former de l'eau tritiée (HTO)[2]. Le becquerel étant une petite unité et l'hydrogène le plus petit des atomes de la classification de Mendeleïev, il faut $3{,}59.10^{14}$ Bq de ^{3}H pour en obtenir 1 gramme, c'est-à-dire une quantité du même ordre de grandeur que la somme des rejets de ^{3}H effectués annuellement par les centrales nucléaires d'EDF S.A. en France pour produire une électricité décarbonée.

D'où provient le ^{3}H mesuré dans l'environnement et dans les eaux de boisson ?

La présence de ^{3}H dans l'environnement est connue, documentée et liée à sa double origine naturelle et artificielle. En effet, la nature en produit en permanence, sans intervention de l'homme, par action de rayons cosmiques (neutrons) sur des atomes entrant dans la composition de l'air (azote, oxygène ou argon). L'UNSCEAR[3] estime sa production naturelle annuelle à $7{,}2.10^{4}$ TBq, soit 150 à 200 g, et son stock à $1{,}3.10^{6}$ TBq, soit 3 à 4 kg à l'échelle planétaire.

A la composante naturelle s'ajoute une composante artificielle liée aux activités humaines. La plus importante est liée aux essais atmosphériques d'armes nucléaires effectués entre 1945 et 1980 par les États-Unis, l'ex Union Soviétique, la Grande-Bretagne, la Chine et la France. Avec plus de 500 essais réalisés, près de $2{,}4.10^{8}$ TBq de ^{3}H, soit près de 650 kg, ont été introduits dans l'atmosphère. Les niveaux de ^{3}H dans l'environnement ont alors fortement augmenté, jusqu'à atteindre près de 600 Bq/L dans l'eau de pluie en France en 1963[4]. Le compartiment atmosphérique alimentant les eaux de surface *via* les précipitations, l'activité ^{3}H a cru dans des proportions plus marquées dans les eaux douces que dans les eaux de mer dont l'activité volumique est restée quasi inchangée en raison d'un volume de dilution très supérieur. Dans des zones non influencées par les rejets de ^{3}H autorisés d'une installation nucléaire, l'activité volumique de l'eau de pluie et des eaux douces de surface[4] pouvant être considérée comme au « bruit de fond », est aujourd'hui comprise entre un peu moins de 1 et 3 Bq/L. Dans des zones géographiques où une installation nucléaire (ex. : centrale nucléaire) est réglementairement autorisée à réaliser après contrôles des rejets d'effluents tritiés dans un cours d'eau pouvant être utilisé pour la production d'eau de consommation humaine, l'influence de ces derniers est perceptible à des degrés variables comme le montrent les activités ^{3}H dans les eaux de boisson issues des données des autorités sanitaires reprises par l'ACRO[1] (5,5 Bq/L à Orléans, 9,6 Bq/L à Blois, 31 Bq/L à Châtellerault). Ces activités ^{3}H peuvent être comparées à celles observées dans certaines eaux minérales en bouteille[5] (4,5 Bq/L pour certaine source d'Alsace ou encore 7 Bq/L en Ardèche). Les activités observées varieront pour un même point de prélèvement car elles dépendront du moment où le prélèvement pour la production d'eau potable a été réalisé et de la proximité temporelle d'un rejet réalisé selon des conditions strictes établies par voie réglementaire et propre à chaque installation, et des conditions environnementales et de leur aptitude à assurer une dispersion optimale des rejets (importance du débit du cours d'eau). Il est à noter que l'exploitant autorisé à réaliser des rejets

2 HTO : Molécule d'eau (H_2O) au sein de laquelle au moins un atome d'hydrogène (^{1}H) a été remplacé par son homologue radioactif, le tritium (^{3}H ou T).

3 UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.

4 https://www.irsn.fr/FR/Actualites_presse/Actualites/Pages/20190108_Bilan-Etat-radiologique-environnement-francais-2015-2017.aspx#.XjRF_kdCfIU

5 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan-qualite-radiologique-eaux-conditionnees-2012.pdf

est soumis à l'imposition de comptabiliser tous ses rejets dans des registres réglementaires transmis mensuellement à l'ASN[6] pour contrôles. Il doit également se soumettre à des inspections programmées et inopinées au cours desquelles les processus clés de la réalisation des rejets et/ou de la surveillance de l'environnement sont décortiqués et où l'exploitant doit pouvoir démontrer son respect de la réglementation et des limites prescrites[7].

Dans le cadre du Bilan de l'état radiologique de l'environnement français de 2015 à 2017[4], et sur la base d'une hypothèse de consommation journalière directe, c'est-à-dire sans traitement et sans mélange avec des eaux provenant d'une autre origine (ex. eaux souterraines), de 2 L d'eau de fleuve par an aux niveaux d'activité ^{3}H mesurés (données disponibles en libre accès sur le RNM[8]), l'IRSN a estimé les doses reçues par le public entre 0,00005 à 0,0005 mSv/an pour l'ensemble des fleuves nucléarisés. Ces doses, très faibles, sont à mettre en regard de la limite de 1 mSv/an pour la population, nous y reviendrons par la suite.

Quelle est la réglementation & comment se positionnent les activités ^{3}H mesurées dans l'eau potable par rapport aux « limites réglementaires » d'ordre sanitaire ?

Les « limites » présentes dans la réglementation française concernant la radioactivité reposent sur quatre indicateurs issus de la transposition en droit français de la directive européenne 2013/51 Euratom[9] (*Tableau I*). Les trois premiers sont accessibles via des analyses distinctes sur un prélèvement d'eau, il s'agit de l'*indice de radioactivité beta global*, de l'*indice de radioactivité alpha global* et du ^{3}H. Le quatrième, la Dose Indicative (DI), est issu d'un calcul réalisé avec les activités des différents radionucléides mesurés. Il importe de noter que le 100 Bq/L en ^{3}H et le 0,1 mSv/an de la DI ne sont pas des limites sanitaires. Ce sont des références de qualité dont le dépassement ne déclenche pas l'arrêt de la consommation de l'eau produite mais la réalisation d'autres analyses visant à caractériser la présence de radionucléides, notamment artificiels, que le cas échéant on tentera de relier à une activité nucléaire ou un Événement plus ou moins éloigné du lieu de production de l'eau potable. Le ^{3}H étant très mobile et facilement mesurable, y compris à des niveaux bas comme ceux rencontrés dans l'environnement, son suivi dans les eaux de boisson en fait un traceur de premier choix.

D'autres données chiffrées concernant la radioactivité des eaux de boisson existent, notamment celles avancées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)[10].

Concernant le ^{3}H, la valeur guide de l'OMS de 10 000 Bq/L, un arrondi de 7 610 Bq/L la valeur exacte, est la plus connue car souvent employée. Supérieure à 100 Bq/L, la référence de qualité de la réglementation française, cela n'en fait pas pour autant une limite dont le dépassement entrainerait un risque sanitaire et ce n'est pas non plus, contrairement à ce qui est souvent avancé, un « seuil de potabilité ». Il s'agit d'une valeur paramétrique dont le dépassement déclenche la réalisation d'investigations et donc d'autres analyses pour comprendre et suivre l'observé ce qui de fait renforce le caractère « protecteur » de la référence de qualité établie à 100 Bq/L en France.

6 ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire.

7 Les limites prescrites aux CNPE prennent différentes formes : limites annuelles (Bq/an), dilution d'un facteur 500 minimum avant rejet, limites en activité (Bq/seconde, Bq/L en moyenne journalière, limites environnementales (Bq/L), …

8 RNM : Réseau National de Mesure de la Radioactivité de l'environnement (www.mesure-radioactivite.fr)

9 https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028166772&categorieLien=id

10 Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first Addendum – World Health Organization 2017 - ISBN 978-92-4-154995-0

Tableau I. Paramètres indicateurs de radioactivité pour les eaux.

Paramètres	Référence de qualité	Unités	Commentaires
Indice de radioactivité alpha global			En cas de valeur supérieure à 0,10 Bq/L, il est procédé à l'analyse des radionucléides spécifiques définis dans l'arrêté mentionné à l'article R. 1321-20 du Code de la Santé Publique.
Indice de radioactivité bêta global			En cas de valeur supérieure à 1,0 Bq/L, il est procédé à l'analyse des radionucléides spécifiques définis dans l'arrêté mentionné à l'article R. 1321-20 du Code de la Santé Publique.
Dose indicative (DI)	0,10*	mSv/an	Le calcul de la DI est effectué selon les modalités définies à l'article R. 1321-20 du Code de la Santé Publique.
Radon	100	Bq/L	Uniquement pour les eaux d'origine souterraine
Tritium (^{3}H)	100	Bq/L	La présence de concentrations élevées de tritium dans l'eau peut être le témoin de la présence d'autres radionucléides artificiels. En cas de dépassement de la référence de qualité, il est procédé à l'analyse des radionucléides spécifiques définis dans l'arrêté mentionné à l'article R. 1321-20 du Code de la Santé Publique.

* 0,1 mSv = 10% de limite d'exposition population fixée à 1 mSv/an - cf. art. R1333-11 Code de la Santé Publique français.

L'OMS utilise également une dose annuelle de 0,1 mSv/an[11]. Cette dernière est calculée à partir de l'activité (Bq/L) d'une eau de boisson sur la base d'une consommation de 2 litres d'eau/jour pendant un an chez un adulte. Si ce dernier point est critiqué par certains en avançant l'argument que les enfants sont plus radiosensibles que les adultes, il convient de rappeler d'une part que les enfants, notamment les plus jeunes, ne consomment pas 2 L d'eau/jour et d'autre part que les limites de dose pour la protection du public, 1 mSv par an, soit 10 fois 0,1 mSv, ont été calculées en tenant compte de l'exposition sur la vie entière, cela introduit une marge de sécurité.

Si ces données ne sont pas des limites, c'est parce que l'OMS n'a pas vocation à en établir. L'OMS émet des recommandations établies sur la base de publications scientifiques de haut niveau et de travaux menés par des comités d'experts astreints à des principes très stricts d'intégrité, d'indépendance et d'impartialité conformément à ce qu'exige cette organisation. Chef de file mondial et incontesté en matière de santé publique, ses recommandations peuvent être utilisées par les autorités des pays pour les aider à fixer leurs « limites » après une analyse du rapport risques/avantages, et en tenant compte des facteurs sociaux, environnementaux, économiques et culturels.

Vues les activités relevées, consommer l'eau du robinet présente-t-il un risque ?

En préambule, quelques rappels de radioprotection s'imposent. Les caractéristiques du rayonnement émis lors de la transformation spontanée du ^{3}H en ^{3}He (i.e. rayonnement de type ß -, peu énergétique, très peu pénétrant [parcours de quelques dizaines millimètres dans l'air et quelques micromètres dans l'eau ou les tissus biologiques]) font que le risque d'exposition externe peut être considéré comme négligeable. Seule l'exposition interne consécutive à une absorption cutanée, une inhalation mais surtout une ingestion est à prendre en considération. Si la présence de ^{3}H dans les eaux de boisson

11 10 000 Bq/l correspond à l'activité ^{3}H d'une eau qui, consommée à hauteur de 2 litres/jour pendant un an, entraîne une dose de 0,1 mSv pour un adulte.

n'est pas à banaliser et doit faire l'objet d'une surveillance, ce qui est le cas en France par la Direction Générale de la Santé et les Agences Régionales de Santé, aucune des valeurs[12] des autorités sanitaires reprises par l'ACRO ne dépasse la valeur de 100 Bq/L, la référence de qualité réglementaire. Si on utilise cette activité comme enveloppe de l'impact dosimétrique (dose) généré par la présence du ^{3}H dans l'eau du robinet, quelle est alors la dose associée ? Y-a-t-il matière à s'inquiéter ?

Pour répondre à ces questions, il est nécessaire de calculer la dose. Exprimée en sievert (Sv), elle permet de juger de l'importance d'une exposition et d'évaluer le risque associé. Dans la situation enveloppe retenue, boire 2 L/jour d'une eau à 100 Bq/L de ^{3}H sur une année génère une dose de 0,0013 mSv pour un adulte. Mais est-ce beaucoup ?

Sans élément de comparaison, difficile de se positionner pour un non spécialiste ! Aussi, pour juger de l'importance de cette dose et sans passer par des calculs d'excès de risque qui sont souvent sujet à polémique en fonction des hypothèses prises ou encore de valeurs de coefficients retenus, nous proposons de comparer les 0,0013 mSv à d'autres situations d'exposition fréquentes pour l'homme.

Pour commencer, comment se positionne cette valeur par rapport à la dose limite d'exposition pour le public du fait des activités nucléaires ?

Dans l'hypothèse conservatrice retenue, la dose générée est plus de 750 fois inférieure à la limite d'exposition fixée pour le public à 1 mSv/an[13]. Pour atteindre la limite réglementaire, il faudrait boire pendant un an un peu plus de 1 500 L/jour d'une eau à 100 Bq/L de ^{3}H !

Les 0,0013 mSv/an peuvent aussi être comparés à la dose générée en exposition interne par un radionucléide émetteur ß/γ d'origine naturelle, le potassium 40 (^{40}K). De radiotoxicité supérieure au ^{3}H, il est présent partout dans l'environnement à des activités variables, 3 à 4 Bq/L dans l'eau minérale[5] ou encore 50 Bq/L dans le lait de vache. Du ^{40}K est également naturellement présent dans le corps humain à une activité proche de 5 000 Bq pour un individu de 80 kg. Ceci engendrera une exposition annuelle de l'ordre de 0,3 mSv et donc près de 250 fois supérieure à celle générée par la consommation annuelle de 2 L/jour d'une eau à 100 Bq/L de ^{3}H.

Plus parlant encore, utilisons la notion de « dose-banane ». Une banane contient autour de 20 Bq de ^{40}K. Manger une banane entraînera donc une dose de 0,00012 mSv. Aussi, manger une banane/mois pendant un an génèrera une dose comparable à celle consécutive à l'absorption de 2 L/jour pendant un an d'une eau contenant 100 Bq/L de ^{3}H.

Enfin, une situation très différente, celle d'une personne ayant réalisé un vol Paris-New York le 15 janvier dernier. La dose estimée durant le vol est de 64 µSv (cf. www.sievert-system.org). Ce niveau d'exposition est plus de 50 fois supérieures à celui généré par la présence de 100 Bq/L de ^{3}H dans une eau de boisson consommée à raison de 2L/jour pendant une année.

12 Les données évoquées concernent la surveillance du ^{3}H dans l'eau du robinet. La mesure à 310 Bq/L en date du 21.01.2019, réalisée et présentée par ACRO & SDN comme provenant des eaux de la Loire à hauteur de Saumur, n'entre donc pas dans ce cadre.

13 Code de la Santé Publique Français – Article R.1333-11
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=9AAD65913F86C57337CEBA1E1CEDB26D.tplgfr21s_2?idSectionTA=LEGISCTA000006190335&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200131.

PARIS -> NEW YORK
Dose reçue lors du vol = 0.0642 mSv
Temps de vol = 8:16 (HH:MM)

Ville de départ	Ville d'arrivée	Date de départ	Date d'arrivée	millisievert (mSv)	Prévisionnel
PARIS	NEW YORK	15/01/2020 08:14	15/01/2020 10:30	0.0642	Oui
			Total	0.0642	

Ces différents éléments de comparaison ne visent pas à minimiser l'impact du ^{3}H, ni à considérer sa présence dans l'eau du robinet comme négligeable ou dénuée d'intérêt. Ils visent à informer, donner les moyens de comparer, de juger de l'importance à accorder à ce qui est mesuré et dit, et donc de permettre de répondre avec rationalité à la question « *Alors, c'est grave docteur ?* ».

LIMITES D'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS : CAUSES ET CONSÉQUENCES D'UNE RÉGLEMENTATION TROP SÉVÈRE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

Ce volumineux article constitue un plaidoyer pour une révision à la hausse des limites d'exposition aux radiations ionisantes. Il développe l'argument scientifique d'une nocivité non prouvée des faibles doses et présente d'autres raisons, d'ordre éthique et économique, d'alléger le poids de la contrainte réglementaire.

Il est difficile d'imaginer le monde moderne sans les applications médicales de la radioactivité ni l'électricité produite par les centrales nucléaires. Mais quand il s'agit de manipuler un agent potentiellement létal, la prudence est de règle.



Constitué en 1921, le *British X-ray and Radium Protection Committee* a proposé en 1924 une première limite de sécurité pour les personnes professionnellement exposées aux rayonnements ionisants (RI) qui étaient alors principalement du personnel médical. Ce « seuil de tolérance » fondé sur l'observation des effets aigus d'une forte irradiation a été fixé à 0,2 R/j sur la base de la « dose érythème » (600 R), qui a été divisée par 30 (jours) puis 100 (facteur de sécurité). Il a été accepté en tant que recommandation universelle en 1931 par l'*International X-ray and Radium Protection Committee*, l'ancêtre de laCommission internationale de protection radiologique (CIPR). Exprimé en unité de dose (biologiquement) efficace – le sievert (Sv) – 0,2 R/j correspondent à au moins 500 mSv/an. La limite de dose annuelle pour les travailleurs actuellement en vigueur (CIPR) est vingt-cinq fois plus basse (20 mSv/an) et celle fixée pour la population générale est cinq cents fois inférieure (1 mSv/an). Est-ce justifié ?

LE DÉBAT AUTOUR DES FAIBLES DOSES

Il est admis que le RI est un agent cancérogène, mais ce n'est pas un cancérogène puissant : l'excès de risque de cancer chez les personnes ayant survécu à une irradiation massive est faible. La dernière analyse de l'incidence des cancers solides dans la cohorte des survivants aux bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki (*Life Span Study* [LSS]), qui présente des améliorations notables par rapport aux deux premières (estimation plus fine de la dose individuelle reçue et ajustement

sur le tabagisme), fait état de 992 cancers imputables à l'irradiation parmi 22 538 cas enregistrés entre 1958 et 2009 dans une population éligible de 105 444 sujets.

Malgré sa taille, cette cohorte considérée comme la plus importante source de données permettant d'évaluer les risques de l'exposition au RI n'offre pas une puissance statistique suffisante pour détecter des effets de faibles doses d'un agent faiblement cancérogène. Contrairement à l'affirmation des tenants du modèle linéaire sans seuil (*linear no treshold* [LNT]) qui s'est substitué au concept de dose admissible à la fin des années 1950, ce matériel n'est pas apte à soutenir l'hypothèse d'une augmentation du risque de cancer proportionnelle à l'exposition, démarrant dès la plus petite dose reçue. Il ne peut pas non plus la réfuter. Des simulations de Monte Carlo indiquent que les données de mortalité par cancer solide de la LSS répondent aussi bien, sinon mieux, à une courbe en S (avec un seuil et un niveau de saturation) qu'à une représentation linéaire. À ce jour, le modèle qui fonde les normes de radioprotection n'est ni validé ni démenti par la LSS. La question centrale de la nocivité des faibles doses reste ouverte.

Exposant tous les arguments du débat, un rapport conjoint de deux académies françaises (l'Académie des sciences et l'Académie nationale de médecine) publié en 2005 renversait la question des effets délétères des faibles doses en celle de leurs effets bénéfiques *via* la réponse hormétique (activation de mécanismes adaptatifs renforçant la résistance de l'organisme à l'agression). L'Académie nationale des sciences des États-Unis en était à préparer le septième rapport BEIR (*Biological Effects of Ionizing Radiation*) qui, publié en 2006, concluait que les connaissances scientifiques disponibles confortaient l'hypothèse linéaire sans seuil.

Les auteurs de cet article ont porté une attention particulière aux travaux épidémiologiques mentionnés dans ces deux rapports d'importance, les derniers en date, ainsi qu'aux publications postérieures y faisant référence. Le reste de la littérature passée en revue à la recherche de preuves d'effets à long terme d'une exposition faible (dose cumulée < 100 mSv) à modérée (jusqu'à 500 mSv) comportait des études observationnelles de tout type (écologiques, de cohorte et cas-témoins) publiées entre janvier 1976 et octobre 2017, extraites d'une recherche dans PubMed sans restriction de langage. Les auteurs ont également scruté les études expérimentales pour l'appui qu'elles pouvaient apporter aux données rapportées chez l'homme, ainsi que pour l'éclairage sur le phénomène d'hormèse. Au total 237 articles ont été utilisés.

DU DOUTE À LA CERTITUDE

La revue des études épidémiologiques est structurée par circonstance d'exposition (professionnelle, médicale, environnementale et accidentelle), chaque groupe d'études fournissant des résultats dont l'apport est discuté au regard des failles communes. Des cohortes professionnelles se dégage ainsi la notion globale d'un déficit de mortalité, pour la plupart des causes examinées, par rapport à la population générale. Si l'effet « travailleur sain » est régulièrement évoqué, il n'a jamais été quantifié et obture la piste de l'hormèse. Le suivi des patients de radiologie diagnostique ou interventionnelle, qui montre généralement un excès de risque de cancer, pourrait être une source précieuse d'informations sur les effets biologiques des faibles doses, mais ce champ de recherche est confronté à deux difficultés majeures : le contrôle des facteurs de confusion (la personne en traitement ou sous surveillance étant *de facto* à risque accru) et la variabilité interindividuelle des doses cumulées qui rend les groupes peu homogènes. Généralement de type écologique, les études relatives à l'exposition environnementale (radon ou rayonnement de fond principalement) sont peu concluantes, les données étant recueillies et analysées à l'échelle d'une population. Enfin, le champ des circonstances exceptionnelles (populations accidentellement exposées, équipes d'intervention sur une catastrophe, vétérans des essais d'armes atomiques) est aussi celui du « sur- » (suivi, dépistage et diagnostic). Fondamentalement, l'épidémiologie ne prouve pas la nocivité d'une exposition au RI inférieure à 100 mSv.

En regard, il convient de considérer le coût d'une réglementation extrêmement contraignante. Le coût économique (budget alloué à la radioprotection des travailleurs et du public aux normes actuelles) peut être traduit en coût humain (sous-financement de programmes de santé indiscutablement plus utiles et efficaces pour épargner des vies). L'article cite plusieurs estimations à ce sujet. Il aborde enfin celui de la peur irrationnelle des radiations – la radiophobie – dont les conséquences sont multiples : perte de chance pour une personne refusant un acte de dépistage ou curatif ; dégâts sociaux, psychologiques et sanitaires d'un déplacement excessif de population ou interruptions de grossesse non justifiées après un accident nucléaire ; frein au développement d'applications médicales des faibles doses ; utilisation persistante de la menace atomique.

Le modèle linéaire sans seuil et la nocivité des faibles doses sont pour le moins contestables. En revanche, pour les auteurs de cet article, la nécessité de relever les limites d'exposition au RI ne fait aucun doute.

Publication analysée : Vaiserman A[1], Koliada A, Zabuga O, Socol Y. Health impacts of low-dose ionizing radiation: current scientific debates and regulatory issues. *Dose Response* 2018 ; 16 (3) : 1559325818796331.

doi: 10.1177/1559325818796331

[1] Institute of Gerontology, Kiev, Ukraine.

DOMMAGES CELLULAIRES RADIO-INDUITS : APPEL AU CHANGEMENT DE PARADIGME

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

Notre conception des effets biologiques des rayonnements ionisants est restée bloquée aux premières étapes de l'histoire de la radiobiologie selon les auteurs de cet article qui appellent à adopter un modèle de carcinogenèse intégrant les dernières avancées de la biologie moléculaire pour mieux évaluer les risques des faibles doses.

Construit par extrapolation des effets observés à fortes doses et appliqué depuis plus d'un demi-siècle, le modèle linéaire sans seuil prédit des dommages biologiques radio-induits directement proportionnels à la dose de rayonnement ionisant (RI) absorbée. Le second pilier de la radiobiologie est le modèle linéaire quadratique issu de la distinction entre les effets déterministes des RI – qui surviennent systématiquement et précocément au-dessus d'un seuil de dose et dont la gravité dépend de la dose – et les effets stochastiques, incertains et sans seuil, dont la probabilité de survenue, plus tardive, mais pas la gravité, augmente avec la dose. Ce modèle répond à une conception des dommages radio-induits centrés sur l'ADN (considéré comme la principale cible moléculaire des RI) datant des années 1960, selon laquelle une forte dose (de l'ordre d'1 à 2 gray [Gy] ou plus) provoque une cassure double brin potentiellement létale, tandis qu'une faible dose (inférieure à 0,5 Gy) provoque essentiellement des cassures simple brin facilement réparables, dont la cellule peut se remettre.

PREUVES CROISSANTES D'UNE CONCEPTION ERRONÉE



Une revue historique de la littérature dans le champ de la radiobiologie montre que si certains chercheurs ont tiqué à l'annonce du modèle linéaire sans seuil, la plupart ont accepté sans critique la notion de dommage cellulaire dépendant de la dose. Conformément au modèle quadratique, les études menées dans les années 1960 et 1970 postulaient qu'une cellule ayant survécu à l'irradiation était capable de répliquer son ADN aussi bien qu'une cellule jamais irradiée. Les premières publications contradictoires datent de la fin des années 1980, décrivant une moindre capacité de division des cellules irradiées malgré leur aspect normal (sept à dix cycles au maximum contre 60 à 70 pour les cellules témoins), ainsi que l'apparition de mutations et aberrations chromosomiques dans leur descendance, témoignant d'une instabilité génomique progressive. Les preuves expérimentales de ce phénomène se sont renforcées au

cours de la décennie suivante, puis un pas supplémentaire a été franchi avec l'émergence de travaux sur les effets indirects des RI (effets « *bystander* ») montrant que l'instabilité génomique pouvait également affecter des cellules voisines, et même distantes, de celles ayant été irradiées.

Pour les auteurs de cet article, ces travaux expérimentaux ne font pas que démolir le dogme des dommages radio-induits résultant d'une action directe et dose-dépendante sur l'ADN ; ils indiquent que les mécanismes de réponse biologique à une faible ou forte irradiation sont fondamentalement différents et que les faibles doses sont nettement plus dangereuses à moyen et long terme, et à l'échelle collective. L'exposition aiguë à une forte dose de RI produit des dommages compatibles avec le modèle linéaire, incluant la mort d'une proportion significative des cellules lésées (létalité sélective). L'exposition persistante à de faibles doses de RI (situation beaucoup moins exceptionnelle) induit des réactions tissulaires et systémiques (dont une inflammation chronique de bas grade) et, plus important encore pour la cancérogenèse, une instabilité génomique des cellules directement exposées, ainsi que de cellules non cibles.

L'ÉPIDÉMIOLOGIE À L'APPUI

Plusieurs leçons peuvent être tirées de l'accident de Tchernobyl survenu le 26 avril 1986, qui a exposé des millions d'Européens à des retombées radioactives. La première est la concentration sur un organe – la thyroïde – et un type histologique – le carcinome papillaire – des cas de cancers observés à court terme chez des enfants exposés *in utero* ou avant l'âge de deux ans, en relation avec la nature de l'exposition – iode 131 – et la fenêtre de sensibilité pré- et postnatale accrue au RI. La deuxième est l'augmentation plus lente et plus étendue géographiquement (non reconnue par tous) des cas de leucémie chez des enfants nés durant le pic de contamination de la chaîne alimentaire par les isotopes du césium (^{134}Cs et ^{137}Cs) et du strontium (^{90}Sr) à plus longue demi-vie que l'I^{131}. Aucun de ces deux événements n'était prédit par le modèle conçu sur la base des conséquences des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki qui ont exposé ponctuellement la population à des doses très importantes de radiations d'une tout autre nature par voie externe.

Cet événement dramatique a pu être doublement sélectif : à l'échelon du survivant (éradication des cellules irréversiblement endommagées) et de la population (décès rapide des individus massivement irradiés). L'accident de Tchernobyl, en revanche, offre l'opportunité d'une troisième leçon.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE EN PERSPECTIVE

Comme d'autres agents auxquels les cellules germinales paternelles immatures peuvent être exposées durant la gamétogenèse, les RI sont susceptibles de laisser des marques épigénétiques transmissibles à la génération suivante (la méthylation de l'ADN étant la plus étudiée à ce jour). Ce mécanisme pourrait contribuer à la progression d'une instabilité génomique héritée d'un parent chroniquement exposé à de faibles doses de RI et expliquer des cas de cancer observés dans la descendance.

Alors que les dommages directs à l'ADN débouchent sur une alternative – la réparation ou la mort cellulaire – l'instabilité génomique a pour vocation de progresser au fil du temps et d'aboutir, à terme, à des mutations génétiques et des anomalies chromosomiques faisant le lit du cancer.

COMMENTAIRES

La difficile question des faibles doses

Laurence nous a transmis comme d'habitude des articles qu'elle et Pierre-André ont sélectionnés. Deux ont retenu mon attention, qui s'expriment sur des faibles doses, en l'occurrence de radiations ionisantes. Il s'agit des articles de Vaiserman *et al.* et de Burgio *et al.*

Ces deux bons articles de synthèse apportent des informations très sérieuses concernant les effets des radiations ionisantes sur lesquelles il ne semble pas utile d'apporter des commentaires, si ce n'est que l'expression « radiations ionisantes » est un mot valise englobant tout ce qui peut ioniser la matière, dont celle des êtres vivants. Cela va du rayonnement ultraviolet (UV) lointain aux rayons Gamma, sans oublier les radiations d'origine nucléaire. Il peut ainsi s'agir d'ondes ou de matière (particules alpha). Deux effets principaux doivent être pris en considération : l'épaisseur optique μ (correspondant à la diminution du flux incident de 1/e) et le processus d'ionisation qui dépend de l'énergie photonique incidente : pour faire simple, pour les énergies de quelques 1 000 kJ/mole de photons il pourra s'agir d'une seule ionisation ; aux énergies supérieures (rayons Gamma par exemple), la littérature montre l'existence de processus d'ionisation multiples. Il y a donc nécessité de connaitre μ et les processus en cause pour disposer d'une estimation quantitative des doses/kg reçues et de leurs effets.

Ce que l'on sait, c'est que sur l'homme, les dangers aux fortes doses sont réels avec des possibilités de cancers (que l'on peut soigner également par radiothérapie) et que la réglementation très stricte vise l'exposition la plus proche que possible de zéro (alors qu'il existe un rayonnement ionisant d'origine naturelle). Sur ces bases, les enquêtes épidémiologiques ont des difficultés de démonstration de relations causes-effets, sauf naturellement quand les expositions sont importantes (voisinage de zones fortement contaminées). On est donc loin des faibles doses pour lesquelles le signal est noyé dans du bruit d'origines très diverses et de surcroît avec des effets à long ou très long terme. C'est bien ce que montrent ces deux articles bien documentés.

Par ailleurs, en dehors des aspects épidémiologiques, des études complémentaires en toxicologie devraient être mises en place. Mais quand on parle de faibles doses, il faut travailler sur des effets faibles en termes d'effets mesurables, dans des temps qui ne sont pas le temps de la recherche ni celui de la vie des animaux de laboratoire qui servent aux expériences... Les faibles doses relèvent d'une vraie problématique qui risque de rester ouverte encore pendant longtemps. De quoi illustrer pour le profane l'impuissance de la science à apporter des conclusions claires et si possible définitives aux questions légitimes des citoyens.

Jean-Claude André

Publication analysée : **Burgio E[1], Piscitelli P, Migliore L. Ionizing radiation and human health: reviewing models of exposure and mechanisms of cellular damage. An epigenetic perspective.** *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15 : 1971. doi: 10.3390/ijerph15091971

[1] European Cancer and Environment Research-ECERI, Bruxelles, Belgique.

LES EFFETS DE L'UTILISATION DES ÉCRANS SUR LA SANTÉ DES ENFANTS

Serge Tisseron

Psychiatre, Docteur en psychologie HDR, Paris.

Bien que les écrans soient dénoncés comme un problème de santé publique depuis 2012, les intérêts économiques en jeu sont un frein aux campagnes d'informations et aux mesures législatives visant à prôner les bonnes pratiques.

L'année 2019 sur le sujet

L'année 2019 a été marquée par quatre événements importants pour la compréhension de la relation des enfants aux écrans. Les corrélations entre le temps passé devant les écrans par les jeunes enfants et les troubles du développement psychoaffectif ont été confirmés en France par l'étude Elfe, ainsi que l'importance des disparités sociales dans les usages problématiques des écrans, aussi bien quantitatifs que qualitatifs.

Le danger de la lumière bleue des LED sur le sommeil à tout âge a été confirmé par un rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a confirmé l'existence d'un « *gaming disorder* », traduit par « trouble du jeu vidéo » : elle a ainsi mis en garde contre le développement d'un nouveau type de jeux particulièrement addictifs, le « *free to play* », et écarté l'idée d'une « addiction aux écrans » de façon générale.

Enfin, des études nord-américaines ont attiré l'attention sur les conséquences problématiques, pour les jeunes enfants, d'être entourés d'adultes utilisant leur téléphone mobile en cours d'interaction avec eux : ce nouveau phénomène sociétal a reçu un nom, la « technoférence ».

Les risques des écrans consommés par le jeune enfant sur son développement psycho affectif

Les écrans proposent à l'attention des produits aussi attractifs pour notre cerveau que le sont les barres chocolatées et les sodas pour notre palais. Mais plus les enfants passent de temps devant les écrans et moins ils en ont pour les jeux créatifs, les activités interactives et d'autres expériences cognitives sociales fondamentales. Des compétences telles que le partage, l'appréciation et le respect des autres, qui sont des acquisitions enracinées dans la petite enfance, s'en trouvent menacées. Il s'agit notamment de l'acquisition du langage, du développement des capacités d'attention et de concentra-

tion, de la capacité d'identifier les mimiques de ses interlocuteurs, qui ne peut s'acquérir que dans des contacts en face à face, des capacités motrices, notamment dans le domaine de la motricité fine, et d'un défaut d'agentivité, c'est-à-dire de la capacité de se constituer en acteur du monde. Les enfants ayant grandi avec les écrans sont globalement moins autonomes, moins persévérants et moins habiles socialement, ce qui augmenterait le risque d'être constitué en victime ou en bouc émissaire par les camarades de classe à l'âge de dix ans [1].

Les risques des écrans sur la vue et le sommeil

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a publié en 2019 un important rapport sur les conséquences des lumières bleue des LED [2]. La lumière des écrans serait nocive pour la rétine, et notamment pour les jeunes enfants dont le cristallin n'est pas encore opacifié. Il est conseillé de mettre des lunettes aux jeunes enfants lorsqu'ils sont au soleil afin de réduire l'exposition aux UV, et la même vigilance doit conduire à éviter de les mettre devant les écrans. La lumière bleue des LED trompe également le cerveau en lui faisant croire qu'il fait grand jour, de telle façon que la vigilance est exacerbée. La personne qui se trouve devant un écran la nuit est ainsi amenée à ne pas, ou moins, ressentir le besoin d'aller dormir. Il en résulte une restriction du temps de sommeil, mais aussi une perturbation des rythme nycthéméraux qui peuvent entrainer une fatigue, des troubles de l'attention et affecter les résultats scolaires et la vie sociale.

Les adolescents et les écrans

Une recension de la littérature internationale par plusieurs experts internationaux conclut que l'utilisation des réseaux sociaux par les adolescents aurait plus d'effets bénéfiques que problématiques sur la socialisation [3]. Elle augmenterait le sentiment d'être en lien avec les camarades, réduirait la sensation d'isolement et favoriserait les amitiés existantes. Mais ce même rapport souligne aussi qu'une pratique précoce et importante des écrans en général présente de nombreux risques. Elle empiète sur les temps de sommeil, avec des conséquences délétères sur la mémorisation, l'humeur, les capacités d'attention et de concentration, l'alimentation, et bien entendu les performances scolaires. Les jeux vidéo peuvent aussi encourager la fuite du réel, l'écran fonctionnant comme une « potion d'oubli », et les réseaux sociaux peuvent aggraver un sentiment de solitude avec un risque accru de dépression. Dans ces situations, une réduction contrainte du temps d'écran a peu de chances de réussir. L'important est de comprendre le problème sous-jacent. Son usage pathologique correspondrait à une fuite face à une situation réelle vécue comme insurmontable.

S'ajoutent en outre à ces problèmes généraux ceux liés aux contenus : le risque de surexposition de soi et de harcèlement, le risque d'être exposé à des contenus pernicieux tels que violences extrêmes et préjugés sexistes.

Les disparités sociales

Si ces risques existent pour tous les jeunes utilisateurs, l'*Appel à une vigilance raisonnée sur les technologies numériques*, lancé conjointement en avril 2019 par les Académies des sciences, des technologies et de médecine, a insisté sur le fait que deux populations sont particulièrement menacées. Il s'agit d'abord des enfants de milieu social défavorisé. Les déterminants d'un temps d'exposition important sont en effet, entre autres, des conditions socio-économiques basses, des conditions familiales plus difficiles (familles monoparentales notamment), des symptômes de stress ou de dépression maternelle, une exposition importante des parents à la télévision. En effet si dans certains foyers, la

télévision est allumée en permanence, ce n'est pas pour l'enfant, mais bien pour les adultes afin d'oublier leurs difficultés quotidiennes. Les enfants n'y sont accompagnés par leurs parents ni dans l'intégration des repères de la culture du livre, et notamment des repères narratifs, ni dans la découverte des outils numériques. L'analyse des données de la cohorte ELFE, en France, confirme que le niveau d'étude des parents, le revenu des parents, le statut professionnel maternel et l'âge maternel sont associés négativement à l'exposition [4].

Une seconde catégorie de population menacée concerne les enfants souffrant de fragilité psychique avant même la découverte de ces outils, et cela quelle que soit la catégorie socioprofessionnelle de leurs parents : il s'agit notamment de ceux qui sont, ou ont été, victimes de harcèlement ou de maltraitance physique ou sexuelle, mais aussi de ceux qui sont élevés par des parents en conflit, en souffrance, sociale et/ou psychique.

Le risque d'addiction

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a confirmé en 2019 sa décision prise en 2018 de créer, dès 2022, une nouvelle catégorie de troubles psychiques : le « *gaming disorder* » traduit sur le site francophone par « trouble du jeu vidéo », qualifié en « addiction » lorsqu'il existe une déscolarisation et désocialisation complète depuis plus de 12 mois. Cette addiction est « comportementale ». Contrairement à l'addiction à une drogue, il n'existe ni syndrome de sevrage physiologique en cas de privation, ni risques de rechute après arrêt. L'existence d'une « addiction aux écrans » n'est pas reconnue par les organismes scientifiques internationaux. Cela doit inviter à ne pas utiliser cette expression, et à mieux distinguer les problèmes liés aux écrans de ceux liés à la consommation de substances toxiques comme l'alcool ou au le tabac. Il est également conseillé de parler « d'usage problématique des écrans » plutôt que « d'addiction ».

La technoférence

Les adultes utilisant leur smartphone lorsqu'ils interagissent avec leur enfant, ou lorsqu'ils sont censés le surveiller (au jardin public par exemple), induisent des problématiques particulières. Ils font des phrases plus courtes, ont des mimiques moins riches dans les échanges avec eux, et assurent globalement un moindre soutien éducatif. Il en résulte un risque accru d'accident (l'enfant cherchant à accaparer l'attention de son parent par tous les moyens possibles) et une corrélation avec des troubles comportementaux semblables à ceux liés à une surconsommation d'écrans par les enfants [5].

En conclusion

Pour les jeunes enfants, la mesure de l'exposition aux écrans est une question centrale, que celle-ci soit involontaire ou volontaire (c'est-à-dire que l'enfant soit dans la même pièce que la télévision ou bien qu'il soit mis devant la télévision, la tablette ou le téléphone). Dans tous les cas, les conséquences sont néfastes : l'attention de l'enfant n'est plus portée sur le jeu, le corps et les interactions. De ce point de vue, il serait important pour l'avenir d'interroger les parents sur le temps passé par l'enfant « en présence de la télévision » plutôt que sur le temps passé « à regarder la télévision ».

De façon générale, plus d'études sont nécessaires. Par exemple, certaines caractéristiques de l'enfant, comme une faible régulation émotionnelle à neuf mois, semblent associées à un usage augmenté de la télévision à deux ans. Cependant on ne sait pas si cette faible régulation émotionnelle est responsable « d'appétence » plus tard, ou si elle est déjà la conséquence d'un usage d'écran avant 9 mois,

qui ne ferait que se poursuivre à deux ans. De même, la question reste ouverte de savoir si c'est l'exposition aux écrans qui est un problème (du fait de ce que serait leur toxicité propre en termes d'invitation à la passivité et d'images rapides et très colorées invitant au « zapping intérieur ») ou bien un manque d'attention au jeu, au corps et aux interactions de la part des parents. En effet, parmi les facteurs de risque de retard de développement socio-émotionnel à 2 ans on retrouve l'absence d'interactions quotidiennes basées sur le jeu à 1 an. Or le manque d'accès aux jouets, aux loisirs, aux équipements extérieurs, ou le manque de personnes disponibles pour les interactions sont souvent associées à des conditions socioéconomiques défavorisées. Observer ce qui se passe lorsque des alternatives aux écrans sont disponibles est essentiel. La prévention devrait relever de mesures sociales (accès aux loisirs, à des espaces de jeux collectifs, etc.) autant que de campagnes d'éducation.

Références

[1] Pagani LS, Lévesque-Seck F, Fitzpatrick C. Prospective associations between televiewing at toddlerhood and later self-reported social impairment at middle school in a Canadian longitudinal cohort born in 1997/1998. *Psychological Medicine,* p. 1-9. © Cambridge University Press, 2016.

[2] https://www.anses.fr/fr/content/led-et-lumi%C3%A8re-bleue

[3] Grandir dans un monde numérique : mieux protéger les enfants dans un monde numérique en améliorant l'accès des plus défavorisés à Internet : https://www.unicef.fr/contenu/espace-medias/grandir-dans-un-monde-numerique

[4] Gassama M, Bernard J, Dargent-Molina P, Charles MA. Activités physiques et usage des écrans à l'âge de 2 ans chez les enfants de la cohorte Elfe. Analyse statistique et rapport préparés à la demande de la Direction Générale de la Santé, décembre 2018.

[5] McDaniel BT, Radesky JS. Technoference: Parent DistractionWith Technology and Associations With Child Behavior Problems. *Child Dev* 2018 ; 89 : 100-9.

ANALYSE D'ARTICLE

INNOCUITÉ OU NOCIVITÉ DES CEM ? LA CONTROVERSE À L'ÈRE DE LA SCIENCE POST-NORMALE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

La controverse autour des risques de l'exposition à des champs électromagnétiques (CEM) de faible intensité est du domaine de la science post-normale selon l'auteur de cet article. Il revient sur ce concept né il y a 25 ans et valorisé par l'actuelle crise de la science, puis développe la question, centrale pour sa problématique, de l'incertitude scientifique.

En plus d'un demi siècle de recherche scientifique sur les effets biologiques des champs magnétiques (des champs statiques aux champs variables dans une gamme de fréquence allant jusqu'à 300 GHz), les limites d'exposition garantissant la sécurité sanitaire n'ont guère évolué. Malgré tout, la crainte d'effets méconnus des « faibles doses » continue d'occuper l'esprit du public, d'opposer des « groupes d'experts », et d'alimenter la critique des méthodes de collecte, d'analyse et de comparaison des éléments probants.

Pour avoir été membre de panels d'experts chargés d'évaluer les risques des « faibles doses », l'auteur de cet article connaît bien la difficulté à produire un avis à la fois nuancé et éclairant pour les politiques de santé publique. Comment améliorer la qualité et la pertinence des évaluations quand l'incertitude scientifique et les enjeux de la décision sont tous deux importants ?

Ce contexte est celui de la science post-normale, définie en 1993 par Funtowicz et Ravetz [1] en partant du noyau de la science « pure », fondamentale, où la résolution de problèmes bien circonscrits passe par l'application de méthodes bien codifiées. Tant que l'incertitude est techniquement gérable et que les externalités sont faibles, la science appliquée peut résoudre le problème. Puis l'expertise professionnelle est requise pour une décision tenant compte d'aspects particuliers d'un problème plus complexe. Au-delà, ni parler « au nom de la science », ni exprimer un jugement personnel ne suffisent ; ils sont même contre-productifs, d'autres stratégies doivent être mises en œuvre.

Le concept de science post-normale a été proposé alors qu'émergeaient de grands défis tels que ceux posés par le changement climatique, la biologie synthétique, la résistance aux antimicrobiens et les nanotechnologies. La crise qui ébranle la science élargit son utilité à des sujets empreints de scepticisme et à fort enjeu sociétal comme les dangers des cultures génétiquement modifiées, de certains polluants atmosphériques et des ondes électromagnétiques. Dans ce dernier cas, l'incertitude provient en grande partie de l'incohérence des rapports d'études. S'agissant par exemple du risque de cancers spécifiques dans des populations « fortement exposées » à un CEM, les estimations produites vont du simple au triple. Elles sous-estiment le risque réel pour certains scientifiques, tandis que d'autres le ramènent à zéro. La communauté doit se positionner en considérant deux objectifs contradictoires : favoriser l'accès pour tous aux technologies sans fil et protéger des individus vulnérables contre un possible danger.

Analysant les causes de la polémique autour des effets des « faibles doses », l'auteur relève celles qu'il conviendrait de corriger prioritairement selon les principes de la science post-normale.

ÉTUDES INDIVIDUELLES

Plusieurs articles publiés dans des revues à fort impact ont dénoncé le faible taux de reproductibilité des travaux scientifiques en général. Dans une enquête réalisée en 2016, près de 77 % des biologistes déclaraient avoir échoué à reproduire les expériences de collègues et 60 % reconnaissaient n'avoir pu reproduire leurs propres expériences. Les pourcentages étaient un peu moins élevés pour d'autres disciplines comme la physique et l'ingéniérie, où l'incapacité à reproduire les travaux d'autrui atteignait 68 %.

Ce problème participe grandement à la crise de la science et alimente l'érosion de la confiance du public, les médias se focalisant sur le manque de consensus et les cas de rétractation et de fraude. Ses causes principales sont connues : la pression à publier et la sélection de résultats statistiquement significatifs ("*p-hacking*"). Parmi les remèdes proposés, l'auteur distingue une bonne pratique de la part des journaux consistant à pré-enregistrer, sinon pré-accepter un article sur la base de la question de recherche et de la méthodologie définie pour l'explorer avant tout recueil de données, ce qui prévient la formulation d'une hypothèse *a posteriori* une fois ces données analysées.

Deux autres sources d'incertitude grèvent les études individuelles : le manque de transparence et la mauvaise conduite auxquels neuf facteurs contribuent, rassemblés sous l'acronyme TRAGEDIES (*Temptation, Rationalization, Ambition, Group/authority pressure, Entitlement, Deception, Incrementalism, Embarrassment, Stupid systems*). Les deux peuvent être combattues par le mouvement « Science ouverte » (*Open science*) qui promeut une large mise à disposition des données. L'auteur salue l'initiative de certaines sources de financement qui s'efforcent de dépasser les objections habituelles à leur diffusion (comme préserver la réputation de l'institution ou des intérêts commerciaux), pour encourager les chercheurs qu'elles soutiennent à déposer leurs données sur des plateformes collaboratives où d'autres pourront les réexaminer ou les utiliser pour des analyses complémentaires.

REVUES ET MÉTA-ANALYSES

L'hétérogénéité des protocoles d'études et la discordance de leurs résultats rendent l'analyse de l'ensemble particulièrement difficile. Face à une littérature conséquente et aux contraintes de délais qui leur sont imposées, les évaluateurs bornent leur champ de recherche en termes de période de publication et de type (classiquement revues à comité de lecture), et tendent à opérer une sélection sur la base des résumés.

Ce processus peut être biaisé si le groupe d'experts favorise l'inclusion de travaux de ses membres ou de proches collègues, ou représente une coalition d'individus unis par leur système de valeurs. Pour ces raisons, sa composition prête volontiers à critique. De plus, elle écarte souvent les plus expérimentés et informés (collaborant avec des industriels) au motif du conflit d'intérêt. Finalement, la composition du panel ou sa méthodologie de travail (pas assez transparente, participative et humble dans son appréciation de l'ignorance) peut rajouter à l'incertitude.

Dans le cas particulier des CEM, l'évaluation de la sécurité des faibles doses est desservie par l'approche « poids des preuves » qui conduit à rejeter l'hypothèse d'un effet. Considérée comme un standard de qualité, sa valeur est en réalité limitée si le processus se résume à un comptage des études rapportant un effet *versus* n'en montrant pas, ou si le protocole appliqué n'est pas bien décrit. L'un de ses pivots est l'évaluation objective des risques de biais dans les études individuelles. Même si elle est réalisée dans les règles de l'art (par deux évaluateurs indépendants, disposant de délais leur permettant de solliciter les auteurs pour des compléments d'information), les outils disponibles (assortis au mieux de manuels pour leur bon usage) ont été développés pour des études cliniques. Dans quelle mesure peuvent-il s'appliquer au champ des travaux à analyser, incluant des études de laboratoire *in vitro*, de la modélisation et de la dosimétrie ?

Aucun mécanisme d'interaction biologique crédible ne soutient un effet des faibles doses. Pour autant, et même si le comptage des études rapportant un effet leur est défavorable, elles existent. Ni les ignorer au motif de leur petite taille ou de débits d'absorption spécifique élevés, ni accepter aveuglément leurs résultats ne résout l'incertitude. Il faut aller plus loin, examiner la méthode d'évaluation de l'exposition et la méthode d'analyse pour y chercher de possibles sources d'erreurs. Les conditions requises sont la disponibilité des données – en ce sens la politique éditoriale des

revues devrait encourager la fourniture d'annexes : données brutes et étapes intermédiaires en cas de calculs complexes – et une évolution des mentalités. La délibération ne peut aboutir qu'en reconnaissant humblement l'imperfection de la méthode scientifique sans craindre qu'une erreur d'apparence insignifiante ne ruine sa réputation.

[1] Funtowicz SO, Ravetz JR. Science for the post-normal age. *Futures* 1993 ; 25 : 739-55.

COMMENTAIRES

L'article de Wood AW (qui porte le même nom que Robert Wood, l'opticien qui avait montré l'inexistence des rayons N [comme Nancy] au tout début du siècle précédent, évitant d'avancer de quelques années la première guerre mondiale...) pose une question de fond, celle de la robustesse des résultats issus de recherches scientifiques incomplètes pour différentes raisons. Or, le journal *Nature* a, de mémoire, publié il y a quelques années une étude sur la très faible reproductibilité des résultats scientifiques, en particulier (mais pas uniquement) pour ce qui concerne l'homme, au sens large. Ce que signale avec intérêt cet auteur, c'est qu'en milieu incertain, la rationalité ne peut être que partielle, ce qui conduit à des expertises parfois hasardeuses (même en étant de bonne foi). Appliqué aux faibles doses d'exposition (aux ondes électromagnétiques), la question des relations causes effets ne peut être tranchée facilement parce qu'il faut faire des études qui conduisent à des mesures dans des temps compatibles avec le temps et le financement d'une publication ou encore, en toxicologie, avec la durée de vie des animaux de laboratoire (pour faire simple), ce qui implique des doses non faibles ainsi que la maîtrise des expositions multifactorielles associées à des effets individuels complexes... On est donc très souvent dans de l'indécidabilité, avec des projections des fortes doses vers les faibles qui font l'hypothèse de linéarités (ce qui reste à prouver). Or l'épidémiologie, l'équivalent de la cavalerie du Général Custer dans la guerre contre les indiens d'Amérique, atteint ses limites pour les faibles doses...

Mais pour autant, avec quelques milliards de téléphones portables ou autres systèmes à Wi-Fi allez demander aux populations du monde d'appliquer le principe de précaution ! (Cela serait bon pour la planète à cause de l'énergie non consommée). Mais, de mon point de vue, c'est bien d'avoir une position critique et de poser les bonnes questions. La science passe son temps à publier des certitudes... Cet article montre qu'on ne sait pas tout et qu'il existe des mers d'ignorance, qu'il faudrait sans doute faire partager au public (les scientifiques en faisant partie).

Jean-Claude André

Publication analysée : Wood AW[1]. Post-normal science and the management of uncertainty in bioelectromagnetic controversies (Letter). *Bioelectromagnetics* 2019 Jan 7.

doi: 10.1002/bem.22168

[1] School of Health Sciences, Swinburne University of Technology, Melbourne, Australie.

ANALYSE D'ARTICLE

TEMPS PASSÉ DEVANT UN ÉCRAN, PORTABLE ALLUMÉ LA NUIT : IMPACTS SUR LA QUALITÉ DU SOMMEIL ET L'ÉTAT DE FORME DES ADOLESCENTS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Participant à combler le manque d'études longitudinales en la matière, cette analyse des données de la cohorte suisse HERMES (*Health Effects Related to Mobile Phone Use in Adolescents*) produit de nouvelles preuves des effets néfastes de la surconsommation d'écrans pour les adolescents. Elle soutient tout particulièrement la recommandation d'éteindre son téléphone au coucher pour s'endormir rapidement et passer une nuit calme.

Les articles sur les causes du raccourcissement de la durée du sommeil et de son altération chez les adolescents pointent régulièrement du doigt une consommation excessive d'écrans (ordinateur, tablette, télévision, console de jeux vidéo, téléphone portable). Ils attirent spécialement l'attention sur les activités stimulantes aux heures précédant le coucher, et sur les perturbations du sommeil induites par l'arrivée ou l'attente d'une communication.

Si les associations mises en évidence dans les études observationnelles et leurs explications forment apparemment un tout cohérent, le fait que cette littérature soit essentiellement constituée d'études transversales jette un doute sur le sens de la relation. Par exemple, une enquête montrant que les adolescents qui se couchent avec leur téléphone allumé dorment moins bien que ceux qui l'éteignent n'écarte pas l'hypothèse d'une difficulté première à trouver le sommeil qui a conduit l'adolescent à prendre l'habitude d'emporter son téléphone au lit.

Examinant les relations entre l'exposition aux écrans et aux alertes du téléphone la nuit et l'apparition de troubles du sommeil et de signes de méforme chez des adolescents qui n'en rapportaient pas au départ, cette étude longitudinale – l'une des premières à l'ère du smartphone – fournit des résultats plus probants. Les auteurs demandent toutefois de les interpréter en considérant deux éléments. D'une part, la coïncidence temporelle entre le retard de phase accompagnant la puberté (endormissement et réveil spontanés plus tardifs) et la naissance de l'intérêt (ou plus souvent l'augmentation de l'appétence) pour les médias sociaux. D'autre part, le rôle (potentiellement confondant ou intermédiaire) de facteurs psychosociaux importants à cette étape de contruction identitaire, ainsi que du niveau de stress, qui ont été négligés car non mesurés dans la cohorte HERMES.

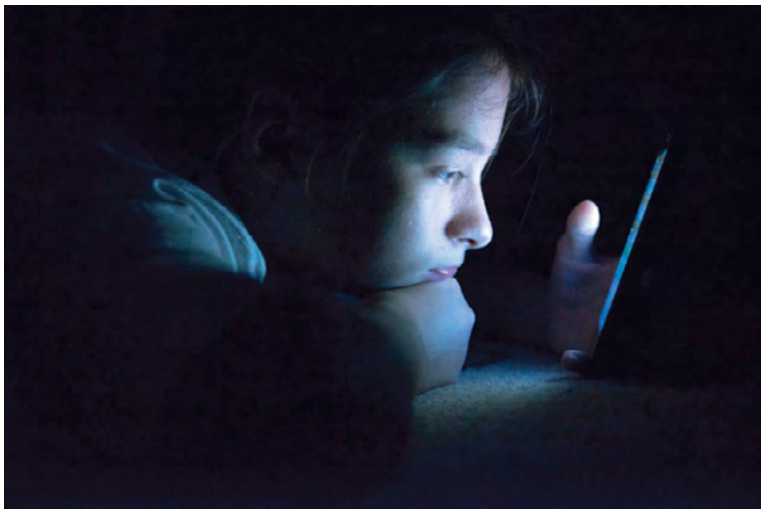
ANALYSE D'ARTICLE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les données de base ont été collectées en deux vagues (juin 2012 et avril 2014) dans cette cohorte de 895 écoliers du secondaire (selon le système éducatif suisse) qui ont rempli le questionnaire papier en temps de classe. Elles incluaient des informations socio-démographiques (complétées par un questionnaire parental), relatives au mode de vie (dont le temps passé quotidiennement sur tablette, ordinateur, télévision et portable, les habitudes d'extinction du portable la nuit et la fréquence des réveils occasionnés par des appels ou notifications de messages), ainsi que des informations sur l'état de santé.

Une échelle de Likert à quatre niveaux était proposée pour les troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, agitation, réveils involontaires, réveil trop tôt) et l'état de forme du mois précédent (fatigue, épuisement, manque de concentration, manque d'énergie). Une classification dichotomique a été opérée pour chaque symptôme par regroupement des deux niveaux inférieurs (jamais/rarement) et supérieurs (parfois/souvent) de l'échelle. Des outils spécifiques ont été utilisés pour l'état de bien-être physique perçu (Kidscreen-52) et le retentissement des céphalées (HIT-6), les participants étant alors classés asymptomatiques ou symptomatiques au seuil de la valeur médiane du score.

Un questionnaire de suivi a été administré environ un an plus tard (376 jours en moyenne). Le taux de participation a été de 94,2 %, ramenant à 843 adolescents la population disponible pour l'analyse longitudinale. L'âge au moment de la première évaluation allait de 10,4 à 17 ans, la tranche d'âge 13-15 ans étant majoritaire (78,7 %). Les filles étaient un peu plus représentées (56,4 %) et pratiquement tous les participants disposaient d'un portable, généralement un smartphone (à l'évaluation finale, 827 adolescents avaient un téléphone dont 800 un smartphone). Entre les deux évaluations, la proportion des adolescents disant l'éteindre la nuit ou le déconnecter du réseau (« mode avion ») avait augmenté (de 22,5 à 28 %) et la fraction de la population rapportant des réveils dus au téléphone avait diminué (de 20,4 à 11,5 %). Le temps quotidiennement passé sur écran (durée totale en cumulant les quatre postes) avait peu évolué (médiane : 180,8 puis 173,6 min/jour).



L'exposition aux écrans a été définie par une valeur supérieure à la médiane. Pour les réveils induits par le téléphone, les auteurs ont retenu le seuil d'au moins un réveil par mois, ce qui est très peu, mais trois précédentes études utilisant ce critère rapportent son association à des plaintes de fatigue. Il peut être considéré comme témoignant d'une communication active jusqu'à l'endormissement, retardé par l'excitation des échanges. L'arrivée d'un appel ou d'un message peut relancer l'activité et l'état de vigilance, prolongeant l'interruption du sommeil. L'association entre les réveils dus au téléphone et le raccourcissement du sommeil n'a cependant pas pu être explorée dans cette cohorte, la durée du sommeil n'ayant pas été recueillie.

L'échantillon analysable (population asymptomatique à la base) allait de 425 à 686 adolescents selon le trouble. Son risque de survenue a été estimé dans les groupes exposés aux deux évaluations (« toujours exposés ») ou à l'une d'elles, en référence au groupe des adolescents « jamais exposés ». Le modèle était ajusté sur l'âge, le sexe, la nationalité, le niveau de la classe, l'activité physique extra-scolaire, la consommation d'alcool et de tabac, le caractère urbain ou rural de la zone de résidence, le niveau d'études des parents, le nombre de jours entre les deux évaluations et la croissance staturale.

RÉSULTATS MARQUANTS

L'étude indique une relation entre les réveils dus aux alertes du téléphone et l'apparition de deux des quatre troubles du sommeil : les difficultés d'endormissement et l'agitation. Dans le groupe ayant rapporté au moins un réveil par mois aux deux évaluations, les *odds ratio* (OR) sont égaux à 3,51 (IC_{95} : 1,05-11,74) pour les difficultés d'endormissement

et 5,66 (2,24-14,26) pour les nuits agitées. Les résultats sont peu modifiés (respectivement OR = 3,44 [1,03-11,54] et 5,39 [2,13-13,65]) après ajustement supplémentaire sur l'utilisation du téléphone en journée (données fournies par les opérateurs pour 38,8 % des participants l'ayant accepté, à défaut modélisation d'après les variables prédictives), ce qui soutient la responsabilité de son usage nocturne. L'absence de relation avec les deux autres troubles (réveils involontaires non induits par le téléphone, réveil trop tôt le matin) s'accorde avec l'hypothèse d'un rattrapage de sommeil.

Un effet des réveils dus au téléphone n'est pas mis en évidence dans le groupe des adolescents non exposés à la base, qui le sont devenus. Une détérioration globale de la qualité du sommeil est cependant observée : la probabilité qu'au moins une des réponses aux quatre questions sur les troubles du sommeil soit « souvent » est accrue (OR = 3,64 [1,48-8,95] porté à 3,69 [1,49-9,12] par l'ajustement sur l'utilisation en journée). Le réveil par le téléphone est également associé au manque de concentration dans ce groupe nouvellement exposé (OR = 3,15 [1,22-8,14]).

Le temps passé sur écran apparaît pour sa part associé aux difficultés d'endormissement (OR = 2,35 [1,27-4,34]) dans le groupe toujours exposé et 2,64 [1,33-5,26)] dans celui nouvellement exposé), ainsi qu'à l'épuisement (OR = 2,23 [1,21-4,13]) et au manque de concentration (OR = 3,18 [1,56-6,48]) dans le groupe toujours exposé. Enfin, certains résultats dont une diminution significative du risque de réveils précoces (OR = 0,45 [0,21-0,97]) suggèrent que le passage du statut exposé au statut non exposé s'est accompagné d'une amélioration de l'état de santé.

Publication analysée : Foerster M[1], Henneke A, Chetty-Mhlanga S, Röösli M. Impact of adolescents' screen time and nocturnal mobile phone-related awakenings on sleep and general health symptoms: a prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* **2019 ; 16(3). pii : E518.**

doi : 10.3390/ijerph16030518

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

3.
MILIEU DE VIE

EXPOSITION AU BRUIT ET DIABÈTE : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

La littérature épidémiologique récente suggère un rôle de l'exposition au bruit de la circulation routière et du trafic aérien dans la survenue d'un diabète. Tenant compte des implications potentielles d'une telle relation pour les politiques de santé, les auteurs de cet article appellent à améliorer la capacité des études à contribuer à sa connaissance.

Coïncidant avec l'essor urbain, la flambée mondiale du diabète – devenue l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité – interroge sur la participation de facteurs inhérents à la vie en zone urbaine, dont l'exposition au bruit des transports (routier, ferroviaire et aérien) susceptible d'agir sur le métabolisme *via* la sécrétion d'hormones du stress (cortisol en particulier) et l'altération du sommeil.

Une précédente méta-analyse des résultats de cinq études publiées jusqu'en juin 2014 indiquait un excès de risque de diabète de 22 % (IC_{95} : 9-37 %) en cas d'exposition résidentielle à long terme à une pression sonore sur 24 h dépassant 60 dB L_{den} (*Level day, evening, night* avec majoration de 5 et 10 dB respectivement des niveaux moyens en soirée [18-22 h] et la nuit [22-6 h]). L'exposition professionnelle à un niveau sonore dépassant 85 dB n'était pas associée à une augmentation significative du risque de diabète (risque relatif [RR] *versus* < 85 dB = 1,12 [0,95-1,31] sur la base de quatre études).



Les auteurs de cette nouvelle méta-analyse se sont intéressés à la relation dose-réponse plutôt qu'à l'impact du bruit au-delà d'un certain seuil. Quatre bases de données ont été interrogées à la recherche d'études ayant estimé les effets de l'exposition chronique au bruit sur l'incidence ou la prévalence du diabète, fournissant des résultats sous forme de RR ou d'*odds ratio* (OR) pour une augmentation du niveau sonore de 5 dB, ou des données permettant de les calculer. La recherche a été effectuée selon les recommandations du groupe MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) et arrêtée en septembre 2017. Quinze études ont été extraites (dont quatre précédemment considérées) et passées en revue afin d'évaluer leur qualité méthodologique (sur l'échelle de Newcastle-Ottawa) et de dégager des pistes d'amélioration pour la poursuite des investigations. Neuf études remplissaient les critères d'inclusion dans une méta-analyse des effets d'une augmentation de l'exposition par incrément de 5 dB quelle que soit la source du bruit. Les auteurs ont utilisé préférentiellement les estimations (OR ou RR) issues des modèles les plus ajustés, produites à partir des indicateurs L_{den} (pour le bruit environnemental) et L_{Aeq} (ramenant un bruit à caractère fluctuant à une pression acoustique moyenne) pour l'exposition professionnelle. Des analyses stratifiées selon le sexe et la source du bruit ont été réalisées, ainsi qu'une méta-régression visant à identifier les causes d'hétérogénéité dans la force et la signification statistique des associations rapportées.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Neuf études avaient examiné l'effet de l'exposition au bruit des transports, dont six cohortes prospectives (exposition modélisée sauf pour une ayant utilisé un questionnaire) et trois études transversales (deux de type écologique sur le bruit du trafic aérien uniquement, et une avec exposition résidentielle modélisée). Deux études transversales et deux autres de type cas-témoins (reposant sur des questionnaires) étaient focalisées sur l'exposition professionnelle ; une (cas-témoins) rapportait l'effet de l'exposition professionnelle et récréative sans distinction. Une dernière étude cas-témoins avait considéré l'exposition au bruit des transports, résidentielle et au travail. Le score de qualité était élevé (≥ 6) pour six études, intermédiaire pour quatre et faible (< 4) pour les cinq autres.

Outre l'insuffisance des études de cohortes et la faiblesse des méthodes d'évaluation de l'exposition de type questionnaire, les auteurs notent l'absence générale de prise en compte de facteurs susceptibles de modifier de façon notable l'exposition individuelle ou le niveau de gêne ressenti, qu'il s'agisse du port d'une protection auditive ou, pour l'exposition résidentielle en particulier, de caractéristiques des logements : isolation acoustique, emplacement de la chambre (et du lit) par rapport à la façade exposée, etc. Les auteurs relèvent par ailleurs la diversité des critères de définition du diabète (et leur faiblesse pour quatre études reposant sur un diagnostic auto-déclaré), ainsi qu'un défaut de caractérisation commun : même si la prédominance du diabète de type 2 est écrasante, il est nécessaire de le distinguer clairement du diabète de type 1 pour comprendre, d'un point de vue mécanistique, l'action du bruit. Dans les études sur le bruit du trafic, la co-exposition à la pollution atmosphérique de même source devrait être prise en compte, or ce facteur de confusion n'était contrôlé que dans trois des études passées en revue. D'autres variables importantes comme les antécédents familiaux de diabète ou le statut socio-économique ne sont pas systématiquement considérées.

MÉTA-ANALYSES

Les neuf études retenues pour la méta-analyse des effets d'une augmentation de 5 dB du bruit rassemblaient une population totale de 444 460 participants (17 430 cas de diabète) et présentaient un score de qualité méthodologique moyen égal à 6,3. L'OR combiné (modèle à effets aléatoires) est égal à 1,06 (IC_{95} : 1,03-1,09) et l'hétérogénéité est modérée (I^2 = 40,9 %). Ni l'exclusion des études une à une, ni celle des deux études cas-témoins relatives à l'exposition professionnelle n'affecte le résultat. Le test d'Egger et la représentation graphique (*funnel plot*) fournissent quelques indications d'un biais de publication, dont l'influence semble faible (après correction par la méthode *trim and fill*, l'OR est égal à 1,05 [1,02-1,08]).

La sélection incluait cinq études de cohortes (quatre européennes et une nord-américaine) de très bonne qualité (score compris entre 7 et 9) pesant pour plus de 86 % dans le résultat global. Leur méta-analyse aboutit à un OR égal à 1,04 (1,02-1,07 ; I^2 = 31 %). L'estimation issue des deux études transversales est plus forte (OR = 1,21 [1,06-1,39]) tandis que l'effet de l'exposition professionnelle n'apparaît pas significatif (OR = 1,02 [0,91-1,13] à partir des deux études cas-témoins).

L'effet de l'exposition au bruit des transports n'apparaît pas modifié par le sexe. Une analyse stratifiée selon la source indique un effet plus marqué du bruit généré par le trafic aérien (OR = 1,17 [1,06-1,29]) que par le trafic routier (OR = 1,07 [1,02-1,12]), et l'absence d'impact du bruit ferroviaire (OR = 0,98) généralement considéré comme le moins gênant des trois.

La méta-régression examinant l'influence de 10 caractéristiques des études sur leurs résultats confirme l'importance du contrôle des facteurs de confusion en général. Toutefois, l'ajustement spécifique sur l'exposition à la pollution atmosphérique n'est pas identifié comme un facteur prédictif significatif de l'ampleur de l'estimation.

Publication analysée : Zare Sakhvidi MJ[1], Zare Sakhvidi F, Mehrparvar AH, Foraster M, Dadvand P. Association between noise exposure and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2018 ; 166 : 647-57.

doi : 10.1016/j.envres.2018.05.011

[1] Department of Occupational Health, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

IMPACT DE L'EXPOSITION AU BRUIT DES TRANSPORTS SUR L'ADIPOSITÉ ET L'INCIDENCE DE L'OBÉSITÉ DANS UNE COHORTE SUISSE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

Cette investigation au sein d'une cohorte prospective vient enrichir une littérature naissante qui s'intéresse aux effets de l'exposition à long terme au bruit des transports sur le risque d'obésité. Les résultats cohérents d'analyses effectuées à plusieurs niveaux avec différentes variables cliniques et fenêtres d'exposition suggèrent un impact de la circulation routière.

Au-delà d'effets sur le système cardiovasculaire, la réponse neuro-hormonale de stress entretenue par l'exposition chronique au bruit des transports pourrait favoriser le développement d'une obésité. Face au besoin d'identifier des facteurs environnementaux sur lesquels agir pour enrayer l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des maladies qui lui sont liées, cette hypothèse commence à faire l'objet d'études observationnelles. Trois études transversales et trois autres longitudinales ont déjà été publiées, qui indiquent dans leur ensemble la pertinence de la question de recherche, en montrant des associations entre l'exposition au bruit du trafic routier et l'indice de masse corporelle (IMC) ou le tour de taille (marqueur d'adiposité abdominale). Ces six publications, qui fournissent quelques rares données relatives aux effets du bruit généré par les modes de transport ferroviaire et aérien, ne se rapportent qu'à trois populations distinctes, toutes de pays scandinaves (Suède, Danemark et Norvège). D'où l'intérêt de cette nouvelle investigation dans la cohorte suisse SAPALDIA (*Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases*).

PRÉSENTATION

Démarrée en 1991, la cohorte rassemblait au départ 9 651 personnes de 18 à 60 ans sélectionnées par randomisation parmi la population de huit régions représentant différents types d'environnement. Au total, 5 881 membres ont répondu aux deux convocations successives (SAP2 [2001-2003] et SAP3 [2010-2011]), dont 4 552 ont rempli la version longue du questionnaire de suivi (administré en face à face) et complété les mesures anthropométriques (réalisées par un personnel entraîné selon des procédures standardisées). Le



poids et la taille ont été recueillis aux deux étapes, ce qui a permis de mesurer la variation de l'IMC au cours du suivi et d'en déduire l'incidence du surpoids (IMC ≥ 25 kg/m²) et celle de l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²). Le tour de taille et le pourcentage de masse grasse (impédancemétrie) n'ont été recueillis qu'à SAP3.

L'estimation de l'exposition résidentielle à long terme au bruit des transports s'est appuyée sur des modèles développés à partir de données nationales spécifiques à chaque source de bruit (routier, ferroviaire et aérien). Les données des modélisations des années 2001 et 2011 ont respectivement été utilisées pour calculer l'exposition moyenne (pression sonore [indicateur L_{den}] en façade la plus exposée de l'habitation à hauteur de l'étage du logement) sur la période des cinq années précédant la date des convocations à SAP2 et à SAP3. Une estimation a également été produite pour la période de suivi entre les deux dates. Les estimations tenaient compte de l'histoire résidentielle (moyenne pondérée sur la durée de présence à chaque adresse), et les participants pour lesquels elles étaient de mauvaise qualité (géocodage peu précis) ont été écartés.

L'exposition résidentielle au dioxyde d'azote (NO_2, marqueur de la pollution atmosphérique générée par le trafic) a également été estimée par modélisation. Les autres facteurs susceptibles d'influencer la relation entre l'exposition au bruit et l'obésité ont été sélectionnés parmi les nombreuses caractéristiques individuelles explorées par les questionnaires. Pour les analyses transversales (relation entre l'IMC, le surpoids, l'obésité, le pourcentage de masse grasse, le tour de taille et l'obésité centrale [tour de taille ≥ 80 cm pour les femmes et ≥ 94 cm pour les hommes] à SAP3 et l'exposition moyenne au bruit pendant les cinq années précédentes), les modèles complets étaient ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, le tabagisme actif et passif, la consommation d'alcool, l'activité physique, la consommation de fruits et légumes ainsi que de poisson, et l'exposition au NO_2. L'effet modificateur d'autres covariables a été recherché : la qualité du sommeil, la sensation d'être reposé au réveil, la somnolence diurne, les niveaux de sensibilité au bruit et de gêne ressentie, l'exposition de la chambre, la fermeture des fenêtres la nuit, et un diagnostic de diabète ou de maladie cardiovasculaire. Les analyses ont été effectuées pour chaque source de bruit individuellement (ajustement mutuel sur les deux autres sources) dans une population finale de 3 796 participants avec données complètes.

Pour les analyses longitudinales (relation entre la variation de l'IMC et l'incidence du surpoids et de l'obésité entre SAP2 et SAP3 et l'exposition au bruit à la base [moyenne des cinq années précédant SAP2] ou durant le suivi), les modèles tenaient compte de l'évolution de l'âge, de la consommation d'alcool, de l'activité physique et de la concentration atmosphérique du NO_2.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

L'étude fournit de bonnes indications d'un effet de l'exposition au bruit de la circulation routière. Dans les analyses transversales (modèle complet), un incrément de 10 dB de la pression sonore moyenne sur la période des cinq années précédant les mesures est associé à une augmentation de 0,39 kg/m² de l'IMC (IC_{95} : 0,18-0,59), de 0,45 % du pourcentage de masse grasse (0,17-0,73) et de 0,93 cm (0,37-1,50) du tour de taille, ainsi qu'à des probabilités accrues de surpoids et d'obésité (pour l'obésité centrale, l'*odds ratio* [OR] est égal à 1,16[1,04-1,29]). L'association avec l'IMC est plus forte chez les participants rapportant souffrir d'une affection cardiovasculaire que chez ceux qui en sont indemnes (+ 0,68 [0,37-0,99] *versus* + 0,24 [0,003-0,47] kg/m² ; $p = 0{,}017$). Dans les analyses longitudinales, l'augmentation de 10 dB de l'exposition au bruit à la base ou durant le suivi est respectivement associée à une augmentation de 25 et 26 % du risque d'obésité (risques relatifs [RR] : 1,25[1,04-1,51] et 1,26[1,05-1,51]).

L'exposition au bruit généré par les deux autres modes de transport n'apparaît pas influencer les marqueurs d'obésité à SAP3. Un impact du bruit ferroviaire sur l'IMC (+ 0,63 kg/m² [0,11-1,15] par incrément de 10 dB) est toutefois observé uniquement chez les participants rapportant un sommeil de mauvaise qualité (10,9 % de l'échantillon), et l'analyse longitudinale identifie une association entre l'exposition à la base et le risque de surpoids (RR = 1,12 [1,001-1,26]). Aucun effet du bruit du trafic aérien n'est mis en évidence. Le faible nombre de personnes exposées et le contraste d'exposition réduit par rapport à ce qui est observé pour la circulation routière ont pu limiter la capacité de l'étude à détecter un impact de ces deux autres sources de bruit.

Publication analysée : Foraster M[1], Eze IC, Vienneau D, *et al*. Long-term exposure to transportation noise and its association with adiposity markers and development of obesity. *Environ Int* 2018 ; 121 : 879-89.

doi : 10.1016/j.envint.2018.09.057

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

BRUIT DES AVIONS ET DÉTRESSE PSYCHOLOGIQUE : ENQUÊTE AUTOUR DE TROIS AÉROPORTS FRANÇAIS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

Un lien direct entre l'exposition résidentielle au bruit du trafic aérien et la détresse psychologique n'est pas observé dans cette étude transversale auprès de 1 244 riverains de trois aéroports internationaux français. En revanche, la gêne ressentie et la sensibilité au bruit sont toutes deux associées au mal-être.

L'étude a été menée dans le cadre du projet DEBATS (Discussion sur les effets du bruit des aéronefs touchant la santé) qui vise à caractériser les effets de l'exposition au bruit des avions sur l'état de santé physique et mental des populations riveraines d'aéroports en France. Sa zone a été définie sur la base des courbes d'environnement sonore établies à l'aide du modèle INM (*Integrated Noise Model*) par Aéroports de Paris pour Paris-Charles de Gaulle, et par la Direction générale de l'aviation civile (DGAC) pour les aéroports de Toulouse-Blagnac et de Lyon-Saint-Exupéry. Le niveau du bruit environnemental apprécié par l'indicateur L_{den} (*Level day, evening, night*, avec pondération pour les périodes du soir [18-22 h : + 5 dB] et de la nuit [22-6 h : + 10 dB]) est réparti en quatre catégories : < 50 dB, 50-54 dB, 55-59 dB et ≥ 60 dB.

POPULATION INCLUSE

Les foyers éligibles ont été sélectionnés par randomisation sur la base de leur adresse dans la zone de l'étude et contactés par téléphone. L'enquête a été proposée en 2013 à 4 202 adultes et acceptée par 1 244 (695 femmes et 549 hommes), soit un taux de participation proche de 30 % similaire à celui de l'étude européenne HYENA (*Hypertension and Exposure to Noise Near Airports*) pour trois des six pays (Allemagne, Italie et Royaume-Uni). Le taux de participation était plus élevé parmi les riverains de Lyon-Saint-Exupéry (39 %) et de Toulouse-Blagnac (34 %) qu'autour de Paris-Charles de Gaulle (25 %), mais la répartition dans les quatre catégories d'exposition était équilibrée (de 317 participants dans la première à 306 dans la dernière). Environ 40 % des personnes ayant refusé de participer ont répondu à un court questionnaire démographique et socio-économique indiquant la comparabilité des deux populations, celle des participants étant toutefois légèrement plus âgée et de catégorie socio-professionnelle supérieure.

CRITÈRES CONSIDÉRÉS

L'état de bien-être psychologique a été évalué par le GHQ (*General Health Questionnaire*) dans sa version courte à 12 items administrée au domicile des participants. Le GHQ est un outil validé pour la détection de troubles mentaux mineurs

en population générale, mais pas un outil diagnostique de maladies psychiatriques caractérisées. Il explore la capacité de concentration, de prise de décision, à surmonter les difficultés, à apprécier sa vie, la confiance en soi, le sentiment d'utilité et de valeur personnelle, le niveau de tension et de bonheur perçu. Quatre choix de réponse sont proposés, de « mieux que d'habitude » à « beaucoup moins bien que d'habitude ». La cotation est dichotomique (les deux réponses traduisant une amélioration ou une stabilité par rapport à la situation habituelle sont cotées « 0 » et celles témoignant d'une aggravation sont cotées « 1 ») et la détresse psychologique est définie par un score total ≥ 3. Sa prévalence dans la population de l'étude était de 21,5 %.

La sensibilité au bruit (en général) concernait 29,7 % des participants (explorée par la question : « *Par rapport aux personnes de votre entourage, diriez-vous que vous êtes moins sensible, également sensible ou plus sensible au bruit ?* »). La gêne liée au bruit des avions expérimenté à domicile était nulle pour 246 participants, légère pour 312, et respectivement modérée, importante et extrême pour 460, 186 et 40 participants.



ANALYSES ET RÉSULTATS

Les analyses statistiques ont été réalisées dans une population finale de 1 222 participants pour lesquels toutes les informations nécessaires étaient réunies, en particulier celles relatives aux covariables qui ont été contrôlées : sexe, âge (six catégories), pays de naissance (France ou autre), activité professionnelle et prise d'antidépresseur (oui/non pour chacune), durée du sommeil (cinq catégories), statut marital, tabagisme et consommation d'alcool (quatre catégories pour chacune), niveau d'études, nombre d'événements stressants majeurs, niveau de revenus du foyer (trois catégories), anxiété auto-rapportée (deux catégories). D'autres facteurs de confusion potentiels ont été considérés (incluant l'isolation acoustique du logement, l'ouverture des fenêtres, les pathologies cardiovasculaires et d'autres antécédents médicaux) mais ne sont pas apparus déterminants dans l'analyse univariée.

La détresse psychologique n'est pas associée au niveau du bruit environnemental (*odds ratio* [OR] par incrément de 10 dB égal à 0,93 [IC_{95} : 0,69-1,24]). Des résultats équivalents sont obtenus en utilisant d'autres indicateurs du bruit que L_{den} (L_{Aeq}24 h, L_{Aeq}6-22 h, L_{night}) ou un score GHQ-12 établi selon un mode de cotation alternatif (échelle de Likert de 0 à 3).

Des associations significatives sont en revanche mises en évidence avec la sensibilité au bruit (OR = 1,52[1,09-2,14]) et avec la gêne exprimée pour laquelle un gradient est observé. Ainsi, par comparaison à une gêne nulle, les OR de détresse psychologique sont respectivement égaux à 1,79 (1,06-3,03), 1,63 (0,98-2,71), 2 (1,10-3,64) et 4 (1,67-9,55) pour une gêne légère, modérée, importante et extrême.

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'enquêtes réalisées dans d'autres pays, celle-ci étant la première pour la France et l'une des rares conduites en Europe. Elle soutient la notion d'un rôle important de la sensibilité au bruit et de la gêne ressentie dans les troubles de santé rapportés autour des aéroports. Il peut être postulé que la sensibilité est un facteur modérateur de la gêne, et que cette dernière est un facteur intermédiaire dans la chaîne reliant l'exposition au bruit des avions à des effets sur la santé. Cette hypothèse demande à être examinée dans des études conçues pour démêler les effets des trois facteurs et établir une relation causale.

COMMENTAIRES

Parmi les facteurs environnementaux, le bruit est probablement celui qui mêle le plus intimement des mécanismes d'action physico-chimique sur l'organisme et des éléments psychologiques.

La plupart des autres facteurs peuvent plus facilement être rangés sur l'étagère « physico-chimique » ou dans le tiroir « psy » : ainsi, des personnes anxieuses peuvent présenter des symptômes exacerbés par l'information donnée par les médias sur le niveau de pollution atmos-

phérique, mais il ne fait de doute pour personne que les effets sanitaires liés à la pollution de l'air résultent avant tout de l'action des polluants indépendamment de la perception que l'on en a (ou croit en avoir). *A contrario*, il n'existe aucune preuve d'un effet direct significatif des champs électro-magnétiques émis par les antennes-relais de téléphones portables, alors que des études ont montré la possibilité d'apparition de symptômes liés à la perception d'une exposition imaginaire.

Pour le bruit, c'est beaucoup plus complexe. L'article de Baudin *et al.* rappelle que de nombreuses études ont démontré les effets néfastes de l'exposition au bruit sur la santé : troubles du sommeil, maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, altération des performances cognitives chez les enfants. Mais on sait aussi que la gêne liée au bruit est très fortement influencée par des éléments de perception subjective : les bruits « choisis » nous gênent beaucoup moins que les bruits « subis », et la télé du voisin peut nous être beaucoup plus désagréable que les bruits des conversations de personnes qui nous sont chères dans la pièce voisine, indépendamment du niveau sonore objectivement mesuré.

Cette étude, confirmant les résultats de travaux réalisés à l'étranger, ne trouve pas de lien entre les niveaux modélisés d'exposition aux bruits des aéronefs et un indicateur de « mauvaise santé mentale », alors que ce dernier est corrélé à deux indicateurs, qui cherchent pour l'un à mesurer la « sensibilité au bruit » et l'autre « la gêne causée par le bruit ».

Les auteurs émettent quelques hypothèses sur la chaîne de causalité allant du bruit aux effets étudiés. Ils le font avec une certaine prudence, y compris sur le sens de la causalité puisqu'ils reconnaissent que « *les personnes extrêmement gênées risquent davantage de souffrir de problèmes de santé psychologiques, mais il est également possible que les personnes souffrant de problèmes de santé psychologiques risquent davantage d'être ennuyées et d'être plus disposées à attribuer leurs symptômes au bruit* ».

Ils évoquent toutefois la possibilité que la sensibilité soit un facteur modérateur de la gêne, alors même qu'on peut se demander si les outils utilisés permettent réellement de distinguer sans ambiguïté ces deux notions. La sensibilité au bruit a été évaluée à l'aide de la question suivante: « *En ce qui concerne le bruit en général, par rapport aux personnes autour de vous, pensez-vous que vous êtes : moins sensible, aussi sensible que, ou plus sensible que les personnes de votre entourage ?* ». La gêne causée par le bruit des avions a été évaluée par une question standard selon une échelle de réponse verbale à cinq points, recommandée par la Commission internationale sur les effets biologiques du bruit (ICBEN) : « *En pensant aux 12 derniers mois lorsque vous êtes à la maison, combien le bruit des avions vous ennuie-t-il, vous dérange-t-il ou vous agace-t-il ?* ». Il y avait cinq réponses possibles : extrêmement, beaucoup, modérément, légèrement ou pas du tout.

Ce qui paraît établi en revanche, c'est qu'à niveau égal d'exposition au bruit des avions, on peut souffrir plus ou moins, au sens psychiatrique, selon la manière dont on perçoit ce bruit. Il est un peu frustrant que l'article se termine par un sempiternel : « *des recherches supplémentaires sont nécessaires pour démêler les possibles effets du bruit, de la sensibilité au bruit et de la gêne occasionnée par le bruit sur les problèmes de santé psychologiques, ainsi que la manière dont ces facteurs sont liés.* ». On aurait préféré avoir l'avis des auteurs sur ce que les médecins et les pouvoirs publics pourraient faire, en pratique, de cet élément de connaissance.

Georges Salines

Publication analysée : Baudin C[1], Lefèvre M, Champelovier P, Lambert J, Laumon B, Evrad A-S. Aircraft noise and psychological ill-health: the results of a cross-sectional study in France. *Int J Environ Res Public Health* **2018 ; 15. pii : E1642.**

doi : 10.3390/ijerph15081642

[1] **Université Lyon, Université Claude Bernard Lyon1, IFSTTAR, UMRESTTE, UMR T-9405, Bron, France.**

BRUIT COMBINÉ DES TRAFICS ROUTIER, FERROVIAIRE ET AÉRIEN : PLUS NÉFASTE QU'HABITUELLEMENT ESTIMÉ ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Les données d'une vaste étude cas-témoins allemande rapportant les effets de l'exposition résidentielle au bruit des trafics routier, ferroviaire et aérien sur les risques de maladie cardio-vasculaire et de dépression ont été utilisées pour comparer deux manières d'évaluer l'impact de l'exposition totale au bruit des transports. Les résultats jettent le doute sur la valeur de la méthode conventionnelle.



Les récentes lignes directrices en vue de protéger la population des effets néfastes du bruit élaborées par le bureau régional « Europe » de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) contiennent des recommandations spécifiques aux trafics routier, ferroviaire et aérien, sur la base d'une littérature épidémiologique décrivant les effets propres à chaque source de bruit. Or elles se combinent fréquemment en zone urbaine (voies ferrées suivant le tracé des routes, aéroport de proximité) pour générer un bruit d'origine mixte.

La méthode habituelle pour évaluer son impact sanitaire consiste à calculer le bruit résultant de l'ensemble des expositions et à l'appliquer à la relation exposition-réponse décrite pour une pathologie donnée. Les niveaux de bruit sont additionnés par sommation énergétique (l'échelle des décibels étant logarithmique), ce qui donne, par exemple pour deux sources (trafic routier et ferroviaire) émettant un bruit de 60 dB, une pression acoustique totale de 63 dB dont l'impact est présumé équivalent à celui d'un bruit « mono-source » de 63 dB. L'alternative est de considérer chaque exposition comme un facteur de risque indépendant. Reprenant l'exemple de deux bruits de 60 dB et supposant qu'ils augmentent de la même façon le risque de pathologie à partir d'une valeur seuil de 40 dB, alors l'effet combiné de ces deux bruits dépassant de 20 dB la valeur seuil équivaut à celui de l'exposition à un bruit « mono-source » virtuel de 80 dB.

Utilisant les données de l'étude NORAH (*Noise-related Annoyance, Cognition, and Health*) à laquelle ils ont contribué, les auteurs de ce travail ont comparé les performances de modèles prédictifs des effets de l'exposition à un bruit d'origine mixte fondés sur l'une et l'autre méthode.

L'ÉTUDE NORAH

L'apport de cette étude (dont les résultats n'étaient pas encore disponibles au moment de la revue de l'OMS) est important eu égard à la taille de sa population (environ un million d'affiliés aux trois grands régimes d'assurance-maladie existant en Allemagne, résidant dans la région Rhin-Main) et au manque de données relatives aux effets des bruits générés par les trafics ferroviaire et aérien.

L'analyse du risque de maladie cardiovasculaire (sur la base de 130 945 cas d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de cardiopathie ischémique/hypertensive diagnostiqués entre 2006 et 2010 [636 162 témoins]) confirme une relation exposition-réponse d'allure linéaire (à partir de 40 dB) avec l'exposition résidentielle au bruit des transports, estimée en 2005. L'impact du bruit ferroviaire apparaît plus important (augmentation de 3,6 % du risque [IC_{95} : 2,4-4,7 %] par augmentation de 10 dB) que celui du bruit routier (+ 2,4 % [1,6-3,3]), et l'effet du bruit aérien n'est pas statistiquement significatif (+ 1 % [-0,8 à 2,8]). L'étude montre par ailleurs une augmentation du risque de dépression (analyse incluant 77 295 cas et 578 246 témoins) avec l'exposition au bruit des trafics routier (+ 4,1 % [3,1-5] par augmentation de 10 dB), ferroviaire (+ 5,8 % [4,5-7,1]), et surtout aérien (+ 13 % [10,7-15,4]).

PERFORMANCES DE DIFFÉRENTS MODÈLES D'EXPOSITION COMBINÉE

Des modèles de sommation énergétique basiques ne tenant pas compte des différences d'effets observés selon la source du bruit prédisent une augmentation de 2,9 % du risque de maladie cardiovasculaire (IC_{95} : 2-3,8 %) et de 4,8 % du risque de dépression (3,7-5,8) par augmentation de 10 dB. Un sujet exposé au plus haut niveau (équivalent bruit « mono-source » de 85,7 dB) présente des risques de maladie cardiovasculaire et de dépression respectivement accrus de 14 % et 24 % par rapport à un sujet exposé à un bruit (routier, ferroviaire et aérien) inférieur à 40 dB.

Le critère d'information d'Akaike (AIC) a été utilisé pour comparer ces modèles de base à des modèles plus élaborés. L'AIC évalue la qualité d'un modèle sur sa sensibilité à une perte d'information : plus sa valeur est faible (reflétant un maximum de vraisemblance à partir d'un minimum de paramètres), meilleur est le modèle.

La prise en compte de la variation de l'ampleur de l'effet selon la source du bruit améliore le modèle de sommation. Concernant le risque cardiovasculaire, le meilleur modèle de l'effet d'une exposition à un bruit d'origine mixte est obtenu en majorant le bruit ferroviaire de 5 dB par rapport au bruit routier et en minorant le bruit aérien de 20 dB : l'AIC diminue de 10,2 points. Ce modèle de sommation raffiné prédit une augmentation de 3 % (2,2-3,8) du risque de maladie cardiovasculaire par incrément de 10 dB et un excès de risque maximum de 15 % dans la situation de plus forte exposition (88,9 dB combinant un bruit routier de 50,5 dB, un bruit ferroviaire de 83,9 dB et un bruit aérien de 44,9 dB).

Les modèles fondés sur la méthode alternative sont encore plus performants. L'AIC du plus simple – construit à partir de l'estimation médiane de l'effet d'un bruit dépassant 40 dB quelle que soit son origine [augmentation de 2,4 % du risque de maladie cardiovasculaire par incrément de 10 dB]) – est inférieur de 12 points à l'AIC du modèle de sommation de base. L'écart est de 22,1 points en prenant en compte les différences d'impacts du bruit selon sa source. La situation de plus forte exposition (134,8 dB combinant un bruit routier de 71,2 dB, un bruit ferroviaire de 80,7 dB et un bruit aérien de 47 dB) augmente alors de 22 % le risque de maladie cardiovasculaire.

L'exercice appliqué au risque de dépression confirme la valeur nettement supérieure d'un modèle de cumul des facteurs de risque. S'ils sont confirmés, ces résultats qui suggèrent que la sommation énergétique des niveaux de bruit individuels sous-estime fortement les effets de l'exposition combinée pourraient amener à réviser les recommandations de protection des populations vivant en zone urbaine.

Publication analysée : **Seidler A[1], Hegewald J, Seidler AL, Schubert M, Zeeb H. Is the whole more than the sum of Its parts? Health effects of different types of trafic noise combined.** *Int J Environ Res Public Health* 2019 May 13 ; 16(9).

doi : 10.3390/ijerph16091665

[1] Institute and Policlinic of Occupational and Social Medicine, Faculty of Medicine, Technische Universität Dresden, Allemagne.

ANALYSE D'ARTICLE

VULNÉRABILITÉ DU SYSTÈME ALIMENTAIRE AUX ÉVÉNEMENTS CLIMATIQUES EXTRÊMES : LE CAS DE TORONTO

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

Examinant les conséquences d'une tempête de pluie verglaçante, d'une canicule ou d'une inondation fluviale à venir sur le fonctionnement du système alimentaire de la ville la plus peuplée du Canada, ce travail identifie plusieurs points de vulnérabilité critiques nécessitant l'effort concerté de différents secteurs.

S'appliquant à se préparer à des événements climatiques extrêmes plus fréquents, intenses et durables, les villes se préoccupent en premier lieu de la solidité de leur système sanitaire, mais en négligent souvent un autre qui lui est pourtant étroitement lié : le système alimentaire. Dans sa totalité, il inclut la production, la transformation, la distribution et la consommation de produits alimentaires, ainsi que la gestion des déchets. Celui d'une grande métropole présente une vulnérabilité intrinsèque à la quasi absence de production et de transformation locales, et à la logistique d'approvisionnement en flux tendu. À Toronto, en dehors des boulangeries, sont implantées des installations de transformation laitière, de volaille et d'œufs (répondant à la politique canadienne de gestion des approvisionnements) ; le reste des produits frais provient du Marché des produits alimentaires de l'Ontario où commerçants et restaurateurs viennent se fournir. En cas de rupture de la chaîne d'approvisionnement, les stocks de la majorité des commerces de détail seraient limités à 3 jours pour les produits frais et à 17 jours pour les autres denrées selon une estimation de Santé Publique Toronto.

La ville peut raisonnablement s'attendre à trois types d'événements climatiques majeurs qui sont déjà survenus : une tempête de pluie verglaçante formant une couche de glace de 30 mm ; un épisode de canicule défini par le ministère fédéral canadien par le maintien pendant au moins 3 jours d'une température maximale de 32 °C, qui a été élevée à 35 °C pour cette analyse (seuil déjà atteint et même dépassé) ; et des pluies torrentielles avec un cumul des précipitations de 100 mm en moins d'un jour générant une inondation. Seule la crue des cours d'eau qui traversent la ville (dont les rivières Don et Humber) ou la bordent (rivière Rouge) pour se jeter dans le lac Ontario a été considérée. Une surface plus importante du territoire est à risque d'inondation dite « urbaine » par dépassement des capacités du réseau d'évacuation et ruissellement vers les parties basses, mais la carte n'est pas encore complètement établie.

La vulnérabilité du système alimentaire à ces trois événements a été évaluée en prenant en compte à la fois leurs impacts directs et indirects.

MÉTHODOLOGIE

Les auteurs se sont appuyés sur trois documents cadres : celui de l'*Initiative for a Competitive Inner City* (ICIC), une organisation états-unienne à but non lucratif (*ICIC's Framework for Analysing Urban Food System Resilience*), les recommandations du ministère de la Santé de l'Ontario en vue de l'analyse des risques pour la santé publique du changement climatique (*Ontario Climate Change and Health Vulnerability and Adaptation Assessment Guidelines*), et l'outil développé par la ville de Toronto pour faciliter la mise en œuvre d'une politique de gestion des risques liés au changement climatique à travers l'implication de parties prenantes de chaque secteur concerné à des ateliers structurés (*City of Toronto's High-Level Risk Assessment Tool*). Un tel atelier réunissant 23 acteurs clés à divers niveaux du système alimentaire a été organisé, 49 entretiens individuels ont été réalisés et différentes données publiques et privées ont été consultées.



Treize points de vulnérabilité potentiels ont été identifiés et analysés de manière approfondie.

AXES DE TRAVAIL PRIORITAIRES

Si la probabilité d'une perturbation majeure, étendue et durable, du système alimentaire de Toronto semble relativement faible pour les trois événements considérés, les auteurs rappellent qu'ils n'ont pas pris en compte les impacts potentiellement importants d'une inondation urbaine.

La dépendance aux systèmes/infrastructures de transport et de distribution d'énergie apparaît être un point de vulnérabilité majeur. En cas de fermeture des routes ou de congestion du trafic, non seulement l'acheminement des denrées serait suspendu ou fortement ralenti, mais aussi les employés ne pourraient plus se rendre à leur travail (l'impact d'une interruption des transports publics pouvant être plus grand). Outre ses conséquences sur le trafic, une panne d'électricité se traduirait rapidement par la perte de produits frais (les générateurs de secours fonctionnant au diesel seraient vite inopérants si ce carburant arrivant par camion-citerne n'est plus distribué) et entraînerait une paralysie des opérations effectuées *via* des terminaux électroniques, du paiement au commerçant aux transactions sur le Marché des produits alimentaires.L'inégalité d'accès à l'alimentation existante serait accrue. Dans 22 des 140 quartiers de Toronto, le nombre de commerces de détail rapporté au nombre d'habitants est inférieur à la moyenne (sept quartiers n'en possèdent aucun) et l'implantation des supermarchés est également moindre, or ils sont dotés de moyens de faire face aux événements considérés et de rouvrir rapidement nettement supérieurs à ceux d'une épicerie de quartier (plans de continuité d'activité, couverture assurantielle et ressources financières pour tenir jusqu'à l'indemnisation). Dans ces 22 quartiers déjà mal desservis, plus de la moitié des commerces alimentaires (de toute taille) sont localisés en zone inondable. Sept quartiers doivent faire l'objet d'une attention particulière, car ils abritent une population défavorisée selon deux indicateurs socio-économiques (le pourcentage des foyers à faible revenu et celui des bénéficiaires d'aides sociales). Ces quartiers se caractérisent aussi par une proportion importante de personnes âgées de 65 ans et plus et d'immeubles à étages élevés (classiquement plus de 30 et jusqu'à 78). Ces immeubles sont généralement équipés de groupes électrogènes ayant une autonomie d'au plus 2 h pour permettre une évacuation d'urgence et l'intervention des services de secours, mais en cas de panne de courant durable, les habitants restés chez eux se trouveraient obligés d'emprunter les escaliers pour aller se ravitailler, et privés d'eau en plus du réfrigérateur (les pompes hydrauliques ne permettent d'alimenter que les six ou sept premiers étages).

Un réseau de banques alimentaires et autres associations d'aide alimentaire existe à Toronto, mais il ne pourrait faire face à une demande fortement accrue et/ou prolongée. Le plan de préparation au changement climatique doit intégrer l'insécurité alimentaire et développer des stratégies de réponse impliquant les agences gouvernementales, les

organisations non gouvernementales et les acteurs privés du secteur alimentaire. Par ailleurs, il serait important de renforcer la cohésion sociale des communautés de quartier et d'examiner la manière dont les marchandises circulent dans la ville en vue d'optimiser leur parcours jusqu'au dernier kilomètre.

Publication analysée : Zeuli K[1], Nijhuis A, Macfarlane R, Ridsdale T. The Impact of climate change on the food system in Toronto. *Int J Environ Res Public Health* 2018, 15, 2344.

doi : 10.3390/ijerph15112344

[1] Initiative for a Competitive Inner City, Boston, États-Unis.

TRANSPORT MARITIME : QUELS IMPACTS SUR LA QUALITÉ DE L'AIR ?

Laurence Rouïl

Ineris

Selon les récentes estimations de l'Agence Européenne de l'Environnement [1], le transport maritime reste l'un des rares secteurs d'activité pour lequel les émissions de polluants atmosphériques n'ont pas diminué au cours des dernières décennies. Le développement du trafic international, mais aussi une certaine inertie dans l'adoption de stratégies ambitieuses de maitrise de ces émissions, expliquent cette situation. L'analyse de l'EEA souligne ainsi que les émissions d'oxydes d'azote (NOx) imputables au trafic maritime international ont augmenté de 26 % depuis 1990 et que ce secteur est désormais responsable de près d'un quart des émissions d'oxydes de soufre (SOx), alors que la plupart des secteurs d'activité « terrestres » (trafic routier, industrie, installations de combustion..) les a drastiquement réduites. D'après les travaux de l'IIASA (International Institute for Applied Systems Analysis), au rythme actuel, les émissions maritimes d'oxydes d'azote dépasseront les émissions terrestres en 2050.

Il est évident que ces émissions impactent la qualité de l'air le long des zones côtières et dans les villes portuaires. Une étude récente menée au niveau global [2] estime qu'en 2020, les émissions du transport maritime seraient responsables de près de 400 000 morts prématurées par an dans le monde, très largement dues à l'exposition des populations aux concentrations de particules fines ($PM_{2.5}$) générées par cette source. Les particules peuvent être émises directement par les navires mais elles peuvent également résulter de la transformation chimique de gaz précurseurs tels que les oxydes de soufre ou les oxydes d'azote qui ont eux-mêmes des effets nocifs sur la santé et les écosystèmes. Ces chiffres sont déclinés au niveau de l'Europe par un certain nombre d'autres études, notamment Anderson *et al*. [3], et Brandt *et al.* [4] qui établissent que le nombre de morts prématurées en Europe attribuables au trafic maritime international serait de l'ordre de 50 000 par an.

Contexte réglementaire

La nécessité de réduire les émissions de polluants atmosphériques du secteur maritime a ainsi été établie, et l'Organisation Maritime Internationale (OMI) a pris des dispositions dans l'annexe VI de la Convention Internationale sur la Prévention des Pollutions des navires (MARPOL) signée en septembre 1997 pour fixer des valeurs limites d'émissions relatives à la teneur en soufre des carburants (pour les SO) et aux moteurs des bateaux (pour les NOx) [5].

La valeur limite initialement établie dans la convention MARPOL pour la teneur en soufre dans les carburants était assez peu ambitieuse (4,5 %). Elle a été rendue progressivement plus sévère et un pallier important a été franchi le 1er janvier 2020 avec l'entrée en vigueur du « Cap Global 2020 pour le soufre » limitant la teneur en soufre des carburants utilisés pour le transport maritime à 0,5%. Pour respecter cette valeur limite les armateurs peuvent utiliser des combustibles bas-soufre ou bien équiper leur navire de système de dépollution, tels que les scrubbers, qui sont des systèmes de lavage des effluents. Il convient cependant de noter que pour les carburants utilisés par le transport routier, la teneur en soufre est limitée à 0,001 %.

La convention MARPOL prévoit également des dispositions particulières et plus ambitieuses pour les navires croisant dans des zones protégées appelées « zones à faibles émissions » (ou *Emissions Control Areas* -ECA- en anglais). Une distinction est faite entre les zones faibles émissions ciblant les oxydes de soufre (SECA) et celles ciblant les oxydes d'azote (NECA). Dans une zone SECA, la teneur en soufre du carburant ne peut excéder 0,1 % depuis 2015 (1,5 % initialement). La première zone SECA a été mise en place en 2006 en Mer Baltique, Manche-Mer du Nord ayant suivi en 2007. En 2010, l'OMI a désigné les eaux s'étendant à 200 miles des côtes états-uniennes et canadiennes comme la première zone basses émissions (zone ECA pour les SO_x et pour les NO_x). Enfin, plus récemment, la Chine a décidé de mettre en place une zone ECA à partir du 1er janvier 2020 dans ses eaux fluviales (Rivière du Yangtze et Rivière Xi Jiang) et à partir de 2022 le long de la côte du Hainan.

Dans une zone NECA les émissions de NO_x sont réduites grâce à l'usage de moteurs plus vertueux (répondant aux normes dites « Tier III » qui imposent des émissions de NO_x 80 % inférieures à celles des normes Tier I). En 2017, la mer Baltique et la Mer du nord ont été désignées comme zones NECA, mais les obligations ne s'appliqueront qu'à partir de 2021.

Quelles améliorations attendre de la mise en place de zones basses émissions ?

En France, Le plan national français de réduction des émissions de polluants atmosphériques (également appelé PREPA), adopté en 2017 dans la loi française, envisage la mise en place de nouvelles zones à faibles émissions en Méditerranée. Dans cette perspective, une étude de faisabilité a été réalisée [6] pour évaluer les bénéfices potentiels de cette décision. L'étude a permis de réaliser une description et une quantification précise du trafic maritime en Méditerranée afin d'estimer les émissions en polluants atmosphériques associées et de définir des projections d'émissions dans l'hypothèse de la mise en place d'une réglementation basses émissions de SO_x et basses émissions de NO_x. Un modèle de qualité de l'air, CHIMERE, co-developpé par l'Ineris et le CNRS a été mis en œuvre pour évaluer et quantifier les impacts de ces scenarios prospectifs sur les concentrations de polluants atmosphériques, traduits en termes de bénéfices sanitaires (réduction de la mortalité et de la morbidité) par le modèle ARP développé par [7] sur la base des relations doses-réponses établies par l'organisation mondiale de la Santé dans le cadre de l'étude HRAPIE [8]. L'étude montre que la mise en œuvre d'une SECA-NECA (avec 100% des navires équipés de moteurs aux normes Tier III) apportera de nouvelles améliorations avec une réduction allant jusqu'à 1 µg/m^3 (11 %) de la moyenne annuelle des concentrations de particules

fines ($PM_{2,5}$) par rapport au Cap Global de 2020 et une réduction additionnelle de la moyenne annuelle de dioxyde d'azote (NO_2) allant jusqu'à 28 µg/m³ (70 %). Le bassin méditerranéen est, du fait de sa situation géographique particulière, particulièrement impacté par de forts niveaux d'ozone et des pics estivaux. Une diminution de ces derniers est globalement attendue (sauf dans les zones de plus fortes émissions telles que la Grèce), les oxydes d'azote étant précurseurs de la formation d'ozone.

En termes sanitaires, la mise en œuvre d'une SECA-NECA induit des bénéfices significatifs, avec environ 40 % de décès prématurés évités supplémentaires par rapport à l'impact du cap global 2020. L'Algérie, l'Égypte, l'Italie, la Grèce et la Turquie en sont les principaux bénéficiaires. Ces bénéfices représenteraient un gain économique de 8 à 14 milliards d'euros (selon les hypothèses de calcul).

Les coûts induits par les mesures SECA et/ou NECA ont également été estimés. Ils reflètent la hausse du coût des carburants bas-SO_x, et l'équipement des navires en moteurs de type Tier III (à basses émissions de NO_x). Les surcoûts de ces mesures seraient de l'ordre de 1,5 à 2,7 milliards d'euros, soit à minima 3 fois moins que les bénéfices sanitaires qu'elles génèrent.

L'étude mentionne, mais ne quantifie pas, les bénéfices supplémentaires générés par la réduction des dépôts soufrés et azotés et des dépôts d'ozone sur les écosystèmes méditerranéens. À titre d'exemple, l'étude ECAMED montre que la réduction des émissions d'oxydes d'azote émis par les navires pourrait réduire de près de 40 % les dépôts eutrophisants[1] sur les écosystèmes côtiers.

Quels enseignements pour le futur ?

Les conclusions de l'étude française sur la Méditerranée, ECAMED, ont été confirmées par d'autres travaux similaires menés pour la Commission Européenne [9] et par les REMPEC, centre régional de l'Organisation Maritime Internationale pour la Méditerranée. Ce panel d'études permet de tirer des conclusions robustes quant à la nécessité, les prévisions économiques faisant état d'une croissance globale du secteur[2], et la possibilité d'agir pour limiter l'impact du transport maritime.

Ainsi, il est possible de résumer les enjeux de la façon suivante :

- Les bénéfices sanitaires et environnementaux attribués à la mise en œuvre de mesures visant à maîtriser les émissions de polluants atmosphériques du secteur maritime sont importants ;
- La délimitation de zones basses émissions (ECA) par l'OMI sont des outils efficaces pour réduire ces émissions, en visant notamment les oxydes de soufre et les oxydes d'azote, connus pour leurs impacts négatifs sur la santé humaine et les écosystèmes (acidification et eutrophisation) et précurseurs de la formation chimique de polluants secondaires tels que les particules fines et l'ozone ;
- La mise en place de zones SECA et/ou NECA améliore donc la qualité de l'air et les bénéfices sanitaires qui en découlent (en termes de mortalité et de morbidité) excèdent les coûts de mise en œuvre ;
- Ces bénéfices sont d'autant plus importants que les actions de réduction des émissions visent les oxydes de soufre et les oxydes d'azote de manière concomitante.

Les technologies permettant d'atteindre les objectifs de réduction des polluants atmosphériques existent et s'accompagnent parfois de débats technico-économiques. Ainsi le déploiement de zones

1 L'eutrophisation des écosystèmes qualifie l'accumulation des nutriments dans un milieu. Ces nutriments (composés eutrophisants) concernent principalement l'azote et le phosphore. L'excès de ces nutriments peut avoir des conséquences néfastes sur l'environnement et la biodiversité, puisqu'il favorise le développement de quelques espèces à croissance rapide au détriment des autres

2 De l'ordre de 3,8 % par an jusqu'en 2023 d'après la Conférence des Nations Unies sur le Commerce et le Développement https://unctad.org/fr/PublicationsLibrary/rmt2018_fr.pdf

SECA fait-il l'objet de considérations quant à la disponibilité future et donc le coût de carburants bas-soufre. Les projections de l'OCDE [10] sont cependant raisonnablement optimistes d'autant plus qu'elles intègrent d'autre solutions pour réduire les émissions de dioxydes de soufre, telles que les systèmes de lavage des effluents (dits scrubbers) ou le recours à des carburants alternatifs très faiblement émetteurs (gaz naturel liquéfié par exemple).

Enfin, il convient de mentionner le développement de stratégies locales, notamment dans les villes portuaires, visant à l'électrification des ports pour supprimer les émissions des navires en stationnement. En France, le plan « Escale zéro fumées » a été lancé en Septembre 2019 par la région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

On assiste donc à une prise de conscience réelle des enjeux de pollution atmosphérique liés au trafic maritime domestique et international. Cependant, même si des solutions existent, le chemin diplomatique à parcourir reste considérable. En décembre 2019, lors de sa 21e Conférence des Parties, La Convention de Barcelone sur la protection du milieu marin et du littoral de la Méditerranée a affirmé sa volonté de saisir l'OMI sur la mise en place d'une zone basses émissions en Méditerranée, mais seulement en 2022 et en ciblant uniquement les oxydes de soufre.

Références

[1] EEA, 2019. Emissions of air pollutants from transport, https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/transport-emissions-of-air-pollutants-8/transport-emissions-of-air-pollutants-8

[2] Sofiev M, Winebrake JJ, Johansson L, *et al.* Cleaner fuels for ships provide public health benefits with climate tradeoffs. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 406. doi: 10.1038/s41467-017-02774-9.

[3] Andersson C, Bergstrom R, Johansson C. Population exposure and mortality due to regional background PM in Europe—Long-term simulations of source region and shipping contributions. *Atmos Environ* 2009 ; 43 : 3614-20. doi: 10.1016/j.atmosenv.2009.03.040.

[4] Brandt J, Silver JD, Christensen JH, *et al*. Assessment of past, present and future health-cost externalities of air pollution in Europe and the contribution from international ship traffic using the EVA model system. *Atmos Chem Phys* 2013 ; 13 : 7747-64. doi: 10.5194/acp-13-7747-2013

[5] IMO (International Maritime Organization) Amendments to MARPOL Annex VI (accessed on 23 May 2019); Available online: http://www.imo.org/en/OurWork/Environment/PollutionPrevention/AirPollution/Documents/Res_MEPC_286%2871%29_Tier%20III%20ECA%20and%20BDN.pdf.

[6] ECAMED. A technical feasibility study for the implementation of an emission control area in the Mediterranean sea, Ineris, CITEPA, Cerema and Plan Bleu report. 2019 ; https://www.ineris.fr/fr/ineris/actualites/ecamed-conclusions-etude-faisabilite-technique-mise-oeuvre-zone-reduction

[7] Holland M. Implementation of the HRAPIE Recommendations for European Air Pollution CBA work. 2014; http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/CBA%20HRAPIE%20implement.pdf

[8] WMO. HRAPIE: Health Risks of air pollution in Europe, recommendations for concentration-response function for cost benefit analysis of particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. 2013 ; http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/238956/Health_risks_air_pollution_HRAPIE_project.pdf

[9] Cofala J, Amann M, Borken-Kleefeld J, *et al.* Final Report The potential for cost-effective air emission reductions from international shipping through designation of further Emission Control Areas in EU waters with focus on the Mediterranean Sea. IIASA Research Report. 2018 ; https://iiasa.ac.at/web/home/research/researchPrograms/air/news/190131_SR13_shipping.html

[10] OECD. Reducing Sulphur emissions from ships: the impact of international regulation. OECD/IFT report ; 2016.

ANALYSE D'ARTICLE

L'EXPOSITION AUX POLLUANTS DU TRAFIC ANNULE-T-ELLE LES BÉNÉFICES DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE EN PRÉVENTION DE L'INFARCTUS ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

S'appuyant sur des registres nationaux pour l'identification des cas d'infarctus du myocarde et un modèle de dispersion validé pour l'estimation de l'exposition résidentielle au dioxyde d'azote, cette analyse dans une vaste cohorte danoise bien caractérisée suggère un effet protecteur de l'activité physique pour tout niveau d'exposition à la pollution.

Il n'est plus à prouver que l'activité physique diminue le risque cardiovasculaire, en particulier d'infarctus du myocarde (IDM), et il s'agit d'un élément clé des programmes de réadaptation cardiaque après un tel événement. D'un autre côté, la pollution de l'air ambiant est un facteur de risque établi de morbi-mortalité cardiovasculaire, or l'augmentation du débit ventilatoire associé à l'effort physique accroît l'inhalation des polluants et le dépôt alvéolaire des particules.

Des évaluations d'impact sur la santé de plus en plus nombreuses concluent généralement que les bénéfices des modes de déplacement actifs dépassent largement les risques liés à l'augmentation de l'exposition à la pollution urbaine. Mais qu'en est-il spécifiquement pour l'IDM ? En



prévention primaire et secondaire ? Cette étude publiée dans une revue de cardiologie apporte des éléments de réponse.

DONNÉES UTILISÉES

Les auteurs ont exploité la base de données de la *Danish Diet, Cancer and Health cohort* qui a inclus 57 053 habitants des agglomérations de Copenhague et d'Aarhus âgés de 50 à 64 ans sans diagnostic de cancer entre 1993 et 1997. Les participants ont été questionnés à l'entrée sur leur pratique d'un sport (les exemples cités étant la gymnastique, la course, la natation et le badminton), leurs modes de déplacements (trajet domicile-travail, courses, etc.) et leurs occupations de loisir ou utilitaires (jardinage, bricolage, etc.). L'activité était quantifiée en nombre d'heures par semaine au cours de l'année écoulée, les informations étant collectées séparément pour l'hiver et l'été. Les auteurs se sont focalisés

sur trois activités d'extérieur exposant à la pollution de l'air ambiant – la marche, le vélo et le jardinage – auxquelles ils ont ajouté la catégorie mixte (extérieur/intérieur) « sport ». L'activité était définie par une pratique d'au moins une demi-heure par semaine (moyenne des valeurs hiver et été).

Le croisement du numéro d'identification personnel unique avec le registre national des patients reçus à l'hôpital (urgence, consultation externe ou admission) a permis d'identifier les antécédents d'IDM (registre ouvert en 1978), ainsi que les cas d'incidents ou de récidive (seule la première étant prise en compte) entre l'entrée dans la cohorte et la fin du suivi (31 décembre 2015 au plus tard, sinon date de l'événement, du décès ou de la sortie définitive du territoire). Une recherche complémentaire dans le registre national des décès a permis d'inclure des cas non notifiés dans le registre hospitalier.

Le dioxyde d'azote (NO_2) a été pris comme indicateur de la pollution liée au trafic et sa concentration moyenne annuelle (année d'entrée dans la cohorte) modélisée à l'adresse du participant a été considérée représentative de son exposition, classée faible pour une valeur inférieure au 25e percentile (14,3 µg/m³), élevée pour une valeur supérieure ou égale au 75e percentile (21 µg/m³) et modérée dans l'intervalle. Si la capacité prédictive du modèle utilisé (modèle de dispersion danois AirGIS) a été validée contre mesures en 204 points de la ville de Copenhague en 1994 et 1995 (r = 0,90), la concentration à l'adresse résidentielle reflète plus ou moins bien l'exposition durant l'activité, selon qu'elle est pratiquée sur place (jardinage) ou entraîne le sujet à distance (pour la marche et le vélo, toutefois, l'âge à l'entrée et la proportion croissante de retraités au fil du suivi s'accordent avec une pratique de proximité). Un autre point faible de l'étude est l'absence de suivi résidentiel (éventuels déménagements qui ont pu modifier à la fois l'exposition à la pollution et l'activité pratiquée). La pertinence du NO_2 peut enfin être discutée au regard de celles d'autres polluants qui ont été reliés à des événements cardiovasculaires comme les particules et l'ozone pour lesquels des données n'étaient pas disponibles.

EFFETS DE L'ACTIVITÉ

Toutes les informations nécessaires aux analyses étaient réunies pour 51 868 sujets dont 1 233 avec antécédent d'IDM (324 récidives durant un suivi moyen de 14,4 ans) et 50 635 sans antécédent (2 936 cas incidents, suivi moyen 17,8 ans). La pratique d'au moins une des quatre activités considérées était rapportée par la quasi totalité des participants (marche : 93 % [en moyenne 4,3 h/semaine], jardinage : 74 % [3 h/sem], vélo : 68 % [3,2 h/sem], sport : 54 % [2,4 h/sem]). L'incidence de l'IDM est inversement associée à la pratique d'un sport (*hazard ratio* [HR] = 0,85 [IC_{95} : 0,79-0,92]), au jardinage (HR = 0,87 [0,80-0,95]) et au vélo (HR = 0,91 [0,84-0,98]), tandis que l'association avec la marche n'est pas statistiquement significative (HR = 0,95 [0,83-1,08]) dans un modèle avec ajustement mutuel et contrôle de l'âge, du sexe, du niveau d'études, du statut marital, du tabagisme actif (quantifié) et passif, de la consommation d'alcool, de l'alimentation (consommation de fruits, légumes, graisses et poisson) et du niveau d'activité physique au travail. L'analyse selon le temps d'activité (entre 0,5 et 4 h par semaine ou plus de 4 h/sem) indique une gradation des bénéfices pour la pratique d'un sport et du vélo (HR respectifs pour plus de 4 h/sem : 0,82 [0,70-0,96] et 0,86 [0,77-0,97]).

L'influence de l'activité sur le risque de récidive d'IDM est moins nette et aucun résultat n'est significatif (le risque tend à diminuer avec la marche, le vélo et le jardinage et à augmenter avec le sport, mais les intervalles de confiance sont larges en raison du faible échantillon).

IMPACT DE L'EXPOSITION À LA POLLUTION

L'exposition résidentielle au NO_2 est associée à l'incidence de l'IDM (HR [≥ 21 *versus* < 14,3 µg/m³] = 1,17 [1,05-1,30]) et à sa récidive (HR = 1,39 [1,01-1,93]), mais ni l'analyse d'interaction ni l'analyse stratifiée n'indiquent qu'elle modifie de manière significative l'effet de l'activité physique sur le risque de ces événements.

La première analyse montre généralement une augmentation du risque avec l'augmentation de l'exposition chez les non actifs tandis que l'activité tend à le réduire pour tout niveau d'exposition. Considérant par exemple l'effet du jardinage sur l'incidence de l'IDM et la combinaison inactivité + faible exposition comme référence (HR = 1), les estimations produites sont les suivantes (aucun résultat significatif et p [interaction] = 0,67) : 1,16 (inactivité + exposition modérée), 1,24 (inactivité + exposition élevée), 0,97 (activité + faible exposition), 0,90 (activité + exposition modérée) et 0,93 (activité + exposition élevée). Dans l'analyse par groupe d'exposition, l'effet protecteur du jardinage est d'ampleur

équivalente (HR = 0,89) pour une exposition modérée et élevée, mais il n'est pas significatif contrairement à celui du sport qui semble d'autant plus bénéfique que le sujet est exposé : HR = 0,92 (0,78-1,08) dans le groupe le moins exposé, puis 0,87 (0,78-0,97) dans la catégorie intermédiaire et 0,79 (0,68-0,92) dans le groupe fortement exposé.

Les résultats des analyses relatives au risque de récidive d'IDM manquent de cohérence et, dans le groupe le plus exposé (309 sujets seulement), alors que la pratique du vélo apparaît protectrice (HR = 0,54 [0,34-0,86]), celle des trois autres activités semble délétère (HR compris entre 1,33 et 1,58 avec de larges intervalles de confiance incluant 1). Les auteurs recommandent d'interpréter ces résultats avec prudence, et plus largement de considérer la possibilité d'une surestimation des bienfaits de l'activité physique dans cette cohorte caractérisée par des niveaux d'études et de revenus supérieurs à ceux de la population générale danoise. De plus, un certain degré de causalité inverse ne peut être exclu, l'état de santé influençant le souhait, la possibilité et le niveau de pratique d'une activité physique.

COMMENTAIRES

Est-il bénéfique ou au contraire dangereux pour la santé de pratiquer un sport ou une activité physique dans une ville polluée ? Cette étude danoise, qui repose sur l'exploitation des données d'une vaste cohorte, apporte des arguments en faveur d'un effet favorable de l'exercice, quel que soit le niveau d'exposition à la pollution.

Les auteurs soulignent eux-mêmes la prudence qui doit être conservée dans l'interprétation de leurs résultats, en raison de limites méthodologiques. Ainsi, l'exposition à la pollution atmosphérique a été estimée en fonction des niveaux de NO_2 modélisés à l'adresse postale. On n'a donc pas directement les niveaux d'exposition à l'ozone ou aux particules. Les changements d'adresse ne sont pas signalés. L'exposition réelle pendant les activités physiques est difficile à estimer : l'adresse est un bon proxy de l'exposition pour les activités de jardinage (et encore, il existe des jardins partagés) mais beaucoup moins pour les déplacements à pieds ou à vélo et pour les activités sportives. Il est possible que certains participants renoncent à pratiquer leur sport les jours de pics de pollution. Il est possible que le bénéfice de l'activité physique soit surestimé dans cette cohorte plus éduquée et aisée (donc potentiellement en meilleure santé) que la population générale danoise. Il est possible, et même probable, qu'une meilleure santé permette de pratiquer plus d'activité physique.

Néanmoins, ces résultats sont cohérents avec ceux d'une littérature déjà riche sur le sujet. Quelles que soient les méthodes, et donc avec des limites et des biais différents, les conclusions vont très généralement dans le sens d'un effet bénéfique de l'activité physique sur la santé, même dans des conditions non optimales d'exposition à la pollution.

Beaucoup d'inconnues restent cependant à lever avant de pouvoir, par exemple, conseiller à chacun selon son profil (enfant, adulte, athlète, personne âgée) d'adapter l'intensité de son activité sportive en fonction du niveau de la pollution atmosphérique. Là est pourtant la question qui est régulièrement posée aux experts par le public et les décideurs, notamment lors de chaque épisode de pic de pollution.

Georges Salines

Publication analysée : Kubesch NJ[1], Therming Jørgensen J, Hoffmann B, *et al*. Effects of leisure-time and transport-related physical activities on the risk of incident and recurrent myocardial infarction and interaction with traffic-related air pollution: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018 ; 7 : e009554.

doi : 10.1161JAHA.118.009554

[1] Environmental Epidemiology Group, Section of Environmental Health, Department of Public Health, University of Copenhagen, Danemark.

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET LIPIDES SANGUINS : INVESTIGATION EN CHINE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

Participant à combler le manque de données pour les pays émergents, cette étude transversale dans la population urbaine chinoise suggère fortement un effet délétère de la pollution atmosphérique sur le profil lipidique. Il reste à prouver la relation causale et à évaluer l'impact clinique.



Peu d'études en population générale ont examiné l'effet de la pollution de l'air ambiant sur les paramètres lipidiques sanguins, et la plupart ont été réalisées dans des pays industrialisés de longue date. D'où l'intérêt de cette investigation dans la province du Liaoning, au nord-est de la Chine, où la coïncidence temporelle entre l'augmentation de la pollution et celle de la prévalence de la dyslipidémie pose la question de leur relation.

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

En 2009, 28 830 résidents de la capitale provinciale (Shenyang) ou de l'une des deux autres villes choisies pour élargir la plage des concentrations de polluants (Anshan et Jinzhou) ont été invités à participer à la 33 *Communities Chinese Health Study* (33CCHS), une vaste enquête de santé ainsi nommée en raison de la structure de son échantillon. Celui-ci a été constitué par randomisation parmi les résidents éligibles (adultes de 18-74 ans à l'exclusion des femmes enceintes et des personnes gravement malades) de trois quartiers des onze secteurs géographiques composant la zone de l'étude (Shenyang étant divisée en cinq secteurs et les deux autres villes en trois). Le taux de participation a été de 86,2 % (n = 24 845) et 62,3 % des participants (n = 15 477) ont accepté un prélèvement de sang à jeun, formant l'échantillon disponible pour cette analyse, caractérisé par un âge moyen de 45 ans, une légère prédominance masculine (52,7 %), une majorité de sujets ayant fait une scolarité complète (61,7 %) ou des études supérieures (23,1 %), et de grandes différences selon le sexe s'agissant de la prévalence du tabagisme (50,9 % des hommes et 6,7 % des femmes) et de la consommation d'alcool (44,1 *versus* 2,9 %).

Ces variables ont été contrôlées, ainsi que les antécédents familiaux de dyslipidémie, l'indice de masse corporelle (IMC : deux catégories au seuil de 25 kg/m^2), le niveau de revenu

du foyer (quatre catégories), l'activité physique (pratique régulière ou pas), le régime alimentaire (contrôle ou pas des apports caloriques et lipidiques) et la fréquence de consommation de boissons sucrées (trois catégories, d'au plus une fois à au moins cinq fois par semaine). Pour compléter l'ajustement, les auteurs ont pris en compte la saison du prélèvement sanguin, ainsi que trois caractéristiques du secteur : densité de population, produit intérieur brut par habitant et conditions météorologiques (température, humidité, vitesse du vent) durant la période sélectionnée pour représenter l'exposition résidentielle à long terme, soit les années 2006 à 2008.

Les polluants considérés étaient les particules atmosphériques (trois fractions : PM_{10},$PM_{2,5}$ et PM_1), les dioxydes d'azote (NO_2) et de soufre (SO_2), et l'ozone (O_3). Leurs concentrations moyennes (2006-2008) ont été établies sur la base de mesures journalières pour les PM_{10}, NO_2, SO_2 et O_3 et par modélisation pour les PM_1 et$PM_{2,5}$. Une station de mesure était disposée dans chaque secteur, éloignée des sources ponctuelles d'émissions telles que grands axes routiers et activités industrielles. Pour chaque participant, la station de référence était celle (de son secteur ou d'un secteur voisin) la plus proche du domicile. Le modèle prédictif des niveaux de PM_1 et $PM_{2,5}$ (résolution spatiale : 0,1 × 0,1 degré) avait été construit à partir de données de mesure au sol, ainsi que de données satellitaires, météorologiques et topographiques.

Les niveaux de concentration des différents polluants étaient élevés et très variables d'un endroit à l'autre. Par exemple, pour les $PM_{2,5}$, la valeur moyenne était de 82,02 µg/m³ et la fourchette des concentrations allait de 64 à 104 µg/m³ (intervalle interquartile : 26 µg/m³).

IMPACT SUR LES PARAMÈTRES LIPIDIQUES

Les auteurs ont estimé l'effet d'une augmentation de 10 µg/m³ du niveau de chaque polluant sur les taux de cholestérol total (CT), de LDL et HDL-cholestérol et de triglycérides (TG), d'une part, et sur le risque de dyslipidémie, d'autre part. L'hypercholestérolémie était définie par un CT ≥ 240 mg/dL (prévalence : 11,1 %), l'hyperLDLémie par un LDL-c ≥ 160 mg/dL (8,6 %), l'hypoHDLémie par un HDL-c ≤ 40 mg/dL (18,3 %) et l'hypertriglycéridémie par des TG ≥ 200 mg/dL (22,6 %).

De nombreuses associations sont mises en évidence, en particulier avec les PM_1 et les $PM_{2,5}$. Ainsi, l'augmentation de 10 µg/m³ du niveau des PM_1 s'accompagne d'une augmentation d'1,6 % du CT (IC_{95} : 1,1-2) et de 3,2 % du LDL-c (2,6-3,9), et d'une baisse d'1,4 % du HDL-c (-1,8 à -0,9). Le seul résultat ne suggérant pas un effet délétère de la pollution est l'association O_3-cholestérol : -1,2 % (-1,6 à -0,8) pour le CT, -2,7 % (-3,2 à -2,2) pour le LDL-c et +0,6 % (0,2-1) pour le HDL-c. Toutefois, l'exposition à l'O_3 n'est pas associée à une diminution du risque d'hypercholestérolémie (*odds ratio* [OR] = 0,95 [0,77-1,19]), ni d'hyperLDLémie ou d'hypoHDLémie. Le risque de ces anomalies lipidiques athérogènes s'élève avec l'augmentation des niveaux de PM_1 (OR compris entre 1,26 [1,02-1,57] pour l'hypercholestérolémie et 1,29 [1,02-1,64] pour l'hyperLDLémie) et de $PM_{2,5}$ (OR compris entre 1,15 [1,02-1,30] pour l'hypoHDLémie et 1,28 [1,05-1,57] pour l'hyperLDLémie). Des associations statistiquement significatives isolées sont par ailleurs observées entre l'hypercholestérolémie et les NO_2 (OR = 1,23 [1,02-1,48]), et entre l'hypertriglycéridémie et les PM_{10}, le SO_2 et l'O_3 (OR compris entre 1,14 et 1,17). Les associations (en particulier avec l'hypoHDLémie) sont renforcées chez les sujets en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25 kg/m² : 40,5 % de la population), tandis que les effets modificateurs du sexe et de l'âge ne sont pas clairs.

L'ensemble suggère que l'exposition à la pollution atmosphérique altère le profil lipidique dans un sens favorable à l'augmentation des maladies cardiovasculaires. Les auteurs estiment que leurs résultats peuvent s'appliquer à d'autres pays faisant face à des problèmes majeurs de pollution atmosphérique comme l'Inde. Ils reconnaissent plusieurs sources de biais possibles à leur étude, outre la limite principale de son schéma transversal qui ne permet pas de conclure à une relation de cause à effet.

Publication analysée : **Yang BY[1], Bloom MS, Markevych I, *et al*. Exposure to ambient air pollution and blood lipids in adults: The 33 Communities Chinese Health Study. *Environ Int* 2018 ; 119 : 485-92.**

doi : 10.1016/j.envint.2018.07.016

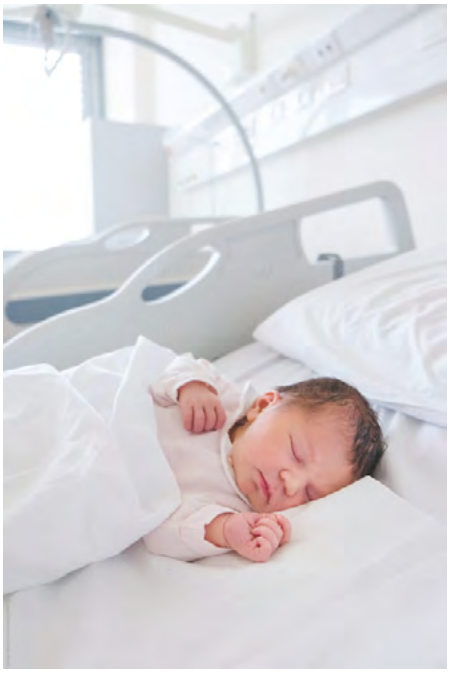
[1] Guangzhou Key Laboratory of Environmental Pollution and Health Risk Assessment, Guangdong Provincial Engineering Technology Research Center of Environmental and Health Risk Assessment, Department of Preventive Medicine, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Chine.

ESTIMATION DE L'IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE SUR LE PETIT POIDS DE NAISSANCE EN ESPAGNE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

Cette analyse de séries temporelles participe à éclairer la relation entre l'exposition des femmes enceintes aux polluants atmosphériques et les naissances de faible poids en Espagne. Ses résultats appuient, une fois de plus, la nécessité d'améliorer la qualité de l'air.

Le faible poids de naissance (moins de 2 500 g) est l'un des principaux indicateurs de santé périnatale. C'est également un facteur prédictif de morbi-mortalité à plus long terme. Au sein du groupe des pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), sa prévalence était de 6,6 % en 2013 (une naissance sur 15). L'Espagne se démarque par une tendance évolutive défavorable sur les deux dernières décennies : la prévalence du faible poids de naissance est passée de 5 % en 1990 à 6,9 % en 2000 puis 8,2 % en 2014. Différents facteurs peuvent y contribuer, liés à l'état de santé et au mode de vie de la population, d'ordre socio-économique et environnemental. L'attention se tourne en particulier vers la pollution atmosphérique : l'épidémiologie montre un effet délétère sur le poids de naissance de l'exposition maternelle à des polluants urbains principalement émis par le trafic routier (oxydes d'azote, particules) ou secondaires (ozone), et la toxicologie soutient la plausibilité du lien (le mécanisme d'action des particules inhalées étant le plus étudié et le mieux compris à ce jour).



Les études intéressant le territoire espagnol sont peu nombreuses. L'objectif de celle-ci était double : quantifier l'impact de l'exposition des femmes enceintes à trois polluants (dioxyde d'azote [NO_2], PM_{10} et ozone) sur le risque de petit poids de naissance, et rechercher leurs fenêtres d'exposition critiques.

ANALYSE D'ARTICLE

MÉTHODOLOGIE

L'étude, de type écologique longitudinale, repose sur les données de naissances (comptes journaliers des naissances de faible poids) des années 2001 à 2009, qui étaient disponibles pour 46 des 50 provinces espagnoles. Les données de pollution étaient les concentrations atmosphériques journalières dans la capitale provinciale (le nombre de stations de mesures allait d'une [16 villes] à 24 [Madrid et Saragosse]). Pour les deux variables, des moyennes hebdomadaires ont été établies afin d'effectuer des analyses de séries chronologiques au pas de temps de la semaine d'aménorrhée (SA). Une augmentation de 10 µg/m³ de la concentration hebdomadaire moyenne a été considérée pour les trois polluants. La fenêtre de sensibilité était estimée en référence à un accouchement à terme (37 SA) : une association observée, par exemple, à lag 13, soit 13 semaines avant le terme, orientait vers une vulnérabilité à la 24e SA.

Des analyses de séries temporelles ont d'abord été effectuées pour chaque province et chaque polluant avec données disponibles suffisantes (au moins trois années [156 semaines] de mesures ininterrompues). La tendance à long terme de la série, la saisonnalité semestrielle et annuelle, ainsi que l'influence de la température en période de vague de chaleur ou de froid ont été contrôlées. Les provinces dans lesquelles des associations significatives étaient détectées ont été conservées pour les deux étapes successives : la combinaison des résultats à l'échelle de la région, puis du pays (méta-analyses avec des modèles à effets aléatoires tenant compte de la variabilité inter-localisation).

RÉSULTATS NOTABLES POUR LES PM10 ET LE NO2

Un impact de l'exposition aux PM_{10} et au NO_2 sur le poids de naissance est mis en évidence dans 12 et 13 provinces respectivement. Les résultats concernant l'ozone sont insignifiants (effet identifié dans deux provinces seulement).

La relation avec les PM_{10} est surtout observée en début et en fin de grossesse. Dans sept provinces, l'augmentation de l'exposition durant le premier trimestre augmente le risque de faible poids de naissance (l'association est observée à lag 36 à 34 [premier mois de grossesse] dans quatre localisations). Un effet de l'exposition durant le dernier trimestre de la grossesse est identifié dans six provinces, dont deux dans lesquelles la relation existe également au premier trimestre. Les méta-analyses successives aboutissent à un risque relatif (RR pour une augmentation de 10 µg/m³ de la concentration atmosphérique) égal à 1,104 (IC_{95} : 1,072-1,138). La part des naissances de faible poids attribuable à l'exposition aux PM_{10} à l'échelle nationale est estimée à 9,42 % (6,72 à 19,22 %), soit 6 105 naissances (entre 2 996 et 9 054) sur la période d'observation des neuf années.

Par contraste avec les PM_{10}, la relation avec l'exposition au NO_2 est essentiellement observée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (respectivement dans sept et quatre des 13 provinces où une telle relation est mise en évidence). Le RR global est égal à 1,091 (1,059-1,124) et la fraction attribuable est estimée à 8,34 % (5,57-11,03). L'impact en nombre de naissances de faible poids est plus important que pour les PM_{10} du fait des concentrations moyennes plus élevées du NO_2 (estimation centrale 9 385 cas et intervalle de confiance compris entre 2 925 et 15 583 cas).

Les études de séries temporelles ne peuvent ni établir de lien de cause à effet ni identifier les déterminants d'une relation, mais elles présentent l'avantage de pouvoir être réalisées facilement, rapidement et à moindre coût par rapport à des études de cohortes. Leur apport complémentaire est utile à la prise de décision politique. Dans le champ des expositions de la grossesse, elles peuvent capter des signaux de sensibilité du fœtus à des périodes particulières de son développement. Les fenêtres critiques d'exposition aux PM_{10} et au NO_2 vis-à-vis du risque de faible poids de naissance mises en évidence ici sont cohérentes avec les résultats de deux études ayant rapporté une relation entre le poids fœtal en tant que variable continue et l'exposition aux $PM_{2,5}$ pour l'une (états-unienne : analyse combinée des données de sept États) et au NO_2 pour l'autre (espagnole : cohorte INMA).

Publication analysée : Arroyo V[1], Diaz J, Salvador P, Linares C. Impact of air pollution on low birth weight in Spain: an approach to a national level study. *Environ Res* 2019 ; 171 : 69-79.

doi: 10.1016/j.envres.2019.01.030

[1] National School of Public Health, Carlos III Institute of Health & Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Espagne.

EXPOSITION À LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET NEURODÉVELOPPEMENT JUSQU'À L'ÂGE DE 3 ANS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Les diverses analyses réalisées dans cette cohorte de naissances états-unienne soutiennent une relation entre l'exposition du début de vie à la pollution atmosphérique et le risque de retard du développement. Étant donné la faiblesse de la littérature pré-existante à ce sujet, d'autres études longitudinales sont requises.

Mettant en évidence une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, de naissance prématurée ou de faible poids de naissance, une littérature grandissante indique que l'exposition à la pollution atmosphérique nuit au développement fœtal. Quel est son impact sur la mise en place des structures du système nerveux central, puis leur croissance et leur maturation ? La question est d'importance sachant le retentissement possible, sur le fonctionnement psychomoteur, cognitif, affectif et social de l'individu, d'une perturbation de son neurodéveloppement *in utero*. Mais la responsabilité et la fenêtre d'action de la pollution atmosphérique – qui continue de s'imposer après la naissance alors que le neurodéveloppement se poursuit activement – sont plus difficiles à établir que celles d'événements ponctuels durant la grossesse comme une infection maternelle ou la consommation d'alcool et autres toxiques.

Peu d'études ont jusqu'ici examiné l'effet de l'exposition pré- et/ou postnatale à la pollution sur les troubles du développement. Quelques-unes, fondées sur les niveaux de concentration atmosphérique de polluants spécifiques, ont obtenu des résultats contradictoires. D'autres, approchant l'exposition au mélange de polluants du trafic par la distance à une voie de circulation majeure, rapportent une altération des capacités cognitives et une augmentation du risque d'autisme. Les deux moyens d'évaluer l'exposition ont été employés pour cette investigation dans une cohorte de naissances de l'État de New York (excluant la ville de New York).

PRÉSENTATION

Conçue à l'origine pour examiner l'impact de traitements de l'infertilité sur le développement des enfants, la cohorte rassemblait 6 171 naissances uniques ou multiples ayant eu lieu entre 2008 et 2010 et prévoyait l'administration aux parents de l'*Ages and Stages Questionnaire* (ASQ) à six reprises jusqu'aux 3 ans de l'enfant (aux âges de 8, 12, 18, 24, 30 et 36 mois). L'ASQ explore les aptitudes dans cinq domaines (la motricité grossière, la motricité fine, la communication, le fonctionnement personnel et social et la résolution de problèmes), chacun faisant l'objet de six questions. Les réponses sont cotées de 0 (l'enfant n'y est encore jamais parvenu) à 10 (compétence définitivement acquise). Aux États-Unis, cet instrument est recommandé pour le dépistage précoce des retards du développement, définis (pour chaque

domaine individuellement et globalement) par un score inférieur d'au moins deux écarts-types à la valeur moyenne dans un échantillon de référence de plus de 15 000 enfants.

La population analysable a été restreinte à 5 825 enfants issus de grossesses monofœtales (*n* = 4 809) ou gémellaires (*n* = 1 016) qui avaient été évalués au moins une fois et dont les adresses étaient géocodables. Pour la majorité des enfants (57 %), l'adresse de naissance se situait à une distance comprise entre 100 et 500 m d'une voie à fort trafic, et une petite fraction (4,8 %) était éloignée de plus de 1 000 m. Prenant ce groupe (*n* = 280) pour référence, une première analyse identifie une relation entre la proximité résidentielle à une route majeure et le risque d'un score anormalement bas établi à un moment quelconque du suivi dans le domaine particulier de la communication. Le risque relatif (RR) pour les enfants du groupe le plus nombreux (100-500 m) est égal à 2,07 (IC_{95} : 1,02-4,22) dans le modèle complet (ajustement sur l'âge, le niveau d'études, l'ethnicité, la couverture maladie et les consommations d'alcool et de tabac maternels, ainsi que le traitement de l'infertilité, la saison de conception, l'unicité/gémellité, les complications gestationnelles [diabète, hypertension], l'âge gestationnel, le poids de naissance et la densité du trafic sur la route importante la plus proche). À moindre distance d'une voie à fort trafic (50-100 m), le RR est égal à 2,12 (1-4,52). Les résultats concernant les autres domaines de l'ASQ et l'évaluation globale ne sont pas significatifs.

ANALYSES FONDÉES SUR L'EXPOSITION AUX POLLUANTS

Dans la zone de l'étude, le modèle de l'Agence de protection de l'environnement fournit des prédictions journalières des niveaux de concentration des $PM_{2,5}$ et de l'ozone (résolution au niveau du secteur de recensement), qui ont été utilisées pour déterminer, d'une part, l'exposition prénatale, d'autre part, l'exposition postnatale moyenne jusqu'au moment de l'évaluation (la période prise en compte allait ainsi de la naissance à 24 mois pour l'analyse du risque de retard d'acquisition des compétences à cet âge).

Outre l'adresse du domicile, celle du lieu d'activité professionnelle de la mère a été considérée pour l'exposition prénatale, estimée (pour chaque trimestre de la grossesse et sa durée totale) en moyennant les concentrations modélisées aux deux endroits. De même, l'estimation de l'exposition postnatale a été raffinée par la prise en compte, le cas échéant, du lieu de garde de l'enfant. Les adresses ont été mises à jour à chaque contact avec les participants.

L'exposition prénatale aux deux polluants apparaît associée au risque de retard d'acquisition à un moment quelconque du suivi dans certains domaines (modèle ajusté sur l'exposition postnatale ainsi que les mêmes variables que précédemment moins la densité du trafic). L'impact global (considérant les scores dans les cinq domaines) est faible, mais parfois significatif. L'augmentation de 10 µg/m³ du niveau des $PM_{2,5}$ sur la période du premier trimestre de la grossesse augmente ainsi d'1,6 % (0,1-3,2 %) la probabilité d'un score ASQ total inférieur à deux écarts-types à une quelconque étape du développement. L'estimation est plus forte (2,7 % [0,6-4,9]) pour l'exposition durant le troisième trimestre. L'augmentation des concentrations d'ozone (incrément de 10 ppb) accroît respectivement de 0,7 % (0,1-1,4) et 1,7 % (0,6-2,9) le risque de score ASQ total anormalement bas pour les fenêtres d'exposition du deuxième trimestre de la grossesse et de sa durée totale.

Les analyses relatives à l'exposition postnatale aboutissent à un ensemble peu cohérent pour les $PM_{2,5}$ contrairement à ce qui se dessine pour l'ozone. Son impact sur l'ASQ à 24 mois est particulièrement clair : l'augmentation de 10 ppb de la concentration atmosphérique affecte quatre des cinq domaines et accroît de 17,7 % (10,4-25,5) le risque de score total inférieur à deux écarts-types.

Les analyses avec des modèles bi-polluants aboutissent à des résultats du même ordre. Certaines associations sont renforcées dans la sous-population des 1 971 enfants de familles n'ayant jamais déménagé au cours du suivi.

Reconnaissant les défauts de leur étude (en particulier l'absence d'information sur l'intelligence maternelle et l'évaluation imparfaite de l'exposition individuelle), les auteurs appellent à la réalisation d'autres travaux susceptibles de consolider ces résultats. Ils souhaitent aussi que l'attente de nouvelles publications ne repousse pas les efforts visant à réduire l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants à la pollution atmosphérique.

Publication analysée : Ha S[1], Yeung E, Bell E, *et al.* **Prenatal and early life exposures to ambient air pollution and development.** *Environ Res* 2019 ; 174 : 170-5.

doi : 10.1016/j.envres.2019.03.064

[1] Department of Public Health, School of Social Sciences, Humanities and Arts, Health Sciences Research Institute, University of California, Merced, États-Unis.

IMPACT DE L'EXPOSITION AUX $PM_{2,5}$ SUR LES CAPACITÉS COGNITIVES DES ENFANTS DE L'ÉTUDE BREATHE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Étoffant les connaissances relatives à l'effet de la pollution atmosphérique sur le développement cognitif, cette investigation dans la *Brain development and air pollution ultrafine particles in school children* (BREATHE) *study* est l'une des plus vastes à ce jour. Axée sur deux fonctions essentielles évaluées à l'âge de 7 à 10 ans – l'attention et la mémoire de travail –, elle décrit l'impact de l'exposition aux particules fines pour différentes fenêtres dans les deux sexes.



Cette publication suit celles d'autres travaux dans la même population d'enfants scolarisés à Barcelone (Espagne) indiquant que l'exposition aux polluants du trafic à l'école (39 établissements participent au projet BREATHE) affecte la mémoire de travail et l'attention des élèves.

Les deux sont fondamentales pour le développement cognitif. La mémoire de travail, qui se réfère à la capacité à retenir l'information le temps de la manipuler, est notamment sollicitée pour le raisonnement, le calcul et la compréhension écrite et orale. Elle a été évaluée par le test « *n-back* » (sur ordinateur) qui consiste à présenter des stimuli successifs au sujet (par exemple un groupe de lettres), celui-ci devant appuyer sur un bouton quand un stimulus déjà présenté (« n » étapes auparavant) s'affiche à l'écran. Plus la « détectabilité » est élevée (*d'* = proportion normalisée de cibles correctement identifiées moins celle des reconnaissances erronées), meilleure est la performance.

L'attention est une fonction complexe associant vigilance, capacité de concentration sélective et contrôle de soi, requise pour la mémorisation et les fonctions exécutives. Elle a été évaluée par l'*Attentional Network Test* (ANT), également sur ordinateur, dans lequel le sujet doit cliquer sur la flèche droite ou gauche pour indiquer la direction d'un élément cible central entouré d'éléments distracteurs (*flankers*) pointant dans la même direction que la cible (*flankers* congruents) ou à l'opposé (incongruents). L'affichage de la tâche peut être précédé d'un signal ayant valeur d'alerte (imminence de l'apparition) ou d'indication sur la partie de l'écran à fixer (quatre combinaisons possibles, d'aucun stimulus aux deux en même temps). Deux scores ont été établis : l'un de maintien de l'attention (sur la base de la rapidité des réponses et de leur exactitude tout au long de l'épreuve), l'autre de détection et résolution des conflits (« score de conflit » : temps de réaction médian [à travers les quatre conditions de notification] en situation de *flankers* incongruents moins

ce même temps en situation de *flankers* congruents). Plus le score de conflit (exprimé en millisecondes) est élevé, moins bonne est la performance.

Cet aspect important de l'attention n'avait pas été évalué pour les précédentes analyses, qui étaient de nature transversale (exposition et performances mesurées simultanément), omettant l'influence de l'exposition ayant eu lieu à des étapes cruciales du développement cérébral (période prénatale et premières années de vie). Pour cette nouvelle analyse, les auteurs ont reconstitué l'histoire de l'exposition résidentielle aux $PM_{2,5}$ en utilisant les données du modèle *land-use regression* développé pour Barcelone dans le cadre du projet ESCAPE (*European study of cohorts for air pollution effects*).

INFLUENCE DE L'EXPOSITION SUR LES PERFORMANCES

Les résultats des tests administrés à l'âge de 7 à 10 ans (en moyenne 8,5 ± 0,9 ans) ont été examinés en relation avec l'exposition prénatale, ainsi que l'exposition dans l'enfance établie pour chaque année individuellement, de la première à la septième année de vie. La concentration annuelle moyenne des $PM_{2,5}$ a été calculée en tenant compte d'événements familiaux intercurrents tels qu'un déménagement ou une séparation des parents entraînant la résidence alternée de l'enfant. L'exposition a pu être déterminée pour 2 221 enfants représentant 76 % de la population totale de BREATHE (n = 2 897) et le biais de sélection potentiel a été contrôlé (pondération par l'inverse de la probabilité de participation).

Dans l'échantillon total, l'exposition *in utero* avait été légèrement plus faible (concentration moyenne des $PM_{2,5}$: 16,5 ± 3 µg/m³) que l'exposition pendant l'enfance (moyenne des sept années : 16,8 ± 2,9 µg/m³). L'augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de la concentration des $PM_{2,5}$ est inversement associée à la mémoire de travail pour toutes les fenêtres d'exposition considérées, avec un impact plus marqué des périodes récentes (cinquième, sixième et septième années de vie). La stratification selon le sexe indique une vulnérabilité particulière des garçons : en considérant l'exposition « vie entière » (de la conception à la septième année de vie), l'augmentation d'un IIQ de la concentration des $PM_{2,5}$ (3,11 µg/m³) est associée à une diminution de 6,16 points du score de détectabilité (IC_{95} : -10,63 à -1,68), alors qu'elle n'influence pas les performances des filles (ß = 1,28 [-3,04 à 5,60], modèle ajusté sur l'âge, le niveau d'études de la mère et le statut socio-économique au niveau du quartier).

Quelle que soit la fenêtre considérée, l'exposition résidentielle aux $PM_{2,5}$ n'apparaît pas altérer le maintien de l'attention. En revanche, une relation est observée dans les deux sexes entre l'exposition à partir de la quatrième année et le score de conflit. L'impact d'une augmentation d'un IIQ de l'exposition « vie entière » est statistiquement significatif chez les garçons : + 2,20 ms (0,28-4,12) *versus* + 1,84 ms (- 0,16 à 3,83) chez les filles.

Les analyses avec un modèle à effets retardés distribués (*distributed lag model*) à la place du modèle linéaire à effets mixtes confirment un impact de l'exposition récente aux $PM_{2,5}$ sur la mémoire de travail chez les garçons et sur le score de conflit dans les deux sexes. Suggérant que la possibilité, pour un individu, d'exprimer son plein potentiel de développement pourrait être entravée par la pollution atmosphérique, ces résultats incitent à poursuivre les investigations.

Publication analysée : Rivas I[1], Basagaña X, Cirach M, *et al*. Association between early life exposure to air pollution and working memory and attention. *Environ Health Perspect* 2019 ; 127(5) : 57002.

doi : 10.1289/EHP3169

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

EXPOSITION AUX $PM_{2,5}$ ET AFFECTIONS CÉRÉBRALES : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

L'hypothèse d'une toxicité des particules fines pour le système nerveux central est renforcée par cet article de synthèse intégrant 80 études provenant de 26 pays, qui indique que l'exposition contribue à augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral, mais aussi de troubles du spectre de l'autisme, de maladie de Parkinson et de démence.

Après avoir atteint les alvéoles pulmonaires, les plus petites particules atmosphériques ou leurs composants solubles peuvent entrer dans la circulation générale, traverser la barrière hémato-encéphalique et induire dans les tissus cérébraux un stress oxydant et une réaction inflammatoire susceptibles de participer à divers processus pathologiques.

Sur ces bases mécanistiques, des études épidémiologiques sont menées pour examiner la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les accidents vasculaires cérébraux (AVC), des maladies neurodégénératives et des troubles du neurodéveloppement. La littérature relative aux AVC a déjà fait l'objet de quatre articles de synthèse dont les conclusions sont assez peu éclairantes pour l'équipe chinoise à l'origine de ce nouveau travail de méta-analyse, qui note une sous-représentation des études provenant de pays fortement pollués. Leur publication comble par ailleurs le manque d'article de synthèse dans le champ des maladies neurodégénératives et s'ajoute à une première méta-analyse des effets de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur le risque de troubles du spectre de l'autisme (TSA).

ÉTUDES INCLUSES

Deux bases de données (PubMed et CNKI [*China National Knowledge Infrastructure*]) ont été interrogées à la recherche d'études originales publiées jusqu'en juin 2018 (en anglais ou en chinois) rapportant l'impact de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur le risque d'AVC, de TSA ou de maladie neurodégénérative. Sur près de 1 500 articles identifiés, 80 études répondant aux critères d'inclusion ont finalement été conservées, dont 27 études de cohortes (affichant une durée de suivi allant jusqu'à 21 ans), 26 de type cas-croisé, 16 séries chronologiques, huit études transversales et trois de type cas-témoins.

Les AVC avaient fait l'objet de 56 études. Six concernaient les TSA, 9 le trouble cognitif léger et 9 autres rapportaient des associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'une ou plusieurs des pathologies suivantes : la maladie de Parkinson, la démence et la maladie d'Alzheimer.

La majorité des investigations provenait d'Amérique du Nord ou d'Europe, mais la sélection comportait également des études réalisées dans des régions du globe où le niveau des $PM_{2,5}$ dépasse habituellement 25 µg/m³ (concentration massique moyenne des 24 h) selon l'Organisation mondiale

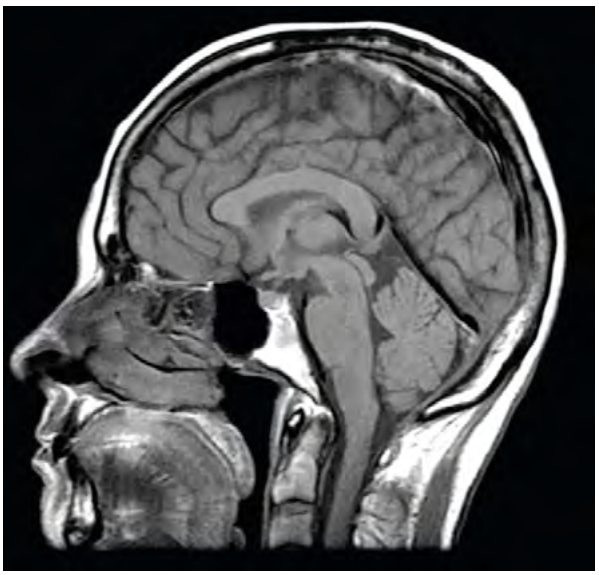
ANALYSE D'ARTICLE

de la santé (OMS). Elle incluait ainsi 12 études menées en Chine (dont deux à Hong Kong), cinq à Taïwan, et une pour chacun des pays suivants : Inde, Russie, Chili, Mexique, Ghana et Afrique du Sud.

La qualité méthodologique a été jugée bonne dans l'ensemble, avec un score moyen de 8,13 sur une échelle d'évaluation à 10 points. Seules 9 études ont obtenu un score inférieur ou égal à 5 ; leur exclusion n'a pas modifié de façon notable les résultats des méta-analyses, qui sont exprimés sous forme d'*odds ratio* (OR) pour une augmentation d'une unité standardisée (10 µg/m³) de la concentration des $PM_{2,5}$.

ESTIMATIONS PRODUITES

L'exposition augmente le risque de survenue d'un AVC (OR [données d'incidence]) = 1,02 [IC_{95} : 1,01-1,02]), de décès par AVC (OR [données de mortalité] = 1,14 [1,11-1,17]), de TSA (OR = 1,68 [1,20-2,34]), de maladie de Parkinson (OR = 1,34 [1,04-1,73]) et de démence (OR = 1,16 [1,07-1,26]). L'estimation concernant la maladie d'Alzheimer, produite à partir des associations rapportées par trois études seulement, est assortie d'un très large intervalle de confiance (OR = 3,26 [0,84-12,74]). L'exposition n'apparaît pas influencer le risque de trouble cognitif léger (OR = 0,98 [0,96-1,01]).



Les données relatives aux AVC étaient suffisamment nombreuses pour des méta-analyses stratifiées selon la durée de l'exposition aux $PM_{2,5}$, d'une part, et selon son intensité, d'autre part. Au titre de la durée, les études de cohortes, considérées fournir des résultats représentatifs des effets à long terme de l'exposition, ont été séparées des études suivant d'autres schémas, considérées comme des études à court terme. Au titre de l'intensité, deux groupes ont été constitués sur la base de la cartographie de l'OMS : l'un, rassemblant les études provenant de pays faiblement à modérément pollués (concentration moyenne des $PM_{2,5}$ < 25 µg/m³), l'autre, les études intéressant des populations vivant dans des pays très pollués ($PM_{2,5}$ ≥ 25 µg/m³).

L'exposition à court terme est associée à une augmentation du risque de survenue d'un AVC (OR = 1,01 [1,01-1,02]) et de décès par AVC (OR = 1,02 [1,01-1,04]). Les estimations correspondantes pour l'exposition à long terme sont plus fortes : OR respectivement égaux à 1,14 (1,08-1,21) et 1,15 [1,07-1,24]). L'effet d'une augmentation de 10 µg/m³ du niveau des $PM_{2,5}$ sur l'incidence de l'AVC est plus prononcé dans les pays très pollués (OR = 1,02 [1,01-1,04]) qu'ailleurs (OR = 1,01 [1-1,02]). Les données de mortalité en provenance des pays en proie à une forte pollution étaient trop limitées pour une comparaison sur cet événement sanitaire.

L'ensemble dessine une relation dose-réponse cohérente, mais elle ne repose que sur la concentration massique des particules dont la composition peut grandement varier d'une localisation à l'autre, leur conférant une toxicité plus ou moins importante. Ce paramètre pourrait être l'une des sources d'hétérogénéité entre les études, avec l'âge moyen de la population incluse, unique facteur explicatif ressortant de la méta-régression (pertinent pour la variabilité des effets de l'exposition sur l'incidence des AVC ainsi que les risques de démence et de maladie d'Alzheimer) qui n'identifie pas d'influence notable du type d'étude, de la taille de la population et de la concentration moyenne des $PM_{2,5}$.

Publication analysée : Fu P[1], Guo X, Cheung FMH, Yung KKL. The association between $PM_{2.5}$ exposure and neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* **2019 ; 655 : 1240-8. doi : 10.1016/j.scitotenv.2018.11.218**

[1] Department of Biology, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, Chine.

PERCEPTION DE LA POLLUTION DE L'AIR ET INQUIÉTUDE POUR LA SANTÉ : DÉCRYPTAGE D'UNE RELATION COMPLEXE À KANSAS CITY

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Les données de quatre années d'enquête dans la population de Kansas City (Missouri, États-Unis) ont été utilisées pour explorer la relation entre la perception de la pollution atmosphérique et l'inquiétude soulevée pour la santé, et rechercher leurs déterminants. Les résultats de ce travail incitent à faire évoluer les campagnes de sensibilisation et le système d'alerte vers plus de « sur-mesure ».

Chaque année, en novembre et décembre, un échantillon aléatoire de foyers de la zone métropolitaine de Kansas City (qui en compte environ 670 000) est sollicité pour une enquête du *Mid-America Regional Council* (MARC), l'organisation régionale de surveillance de la qualité de l'air. Le MARC est notamment chargé des alertes à l'ozone qui peuvent être émises d'avril à octobre (période de mesure des concentrations atmosphériques) sur différents supports (télévision, radio, journaux, Internet et réseaux sociaux, panneaux de signalisation routière à messages variables). Les données de quatre années (2009 à 2012) ont été réunies pour cette investigation de la relation entre l'exposition à la pollution, sa perception et l'inquiétude qu'elle génère pour la santé. Sur cette période, le taux de participation avait été de 15 % et 3 315 personnes avaient répondu à l'enquête. Environ 13 % des observations étaient incomplètes pour les besoins de l'investigation, ce qui a ramené l'échantillon disponible à 2 869 répondants. Sa structure démographique était proche de celle de la population totale de l'aire urbaine de Kansas City : 54,2 % de femmes (*versus* 52,1 %), 16,5 % de personnes âgées d'au moins 65 ans (*versus* 15,5%) et 76,9 % de blancs (*versus* 75,7 %).



Deux questions permettaient d'évaluer, l'une la perception de la pollution (« *Pensez-vous que la pollution de l'air dans votre agglomération s'est nettement aggravée, plutôt aggravée, n'a pas changé, s'est un peu améliorée ou bien améliorée ?* »), l'autre le souci de santé (« *Dans quelle mesure l'impact sur la santé d'une mauvaise qualité de l'air vous préoccupe-t-il ? Beaucoup, un peu, pas, ou ne sait pas [NSP]* »). Les réponses sur la perception ont été classées en trois catégories :

aggravation (33 % des répondants), stabilité (54 %) et amélioration (13 %). Pour les deux polluants – l'ozone et les $PM_{2,5}$ – dont les concentrations modélisées (au niveau du secteur de recensement) ont été utilisées pour estimer l'exposition des participants, la situation avait en réalité empiré : le nombre de jours de dépassement des normes de qualité de l'air ambiant (*National Ambient Air Quality Standards*) était passé de 11 en 2009 à 50 en 2012 pour l'ozone, et de 141 à 205 jours pour les $PM_{2,5}$.

L'inquiétude pour la santé était forte pour 32 % des participants, faible pour 41 % et inexistante pour 27 %, la modalité de réponse NSP (n = 253) étant écartée.

PERCEPTION ET INQUIÉTUDE : PAS DE CORRÉLATION SPATIALE

Les données ont été agrégées au niveau du code postal (175 *zip codes* dans l'aire de l'étude) et leurs répartitions spatiales ont été comparées. Contrairement à l'attendu, elles ne se recouvrent pas. Au cœur de l'agglomération, l'inquiétude pour la santé est relativement forte alors que les résidents perçoivent plutôt une amélioration de la qualité de l'air. En zone périurbaine, les répondants sont plus nombreux à estimer que la pollution s'aggrave, mais moins nombreux à s'en inquiéter.

Une telle configuration opposant quartiers centraux et périphériques se dessine également pour l'exposition aux deux polluants : les niveaux de concentration des $PM_{2,5}$ sont plus élevés au cœur de l'agglomération (où les sources d'émissions de particules comme le trafic automobile et les activités industrielles prédominent), tandis que la pollution à l'ozone est plus importante en zone périurbaine (où précurseurs d'origine anthropique [comme les oxydes d'azote] et mixte [composés organiques volatiles anthropiques et biogéniques] coexistent).

La connaissance de cette pollution, évaluée par la question : « *Vous souvenez-vous d'alertes à l'ozone au cours de l'été passé ?* » (réponse positive pour trois quarts des participants) n'apparaît pas discriminante, car elle est associée à la fois à la perception d'une aggravation de la pollution (*odds ratio* [OR] = 1,42 [IC_{95} : 1,19-1,68]) et à l'inquiétude pour la santé (OR = 1,64 [1,42-1,90]), ni le nombre d'alertes (multiplié par six entre 2009 et 2012), ni la source de l'information (la télévision dans 63 % des cas) ne modifiant notablement les estimations. D'autres facteurs pourraient expliquer que les résidents des zones périphériques s'inquiètent moins des effets de la pollution que ceux des quartiers centraux, bien qu'ils soient plus exposés à l'ozone et plus nombreux à estimer que la qualité de l'air s'est dégradée dans leur agglomération. Leur environnement plus aéré, vert, « propre » et tranquille que le centre très urbanisé et peuplé, est sans doute également perçu comme plus « sain » et moins pollué.

Les données de l'enquête ne permettaient pas d'examiner l'influence des caractéristiques de l'environnement résidentiel sur la perception de la pollution et l'inquiétude pour la santé. En revanche, l'effet de plusieurs variables individuelles et au niveau du code postal a pu être estimé. Les premières étaient le sexe, l'âge (trois catégories : < 35 ans, 35 à 64 ans et ≥ 65 ans), la « race » (blanche, noire, autre), la présence au sein du foyer d'un enfant ou d'une personne souffrant d'un problème respiratoire, et le sentiment d'efficacité personnelle, évalué par la question : « *Pensez-vous que vous pouvez faire quelque chose pour améliorer la qualité locale de l'air ?* ». Les covariables sociales à l'échelon du quartier étaient le pourcentage de la population vivant sous le seuil de pauvreté et un indice de ségrégation raciale.

ÉCLAIRAGE FOURNI

Trois caractéristiques individuelles sont associées à la perception de la pollution : le sexe féminin (aggravation plus souvent perçue par les femmes : OR = 1,37 [1,18-1,58]), le fait de vivre avec une personne ayant des difficultés respiratoires (OR = 1,76 [1,50-2,06]), et l'âge (association inverse).

Les trois mêmes caractéristiques influencent le niveau d'inquiétude pour la santé, l'association avec l'âge étant alors positive. Ainsi, par rapport au groupe des moins de 35 ans, celui des 65 ans et plus se montre plus préoccupé (OR = 1,42 [1,08-1,86]) pour une moindre perception de l'aggravation (OR = 0,59 [0,45-0,78]). Deux autres variables, sans influence sur la perception, sont positivement associées à l'inquiétude : le sentiment d'efficacité personnelle et la pauvreté du quartier.

Ces résultats indiquent les limites du système d'information actuel. Pour améliorer son efficacité, les auteurs préconisent une communication plus pédagogique (incluant les moyens de se protéger soi-même) et des messages adaptés aux franges les plus vulnérables de la population.

Publication analysée : Reames TG[1], Bravo MA. People, place and pollution: Investigating relationships between air quality perceptions, health concerns, exposure, and individual- and area-level characteristics. *Environ Int* 2019 ; 122 : 244-55.

doi : 10.1016/j.envint.2018.11.013

[1] University of Michigan, School for Environment and Sustainability, Ann Arbor, États-Unis.

ANALYSE D'ARTICLE

QUALITÉ ET TEMPÉRATURE DE L'AIR EXTÉRIEUR : EFFETS MODIFICATEURS RÉCIPROQUES SUR LA RELATION À LA MORTALITÉ

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Reposant sur une vaste base de données européenne et une modélisation pointue, ce travail montre que la chaleur accroît l'impact de la pollution atmosphérique sur la mortalité générale ou de cause cardiovasculaire. Dans l'autre sens, la pollution augmente le risque de décès lié à l'exposition au froid ou au chaud.

Une vaste littérature documente les impacts sanitaires de la pollution atmosphérique, et ceux de l'exposition à la chaleur ou au froid sont de mieux en mieux connus. Dans le contexte du changement climatique, la question de leurs effets combinés se pose.

Les conditions météorologiques influencent les émissions de polluants, la chimie atmosphérique (formation d'ozone notamment), le transport et le transfert des polluants, ainsi que les comportements d'exposition (ouverture de fenêtres, sorties à l'extérieur, etc.). En retour, la pollution de l'air peut affecter la capacité de l'organisme à supporter un stress thermique, en particulier sur le plan cardiovasculaire où le champ de la toxicité de l'un recouvre celui des réponses physiologiques à l'autre (rythme cardiaque, pression artérielle, agrégation plaquettaire, viscosité sanguine).

La température de l'air est habituellement prise en compte en tant que facteur de confusion pour l'analyse de la relation pollution-mortalité à court terme. Les études (focalisées sur la pollution particulaire [PM] ou à l'ozone [O_3]) ayant examiné ses effets modificateurs potentiels rapportent des résultats contradictoires : une interaction significative n'est observée que dans la moitié des cas, et si c'est le plus souvent la chaleur qui renforce l'impact de la pollution, certaines études identifient plutôt un effet aggravant du froid. L'apport de cette littérature est limité pour deux raisons : la spécificité des résultats à un lieu donné (généralement une ville ou plusieurs villes d'un même pays) et l'approche rudimentaire de la relation température-mortalité (présumée linéaire et à temporalité simple).

L'influence de la pollution sur cette relation n'a été que rarement examinée. Cinq analyses de séries temporelles (dans des villes de Chine, Australie, États-Unis, Allemagne et Portugal) et une étude cas-témoins néerlandaise (à Rotterdam) indiquent un effet des concentrations de PM_{10} ou d'O_3 sur la mortalité liée à la chaleur ou au froid.

ANALYSE D'ARTICLE

INVESTIGATION CROISÉE ÉTENDUE AUX PUF

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre membres de l'*Ultrafine Particles and Health Study Group* (UF&HEALTH) qui se sont efforcés de rassembler suffisamment de données pour atteindre la puissance statistique nécessaire à la détection d'un effet de l'exposition à court terme aux particules ultrafines (PUF) sur la mortalité. Si le potentiel toxique de ces particules de taille nanométrique est supposé élevé (importante réactivité de surface, pénétration jusqu'aux alvéoles pulmonaires et possibilité de translocation), l'exploration de leurs effets sanitaires se heurte à l'absence de données d'exposition, la concentration atmosphérique des PUF n'étant pas surveillée en routine. Seules cinq études rapportant une faible association positive entre l'exposition aux PUF et la mortalité avaient été publiées avant celle-ci et aucune information relative à l'effet modificateur potentiel de la température n'était disponible. *A fortiori*, l'influence de l'exposition aux PUF sur la relation température-mortalité n'avait jamais été étudiée.

L'exposition a été approchée par la concentration en nombre de particules (CNP) dans les huit aires urbaines composant la zone de l'étude : Athènes (Grèce), Barcelone (Espagne), Copenhague (Danemark), Helsinki (Finlande), Rome (Italie), Stockholm (Suède) et – pour l'Allemagne – la ville d'Augsburg ainsi que la région métropolitaine Rhin-Ruhr (trois villes adjacentes : Essen, Mülheim et Oberhausen). Les données disponibles (CNP journalières sur une période d'observation allant de trois ans à Athènes [2008-2010] à 10 ans ou plus à Helsinki, Copenhague, Rome [2001-2010] et Augsburg [1999-2009]) représentaient l'exposition de fond partout sauf à Rome où le capteur était placé en bord de route. Les instruments de mesure utilisés à Athènes, Copenhague et Helsinki avaient permis de dénombrer les PUF proprement dites (diamètre aérodynamique ≤ 100 nm) ; dans les autres lieux la donnée disponible était la CNP dans la plage ≤ 3 000 nm, considérée comme un bon indicateur des PUF qui représentent une petite fraction de la masse des particules en suspension mais dominent les concentrations en nombre.

Les concentrations journalières des $PM_{2,5}$, des PM_{10} et de l'O_3 (moyenne des mesures de toutes les stations des réseaux de surveillance de la qualité de l'air locaux) ont également été rassemblées, ainsi que la température moyenne journalière et les comptes de décès de causes non accidentelles et plus spécifiquement cardiovasculaires (39,3 % de la totalité des décès [*n* = 742 526]).

Dans un premier temps, les auteurs ont effectué des analyses de régression propres à chaque lieu avec des modèles de Poisson additifs dans lesquels les composantes « tendance à long terme », « tendance saisonnière » et « variations accidentelles » (jour de la semaine, épidémie de grippe, périodes de vacances et de fêtes) de la série chronologique sont présumées indépendantes. Ils ont établi, d'une part, l'effet de la température sur la relation pollution-mortalité (une température basse étant définie par une valeur inférieure au 25e percentile et une température élevée par une valeur supérieure au 75e percentile), d'autre part, l'effet de la pollution sur la relation température-mortalité (le niveau de la pollution étant classé faible ou élevé au seuil de la valeur médiane des concentrations pour chaque polluant). Les caractéristiques particulières de la relation température-mortalité ont été prises en compte et un délai de réponse allant jusqu'à 21 jours a été considéré (lag 0-21). Sur la base d'une précédente analyse de la relation pollution-mortalité dans cette base de données, l'impact de l'exposition aux $PM_{2,5}$, PM_{10} et O_3 a été examiné avec un jour de décalage (lag 1) et celui des PUF à lag 6. La robustesse des modèles a été testée en faisant varier les délais de réponse acceptés, ainsi que les seuils de températures froide et chaude. Une méta-analyse des estimations dans les huit agglomérations a finalement été réalisée (modèle à effets aléatoires).

GRANDES TENDANCES DÉGAGÉES

L'impact de la pollution sur la mortalité est généralement plus fort par temps chaud. Pour la CNP par exemple, une hausse de 10 000 particules/cm³ est associée à une augmentation de 2,51 % de la mortalité cardiovasculaire (IC_{95} : 0,39-4,67 %) quand les températures sont élevées, alors qu'elle n'entraîne pas de surmortalité par temps froid (-0,18 % [-0,97 à 0,62]) ni aux températures intermédiaires (25-75e percentiles : - 0,81 % [-1,92 à 0,32]). Une augmentation de 10 µg/m³ du niveau des $PM_{2,5}$ retentit sur la mortalité générale dès les températures intermédiaires (+ 0,84 % [0,05-1,63]), mais l'effet estimé par temps chaud est nettement plus important (+ 2,36 % [0,11-4,65]).

Réciproquement, les effets de l'exposition au chaud ou au froid sur la mortalité sont généralement plus marqués lorsque les niveaux de PM et d'O_3 sont élevés. Considérant les extrêmes de température, la chaleur (99e *versus* 90e percentile) est associée à une augmentation de 19,02 % de la mortalité

cardiovasculaire (-13,24 à 46,68 %) quand la CNP dépasse la valeur médiane, contre 3,75 % (0,29-7,33) pour un moindre niveau de pollution. Les estimations correspondantes pour l'exposition au froid intense (1e *versus* 10e percentile) sont une augmentation de 16,23 % (3,80-30,14) de la mortalité cardiovasculaire, contre 2 % (0,16-3,88) pour une CNP inférieure à la médiane. Des tendances comparables sont observées avec les autres polluants.

L'étude des interactions entre l'exposition à la pollution atmosphérique et à des températures inhabituelles pourrait être poursuivie avec d'autres indicateurs sanitaires que la mortalité, comme les hospitalisations ou les passages aux urgences.

Publication analysée : Chen K[1], Wolf K, Breitner S, *et al*. Two-way effect modifications of air pollution and air temperature on total natural and cardiovascular mortality in eight European urban areas. *Environ Int* 2018 ; 116 : 186-96.

doi : 10.1016/j.envint.2018.04.021

[1] Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München-German Research Center for Environmental Health, Neuherberg, Allemagne.

ANALYSE D'ARTICLE

BIOAÉROSOLS DE COMPOSTAGE INDUSTRIEL : QUELS RISQUES POUR LA SANTÉ ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Conduite dans la perspective d'une évaluation des risques de l'exposition aux bioaérosols de compostage pour les employés des installations et les populations riveraines, cette revue de la littérature récente s'avère décevante. En l'état actuel des connaissances, la toxicité respiratoire de ces bioaérosols n'est pas établie.

Affiliés à des institutions gouvernementales britanniques (*Public Health England* [PHE], *National Institute for Health Research*), les auteurs de cet article avaient déjà réalisé une revue des études sur l'exposition aux bioaérosols générés par les plates-formes industrielles de compostage de déchets organiques et ses effets sanitaires. À l'issue de cette analyse de la littérature publiée depuis les années 1980 jusqu'en juillet 2014, quelques preuves d'un impact des émissions sur la santé respiratoire des travailleurs et des populations alentour étaient réunies, mais les données étaient bien trop limitées pour une évaluation quantitative des risques. Le nombre d'installations n'a cessé d'augmenter depuis (l'Angleterre en comptait 327 en 2017, dont environ 70 % pratiquant le compostage en andains à ciel ouvert), et PHE a reçu 12 plaintes de voisinage nécessitant investigations entre août 2017 et août 2018, contre une en 2009-2010.

Si le compostage est salué en tant que mode de gestion et de valorisation des déchets, il soulève également des craintes pour la santé. Le bioaérosol inévitablement dégagé par les manipulations (chargement et déchargement des déchets, broyage, retournement et malaxage des matières en décomposition et criblage du compost) peut théoriquement parcourir de longues distances. Les installations se multipliant et l'expansion urbaine effaçant les limites entre villes et campagnes, une population grandissante sera amenée à y être exposée. Les autorités de réglementation des activités industrielles et de protection de la santé publique devant être éclairées sur son impact sanitaire, les auteurs ont recherché dans la littérature récente des données renforçant le niveau de preuve d'effets néfastes des émissions. En préambule, ils font remarquer que cette recherche a été orientée par un postulat de départ négatif, alors que l'inverse peut s'envisager : selon l'hypothèse hygiéniste, l'exposition en bas âge à des composants microbiens oriente favorablement la maturation du système immunitaire vers la lutte anti-infectieuse, réduisant le risque de maladie allergique et d'asthme.



SÉLECTION DES ÉTUDES

Comme la précédente, cette nouvelle revue systématique de la littérature a été réalisée conformément aux recommandations des groupes MOOSE (*Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies*) et PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Elle a débuté par une recherche dans les bases de données Medline et Embase, focalisée sur les articles publiés en langue anglaise entre le 1er janvier 2014 et le 15 juin 2018 dans des revues à comité de lecture ou par des institutions reconnues, complétée par une recherche manuelle dans les listes bibliographiques. Au total 817 articles ont été identifiés et 23 études rapportant l'exposition à des bioaérosols de compostage (mesures sur site ou autour du site) et/ou des effets sanitaires en lien avec les émissions (dans des populations de travailleurs ou riveraines des installations) ont été finalement conservées. Les informations provenaient majoritairement du Canada, d'Allemagne, de France et d'Angleterre, mais aussi d'autres pays non représentés dans la première revue, en Europe (Irlande, Hongrie, Suisse, Norvège) et hors Europe (Inde et Chine).

ANALYSE CRITIQUE

La sélection incluait 18 études d'exposition dont 13 sur site exclusivement, quatre étendues à l'environnement proche du site, et une seule focalisée sur cet environnement (autour d'une installation de compostage de déchets verts du sud de la France). Différentes stratégies d'échantillonnage et méthodes d'analyse avaient été employées et les bioaérosols étaient diversement caractérisés. Les auteurs relèvent des durées d'échantillonnage généralement courtes (dépassant 24 h dans deux études seulement), qui, associées au manque de données météorologiques, ne permettent pas de savoir comment la concentration et la composition du bioaérosol évoluent dans le temps et l'espace. Par ailleurs, sans connaissance du niveau de fond de la pollution atmosphérique de nature biologique sur le lieu d'implantation de l'installation, la contribution des activités émissives ne peut être précisément estimée. Les auteurs notent néanmoins un progrès par rapport à leur première revue de la littérature (44 % des nouvelles études fournissent des informations sur la pollution microbiologique de fond *versus* 32 % des anciennes), ainsi qu'une avancée des méthodes de caractérisation du bioaérosol qui intègrent l'analyse métagénomique, même si les méthodes traditionnelles (et peu performantes) basées sur la culture des micro-organismes et l'identification morphologique en microscopie prédominent encore (70 % des études). Les résultats restent toutefois peu comparables, aucun paramètre n'étant constamment rapporté. Les plus fréquents sont les concentrations de bactéries totales (11 études), de champignons totaux (huit études) et d'actinobactéries (huit études également). Quatre études rapportent des concentrations d'endotoxines, et huit des mesures de poussière inhalable ou de matière particulaire en suspension, généralement assorties [sept études] d'une analyse granulométrique, rarement suffisante [deux études] pour déterminer précisément la fraction d'origine microbienne.

Deux études d'exposition en milieu de travail fournissaient également des données relatives à la fonction respiratoire des employés (groupe exposé au bioaérosol *versus* groupe témoin de personnel administratif), qui avait été explorée par spirométrie suivant un protocole quasi expérimental (examen avant la prise du poste et à la sortie du travail). La population exposée était la même (47 employés de 10 plates-formes de compostage en Norvège dont la moitié à ciel ouvert et l'autre en réacteur fermé), l'exploration fonctionnelle respiratoire étant complétée par le recueil de données cliniques dans la première étude (toux, irritation des voies aériennes supérieures, du nez et des yeux), et par des analyses biologiques dans la seconde (marqueurs inflammatoires et immunologiques). Quatre articles relatifs à une même cohorte professionnelle (31 installations en Allemagne) rapportaient des résultats sur des paramètres cliniques et biologiques du même ordre dans une population exposée allant de 116 à 190 sujets. Les données relatives à la santé des populations riveraines se résumaient à celles d'une étude de type écologique ayant examiné la corrélation entre la distance résidentielle à une installation (148 sites en Angleterre) et les admissions hospitalières pour motif respiratoire entre 2008 et 2010.

Cette littérature marque quelques progrès dans l'évaluation sanitaire, qui ne repose plus uniquement sur l'administration de questionnaires. Elle reste toutefois de faible qualité :

petite taille des populations incluses, contrôle insuffisant des facteurs de confusion potentiels, etc. Estimant l'apport de ces 23 nouvelles études trop mince pour modifier leurs précédentes conclusions, les auteurs formulent sept recommandations de recherche afin d'améliorer franchement l'état des connaissances.

Publication analysée : Robertson S[1], Douglas P, Jarvis D, Marczylo E. Bioaerosol exposure from composting facilities and health outcomes in workers and in the community: a systematic review update. *Int J Hyg Environ Health* 2019 ; 222(3) : 364-86.

doi : 10.1016/j.ijheh.2019.02.006

[1] Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Public Health England, Didcot, Oxfordshire, Royaume-Uni.

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE, BRUIT DU TRAFIC ET RISQUE DE DÉMENCE : NOUVELLES ÉTUDES À LONDRES ET UMEÅ

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

Deux études longitudinales, l'une dans la région du Grand Londres (sud de l'Angleterre) et l'autre dans la ville d'Umeå (nord de la Suède) répondent au besoin d'explorer le lien entre la pollution générée par le trafic routier et le risque de démence en tenant compte de la co-exposition au bruit. Elles s'accordent à désigner la pollution atmosphérique comme l'acteur principal.

L'intérêt porté à la pollution liée au trafic en tant que facteur de risque possible de démence est alimenté par la publication d'un nombre croissant de travaux épidémiologiques indiquant qu'elle accélère le déclin cognitif lié à l'âge, soutenu par des études chez l'animal éclairant son potentiel neurotoxique, et motivé par le souhait d'identifier des facteurs environnementaux sur lesquels agir pour alléger le fardeau des maladies neurodégénératives.

Dans ce contexte, des études suffisamment robustes sont requises pour établir en divers lieux l'association entre l'exposition à long terme à la pollution et l'incidence de la démence, en particulier de ses deux formes les plus fréquentes que sont la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire. Le trafic motorisé étant également bruyant, et l'exposition chronique au bruit pouvant affecter la fonction cognitive et la santé cardiovasculaire, les effets des deux types d'émissions sont à prendre en compte ; ce qui a été fait dans l'étude britannique comme dans l'étude suédoise qui inclut des cas plus soigneusement définis, mais une population nettement moins nombreuse.

COHORTE DU GRAND LONDRES

L'étude s'appuie sur les données de 75 cabinets de médecins généralistes (dont 15 situés dans le secteur central de Londres [*Inner London*] et 60 en périphérie [*Outer London*]) contribuant à alimenter le *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD, base de données médicales nationale [environ 7 % de la population] mise à disposition des chercheurs pour les études observationnelles).

Au 1er janvier 2005, la patientèle de ces cabinets incluait 130 978 sujets âgés de 50 à 79 ans sans diagnostic de démence ni institutionnalisés dont les données ont pu être croisées avec succès aux autres sources d'informations utilisées pour assigner un niveau d'exposition résidentielle aux émissions du trafic, un indicateur du statut socio-économique (indice de privation multiple [IMD] à l'échelon du quartier de résidence), et corriger la sous-déclaration des cas de démence (recherche dans le registre des causes de décès). Au terme du suivi d'une durée moyenne de 6,9 ans (arrêté au plus tard le 31 décembre 2013), 2 181 cas étaient enregistrés, dont 848 diagnostics de maladie d'Alzheimer et 634 de démence vasculaire (code non spécifique pour 34,3 % des cas).

Les expositions suivantes ont été considérées : dioxyde d'azote (NO_2), particules fines ($PM_{2,5}$), ozone (O_3), proximité d'une route majeure, bruit du trafic en période nocturne (23 h à 7 h). Le point de repère était le centroïde du code postal (en général partagé par une quinzaine de foyers) et l'année de référence était 2004, les estimations pour les années successives (2005 à 2010) étant fortement corrélées. Les outils utilisés étaient des modèles de dispersion atmosphérique à haute résolution (grille de 20 m x 20 m) pour les concentrations annuelles moyennes des trois polluants atmosphériques, et le modèle TRANEX (*Traffic Noise Exposure*) pour le niveau de pression acoustique moyen la nuit (L_{night}). L'intensité du trafic motorisé « lourd » (incluant véhicules utilitaires légers, camions, bus et autocars) définissait une route majeure.

ASSOCIATION POLLUTION-DÉMENCE

Pour chaque exposition, l'effet d'une augmentation d'un intervalle interquartile (IIQ) de son niveau a été estimé dans un modèle ajusté sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le tabagisme, le décile d'IMD et quatre comorbidités individuellement prédictrices du risque de démence (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, diabète). Cette analyse principale a été complétée par différentes analyses exploratoires et de sensibilité.

Elle met en évidence un effet de l'exposition au NO_2 (*hazard ratio* [HR] = 1,16 [IC_{95} : 1,05-1,27]) et aux $PM_{2,5}$ (HR = 1,06 [1,02-1,12]). Ces associations sont robustes à l'ajustement supplémentaire sur le niveau du bruit dans un modèle excluant les comorbidités : HR égal à 1,15 (1,04-1,28) pour le NO_2 et à 1,06 (1,01-1,13) pour les $PM_{2,5}$. L'estimation de l'effet du bruit dans l'analyse principale (HR = 1,02 [1-1,05]) est légèrement dégradée dans le modèle multipolluant (HR = 1,01 [0,98-1,03]). L'analyse catégorielle conforte l'association pollution-démence en indiquant une relation dose-réponse particulièrement marquée pour le NO_2 : HR = 1,40 (1,12-1,74) dans le dernier quintile d'exposition (concentration moyenne annuelle > 41,5 µg/m³) par rapport au premier (< 31,9 µg/m³).

L'association avec le NO_2 persiste quand la population est restreinte aux sujets inscrits depuis plus de 10 ans dans le même cabinet, pour lesquels le niveau d'exposition en 2004 peut être plus certainement considéré comme reflétant l'exposition à long terme (HR = 1,13 [1,01-1,26]), ou quand les patients avec comorbidité à la base sont exclus (HR = 1,21 [1,08-1,34]). Une analyse par sous-type de démence indique une relation plus forte avec le risque de maladie d'Alzheimer qu'avec celui de démence vasculaire.

L'exposition à l'O_3 apparaît négativement associée au risque de démence dans cette étude (HR = 0,85 [0,76-0,94]), les auteurs attribuant principalement ce résultat à la corrélation inverse entre les niveaux d'O_3 et ceux des deux autres polluants (r = -0,99 [NO_2] et -0,96 [$PM_{2,5}$]) qui sont en revanche fortement corrélés entre eux (r = 0,98).

ÉTUDE SUÉDOISE

La population de cette étude est celle du projet Betula explorant le vieillissement cognitif dans une cohorte d'habitants d'Umeå construite en plusieurs étapes. Les 1 000 premiers participants ont été inclus entre 1988 et 1990 (échantillon S1) et réévalués une première fois cinq ans après (entre 1993 et 1995). À ce moment (T2), deux échantillons supplémentaires de structure identique ont été constitués : S2 (995 participants réévalués une seule fois cinq ans plus tard [T3 entre 1998 et 2000]) et S3 (963 participants engagés dans un suivi prolongé à intervalle de cinq ans, comme les sujets du groupe S1 parvenus à T6). Chaque évaluation a comporté un examen clinique et une batterie de tests cognitifs au terme desquels les cas évoquant une démence (critères d'orientation précis) étaient adressés à un spécialiste. Le diagnostic était posé au vu du dossier médical complet et d'examens complémentaires conformément au DSM-IV (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

Les auteurs ont précédemment publié [1] une analyse longitudinale de la relation entre l'exposition résidentielle aux oxydes d'azote (NO_x, marqueur des émissions du trafic) et l'incidence des démences d'Alzheimer et vasculaires entre T2 et T5 (2008-2010) dans une population amputée des sujets de moins de 55 ans à l'inclusion, ainsi que des participants dont l'adresse ne pouvait être précisément géocodée. Pour cette nouvelle analyse tenant compte de l'exposition au bruit, ils ont repris la même population à l'exclusion de 11 sujets diagnostiqués déments juste après T5, laissant un échantillon final de 1 721 participants (985 hommes et 736 femmes, âge moyen 68,5 ans [± 9,4] au départ) dont 302 avaient développé une démence (191 cas de maladie d'Alzheimer et 111 de démence vasculaire).

L'exposition aux NO_x et au bruit du trafic a été estimée en référence à l'adresse à T2. Les deux modèles utilisés avaient

été spécifiquement développés pour la municipalité d'Umeå. Le modèle de type *land-use regression* pour les NO_x avait été construit sur la base d'une campagne de mesures de leur concentration atmosphérique en 36 sites (2009-2010) et sa valeur prédictive était de 76 %. Les participants ont été répartis en quatre groupes correspondant aux quartiles de la concentration moyenne annuelle : < 9 µg/m³, 9 à 17 µg/m³, 17 à 26 µg/m³ et ≥ 26 µg/m³. Le modèle prédictif du bruit du trafic routier était fondé sur une carte topographique de la municipalité et les estimations du trafic dans chaque rue. Son pas de grille était de 5 m pour le centre ville et de 10 m pour les quartiers plus périphériques. Deux groupes ont été constitués au seuil de 55 dB L_{Aeq} (pression acoustique moyenne sur 24 h) en référence aux recommandations de l'Agence suédoise de protection de l'environnement.

L'exposition à un bruit ≥ 55 dB n'apparaît pas augmenter le risque de démence, qu'elle soit considérée isolément (HR = 1,10 [0,69-1,74], ajustement sur l'âge uniquement) ou en combinaison à l'exposition aux NO_x (HR = 0,97 [0,58-1,60] dans un modèle bipolluant ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, le rapport taille-hanches et le génotype ApoE4). Dans ce même modèle, l'exposition aux NO_x est associée au risque de démence, les estimations pour les troisième (HR = 1,47 [1,03-2,12]) et dernier (HR = 1,38 [0,96-1,99]) quartiles étant comparables à celles précédemment rapportées, sans ajustement sur le niveau du bruit (HR = 1,48 [1,03-2,11] puis 1,43 [0,99-2,05]).

Considérant la faiblesse du groupe exposé à un bruit du trafic égalant ou excédant 55 dB (102 sujets dont seulement 24 au niveau ≥ 60 dB), les auteurs appellent des études de confirmation dans des environnements plus bruyants.

COMMENTAIRES

Les articles de Clémence Baudin *et al.*, Iain M. Carey *et al.*, et John Andersson *et al.*, ont en commun de rapporter les résultats d'études épidémiologiques sérieuses, publiées de surcroît dans de bons journaux scientifiques. Dans ce contexte, il n'est pas nécessaire de revenir sur la qualité des travaux, mais, en considérant ces trois articles, de s'interroger sur les difficultés d'interprétation correspondant à des sujets en proximité, sur les traitements linéaires de systèmes complexes qui ne peuvent s'appuyer aujourd'hui que sur des méthodes statistiques validées antérieurement et adaptées à la qualité des données issues de différentes formes analytiques. C'est donc l'objet des commentaires présentés ci-après.

Le premier article traite de la corrélation entre le bruit des aéronefs et l'altération de la santé psychosociale et les deux autres de la corrélation entre le bruit, la pollution atmosphérique et la démence (sans que le bruit ne soit l'objet d'une attention très soutenue dans le premier des deux). De mémoire, il existe déjà de nombreux travaux qui relient l'effet néfaste mono-factoriel du bruit sur le sommeil, l'énervement, les maladies cardio-vasculaires, les performances cognitives, le retard scolaire, etc. Pour ce qui concerne les effets de la pollution atmosphérique, les études sont encore plus nombreuses. Dans le cadre du travail, des réglementations en hygiène et sécurité existent ; de même, au moins pour l'aviation, des normes d'émission acoustique de plus en plus contraignantes se mettent en place. Cependant, dès que l'on parle de multi-expositions (et c'est bien ce qui constitue les fondements des systèmes étudiés par ces trois groupes d'auteurs), il est toujours très difficile d'être en capacité de sortir des corrélations totalement crédibles pour atteindre quelque chose qui pourrait représenter une causalité ou de faire émerger un chemin pour l'atteindre.

En effet, soit le nombre de sujets est trop faible, soit les mesures sont insuffisamment précises, etc. ; alors les méthodes de traitement mathématiques ne peuvent généralement faire sortir que des informations « classiques » (ce qui n'est déjà pas si mal, compte tenu des différentes difficultés présentées dans ces trois articles). Or, quand existent des effets couplés (formes de complexité) avec des comportements non linéaires, récursifs, les méthodes statistiques qui ont déjà fait leurs preuves peuvent apparaître comme insuffisantes pour éviter/traiter tous les facteurs de confusion et faire émerger des voies de compréhension robustes entre causes complexes et conséquences tout aussi complexes, mais tangibles – il y a des effets… Les méta-analyses dans ce cadre ne peuvent probablement pas apporter toute la pertinence souhaitée !

Alors que faire ? Tout d'abord, on doit continuer à informer, même si ces travaux sont longs et fortement consommateurs de temps, de sérieux et d'énergie… Mais, ce n'est pas parce que l'on trouve des effets

en corrélation avec... que l'on apporte des preuves convaincantes d'une causalité linéaire susceptible de forcer ensuite des évolutions en termes de réglementations (parce qu'elles doivent être compréhensibles par et convaincantes pour les décideurs). Alors, ne faut-il pas envisager d'introduire des modèles (linéaires ou non-linéaires) dans les approches statistiques, de « jouer » avec les toxicologues (certes avec la difficulté du passage de l'animal à l'homme), bref, d'ajouter au moins provisoirement des informations dans les traitements numériques pour réduire le nombre de variables à traiter numériquement. C'est certes difficile à mettre en œuvre, mais autrement, on risque d'accumuler pendant longtemps des études délicates et longues dont le devenir est de remplir, par accumulation, des bibliothèques scientifiques, avec une possible perte de l'idée heureuse d'utilité publique des travaux épidémiologiques ?

« *Il n'existe pas de problèmes, il n'y a que des gens qui créent des difficultés. Il n'existe pas de faits, mais uniquement des saboteurs qui se dissimulent derrière le dos large des affirmations de faits* » [1].

Jean-Claude André

1. Sloterdijk P. *Après nous le déluge*. Paris : Payot Essais Ed, 2018.

Publications analysées :

Carey IM[1], Anderson HR, Atkinson RW, *et al*. Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England. *BMJ Open* 2018 ; 8 : e022404. doi : 10.1136/bmjopen-2018-022404

Andersson J[2], Oudin A, Sundström A, Forsberg B, Adolfsson R, Nordin M. Road traffic noise, air pollution, and risk of dementia–results from the Betula project. *Environ Res* 2018 ; 166 : 334-9. doi : 10.1016/j.envres.2018.06.008

[1] Population Health Research Institute, St George›s University of London, Londres, Royaume-Uni.

[2] Department of psychlogy, Umeå University, Umeå, Suède.

VOITURES ÉLECTRIQUES ET SANTÉ : ÉTAT DES CONNAISSANCES

Gaëlle Guillossou

Service des Études Médicales d'EDF – Pôle Santé Sécurité.

Mots Clés : Transports, Automobiles, Pollution de l'air, Bruit, Santé.

Le secteur des transports est fortement dépendant des énergies fossiles. Il est également responsable de près de 30 % des émissions de gaz à effet de serre en France métropolitaine. Il constitue, notamment en milieu urbain, une source notable de pollution atmosphérique (l'un des principaux émetteurs d'oxydes d'azote et de particules) et de pollution sonore, dont les impacts sanitaires sont reconnus. Une rupture est donc indispensable et la mobilité électrique peut alors apparaître comme une solution efficace, un changement radical de stratégie.
Mais peut-on réellement parler de mobilité propre ? Sans impacts pour la santé ? Est-ce une exception française liée à un mix énergétique spécifique et favorable? Beaucoup d'idées reçues circulent. L'année 2019 a été riche en publications diverses sur ce sujet. Cet article tente de proposer un état des lieux des connaissances environnementales et sanitaires disponibles.

Véhicules électriques : mais de quoi parle-t-on ?

Les véhicules électriques se répartissent en 3 familles :

1. **Les 100 % électriques** : voiture entièrement électrique, ne disposant que d'un seul et unique moteur électrique. Trouve son intérêt pour des trajets quotidiens. Autonomie limitée pour la majorité des modèles, souvent à peine supérieure à 150 km dans des conditions d'utilisation réelles. Temps de recharge variable (en moyenne 8 h pour une charge complète sur une prise de courant traditionnelle). Usage interurbain, trajets type domicile-travail.
2. **Les hybrides classiques** : disposent de 2 moteurs, un moteur électrique et un moteur thermique (essence ou diesel), utilisés selon les besoins.

En fonction du niveau d'hybridation de ces 2 moteurs, on parle de :

- **Micro-hybride** : voiture conventionnelle propulsée par un moteur thermique équipé d'une fonction Stop-Start. Le moteur thermique est coupé automatiquement lors des arrêts et il est relancé automatiquement dès que le conducteur redémarre.
- **Mild hybrid**, ou « hybride douce » : Véhicule équipé d'un petit moteur électrique (20 à 40 chevaux) permettant d'ajouter de la puissance au moteur thermique. Sauf à l'arrêt, le moteur thermique tourne en permanence. Le moteur électrique permet de rouler en mode 100 % électrique, mais pendant une très courte période (aux alentours de 5 km).
- **Full hybrides**, ou « hybrides fortes » : la voiture peut être entraînée par chaque moteur séparément ou par les deux moteurs ensemble. Le pourcentage d'utilisation du moteur électrique dépend de la capacité de la batterie, dont la charge est effectuée, en roulant, par le moteur thermique et par l'énergie cinétique récupérée.

3. **Les hybrides rechargeables, ou Plug-in hybrid Electric Vehicle (PHEV)** : véhicule hybride qui peut se recharger sur le réseau électrique, ce qui permet de l'utiliser en mode tout électrique pour les petits trajets (ex : jusqu'à 60 km par jour sans utiliser d'essence, en rechargeant les batteries la nuit). Le moteur thermique est mis en route lorsque les batteries sont épuisées ou au-delà d'une certaine vitesse, allouant jusqu'à 600 km d'autonomie au total. La voiture hybride rechargeable fonctionne comme une hybride classique, à ceci près qu'elle peut être rechargée directement et rapidement (2h) via une simple prise électrique. L'autonomie en mode électrique est ainsi augmentée.

Un véhicule « propre » et respectueux de l'environnement ?

Le cas des batteries

Principe : La batterie du véhicule électrique transforme une énergie chimique en énergie électrique lors de l'alimentation électrique du véhicule et inverse le processus pour sa recharge.

Il existe différents types de batteries, faisant appel à divers éléments chimiques (Cadmium, Nickel, Lithium, cobalt, graphène…), leur conférant des propriétés et performances spécifiques : légèreté, stockage d'énergie important, stabilité de la charge, temps de charge réduit, pollution réduite ; mais entraînant également des inconvénients notables : inflammabilité, toxicité élevée, coût, augmentation de température nécessitant un système de refroidissement efficace, recyclage difficile, extraction non éthique, raréfaction des ressources… Du fait de la forte pollution qu'il entraîne, le Cadmium n'est plus utilisé aujourd'hui.

Les voitures récentes sont majoritairement équipées de batteries Lithium-Ion offrant une meilleure densité énergétique, mais associées à une importante énergie massique et à une forte inflammabilité. Ainsi, malgré les évolutions indéniables des dernières années, les batteries restent encombrantes, et leur poids est loin d'être négligeable (250 kg en moyenne).

Par ailleurs certains auteurs, tel l'écologue Richard Heinberg prévoient que les terres rares et le lithium pourraient venir à manquer si les motorisations électriques et hybrides se généralisent [1]. L'extraction du cobalt, utilisé pour la fabrication des cathodes dans les cellules des accumulateurs lithium-ion (chaque batterie nécessiterait entre 5 et 15 kg de cobalt), n'est pas sans poser de graves problèmes éthiques : les conditions d'extraction portent atteinte aux droits humains (notamment le travail des enfants « creuseurs ») et génèrent des risques environnementaux en contradiction avec une analyse du cycle de vie (ACV) des véhicules électriques vertueuse. La RDC (République démocratique du Congo) produit environ 60 % du cobalt mondial et possèderait 50% des réserves de ce métal

[2]. Quant à la Chine, elle assure quasiment l'intégralité de sa transformation. Produire des batteries éthiques est une nécessité, et les constructeurs se tournent vers des pays producteurs plus respectueux (Roumanie par exemple). En France, plusieurs gisements de lithium de qualité ont été découverts dans la plaine du Rhin. Le volume détecté permettrait d'envisager la production annuelle de près de 1 500 tonnes de lithium, représentant 10 % des besoins annuels d'approvisionnement estimés pour la France dans les prochaines années.

La recherche évolue très rapidement et de nouveaux types de batteries, s'affranchissant du lithium et du cobalt, sont à l'étude. C'est notamment le cas des batteries à hydrogène embarqué dans un réservoir très haute pression (700 bars) alimentant une pile à combustible, et des batteries sodium-Ion, qui semblent plus puissantes, permettant des charges plus rapides. Le sodium est par ailleurs abondant et son extraction moins coûteuse.

L'autre point sensible des batteries est bien sûr leur autonomie. En utilisation réelle, elle dépasse rarement 150 km [3]. Le CGDD (Commissariat général au développement durable) indiquait en juillet 2017 que : «les consommations des véhicules électriques varient fortement en fonction des saisons (utilisation de la climatisation l'été et du chauffage l'hiver qui, en l'absence de moteur thermique, crée une surconsommation importante) et des changements d'altitude » [4]. Cette autonomie limitée, la disponibilité des points de charge et la durée de rechargement constituent, en plus du prix d'achat, des freins indéniables au développement des VE, notamment en zones rurales, montagneuses.

Le coût de la batterie (en exploitation, mais aussi ACV) est un autre paramètre freinant encore aujourd'hui l'essor des VE. Il dépend de la capacité énergétique en kilowattheure (kWh) de la batterie, qui va conditionner l'autonomie du VE, mais aussi de la puissance du moteur qu'elle alimente[1]. Une analyse de BloombergNEF [5] indique qu'en 2015, aux USA, le prix de la batterie d'une voiture électrique représentait plus de la moitié du coût de production du véhicule (57 %). Il est en 2020 de l'ordre de 25 %. Le développement du marché du véhicule électrique a fait chuter le tarif du kilowattheure (capacité énergétique des batteries). Il est passé en 2018 sous les 160 €, ce qui reste encore considérable puisque par exemple, pour une ZOE Renault équipée d'une batterie de 52 kW/h, ce coût de la batterie seule s'élève à 8 100 euros. À cela il faut rajouter le fait que la batterie doit être remplacée au bout de 8 ans environ (ou 160 000 kilomètres, associés à une perte de puissance de plus de 60 %, donc une impossibilité de déplacer le véhicule) pour un usage standard, mais au bout de 2 ans pour un usage intensif, type taxi ou VTC. Le prix du marché à la location, une autre solution proposée par certains constructeurs est quant à lui proche de 100 €/mois.

Cependant, globalement, les voitures tout électriques sont moins onéreuses en entretien et en énergie que leurs homologues thermiques.

La fin de vie des batteries est un paramètre sensible. L'UE a établi la directive 2006/66/EC qui impose des objectifs concernant leur recyclage. Pour les batteries lithium-ion, il est fixé à 50 % de leur poids moyen [6]. Les filières de recyclage sont encore peu développées et concernent essentiellement le recyclage des métaux, qui présente un intérêt économique certain. L'Europe par ex, dispose de faibles ressources en métaux précieux et doit importer, d'où une forte dépendance que le recyclage pourrait légèrement atténuer.

Par ailleurs, ces méthodes de recyclage ne sont pas sans conséquences pour l'environnement puisqu'elles font appels à différents processus et substances, dont certaines peuvent être classées CMR

1 Pour vaincre, sur 100 km, les résistances que l'air et le sol opposent à sa progression, une voiture « standard » actuelle nécessite une énergie d'environ 15 kWh.

(ex : N-Méthyl-2-pyrrolidone), et génèrent des fumées, poussières, boues et autres rejets solides. Ces méthodes présentent également des risques pour les travailleurs de ces filières : le lithium au contact de l'air peut s'enflammer et est explosif, forte exposition à différents polluants et poussières dont les compositions et donc les effets sont mal connus. Certains constructeurs font donc le choix du recyclage, qui s'avère par ailleurs très coûteux. D'autres choisissent de leur donner une seconde vie en les utilisant pour du stockage stationnaire d'électricité.

Depuis quelques années, les ACV comparées des voitures électriques (VE) et thermiques (VT) se multiplient. Les conclusions sont parfois contradictoires mais les méthodologies déployées ne sont pas toujours comparables. Les ACV sont en effet des procédures normalisées permettant de réaliser un bilan environnemental multicritère (la santé peut éventuellement être intégrée, de même que l'économie circulaire) et multi étapes d'un système (produit, service, entreprise ou procédé) sur l'ensemble de son cycle de vie (du berceau à la tombe). Déployées pour les moyens de transports, elles doivent permettre une comparaison objective des impacts environnementaux et sanitaires liés à l'usage des mobilités thermiques et électriques. Cependant concernant ces derniers, les méthodologies engagées doivent affronter de nombreuses incertitudes (choix technologiques notamment sur les batteries, usages, évolution du mix énergétique etc…) pouvant en partie expliquer les conclusions contradictoires entre études constatées.

En France, l'ADEME a rendu en 2016 un avis sur le sujet qui conforte l'intuition selon laquelle le mode de production d'électricité impacte fortement le bilan environnemental du VE [7] : en raison du pourcentage élevé d'énergie nucléaire (et renouvelable), le VE français est ainsi plus indépendant des ressources fossiles, contribue moins à la création d'ozone photochimique et ne participe pas à l'émission directe de polluants atmosphériques (oxydes d'azote, Composés Organiques Volatils, métaux, particules, émis par les gaz d'échappement des VT). Il affiche également une réduction d'environ 65% des émissions de gaz à effet de serre, par rapport à un véhicule thermique. Ce qui n'est pas le cas en Allemagne par exemple, où le VE affiche une contribution au changement climatique aussi élevée que celle d'un véhicule Diesel (parc charbon très présent) [8].

Fin 2017, une étude réalisée conjointement par la Fondation pour la nature et l'homme et European Climate Fondation, et à laquelle l'ADEME a participé [9] confirme que les atouts environnementaux du VE sont bien intrinsèquement liés à la mise en œuvre de la transition énergétique, donc à la sortie des énergies fossiles. L'étude souligne également que la réduction des impacts liés à l'étape de fabrication est une condition de la soutenabilité de la filière et que cela doit passer par la mise en place d'une économie circulaire, de la conception des batteries (écoconception et développement de nouvelles chimies) au recyclage, en passant par l'optimisation des usages des véhicules (« *vehicle-to-grid* », véhicules partagés) et la réutilisation des batteries en seconde vie, 40% de l'empreinte environnementale (climat et écosystème) étant liés à la fabrication des batteries.

Enfin, en 2018, l'Agence Européenne de l'Environnement (AEE) publiait le rapport « *Electric vehicles from life cycle and circular economy perspectives* » [10], portant notamment sur les impacts environnementaux des VE (comparés aux véhicules conventionnels thermiques, VT) à travers le changement climatique et les impacts sanitaires et écosystémiques. L'agence y indique que, globalement, en Europe, selon les hypothèses prises, le cycle de vie des VE génère moins de gaz à effet de serre (GES) que les VT, mais que, bien évidemment, ce bénéfice est intrinsèquement lié au mix énergétique. Ainsi, pour les pays tels que la Pologne et l'Allemagne, encore fortement dépendants d'une énergie carbonée (charbon), la balance s'inverse totalement, le VE devenant un plus fort contributeur aux émissions de GES. L'Allemagne entame d'ailleurs une réflexion sur l'abandon du charbon au profit des énergies renouvelables.

Tout récemment, en novembre 2019, la société de conseil Arcadis a annoncé les résultats de son étude (seul le résumé est disponible à ce jour) portant sur l'impact environnemental des trottinettes électriques en libre usage, dans un contexte parisien [11]. Ce travail indique que cet outil de micro-mobilité, flexible et populaire, présente un bilan carbone équivalent à celui d'une voiture transportant trois passagers. Plus de la moitié des émissions de CO_2 (ou équivalent) calculées provient des matériaux de fabrication et plus d'un tiers de l'exploitation (moyens déployés pour la récupération des trottinettes sur l'espace public, leur recharge et leur maintenance). Par contre, les émissions de GES dues à la consommation électrique des batteries sont marginales. Cette enquête plaide pour un encadrement renforcé de ce mode de locomotion et une optimisation de ses conditions d'exploitation (dont un allongement de leur durée de vie).

Et la santé ?

L'importance du mix énergétique

L'exception française

En France, le mix énergétique dessiné par la Programmation Pluriannuelle de l'Energie est composé essentiellement de moyens renouvelables et nucléaires. Selon une étude de RTE (Réseau de Transport d'Electricité), avec le concours d'AVERE (Association nationale pour le développement de la mobilité électrique), le réseau de transport de l'électricité peut absorber un important développement de la mobilité électrique [12]. Le pilotage de la recharge des véhicules électriques offre la possibilité de moduler fortement la courbe de consommation nationale et de l'adapter à la production d'énergies renouvelables, tout en respectant les besoins de mobilité des utilisateurs. Le parc de production peut ainsi être optimisé, conduisant à moins solliciter les moyens fossiles carbonés, et donc à réduire les émissions polluantes. Les bénéfices sanitaires sont donc indéniables : moins d'émissions polluantes à l'échappement via la mobilité électrique, et moins d'émissions polluantes liées aux Grandes Installations de Combustion (GIC). La spécificité française est enviable car cette situation favorable à l'implantation de la mobilité électrique n'est pas partagée partout en Europe, encore moins en Asie.

Pour l'avenir, les économistes garantissent la forte cohérence entre l'évolution du mix énergétique français et le développement des transports électrique. À l'horizon 2035, la consommation d'énergie liée au développement de la mobilité électrique devrait avoisiner les 50 TWh, soit 10 % de la consommation électrique française. L'impact du VE ne devrait donc pas mettre en péril la sécurité d'approvisionnement du territoire.

La situation en Chine

La pollution atmosphérique en Chine est responsable chaque année de plus d'un million de décès anticipés et impacte fortement le rendement des récoltes agricoles (pollution oxydante à l'ozone qui affecte la croissance et la physiologie des végétaux). Elle ampute l'économie du pays à hauteur de 33 milliards d'euros/an. Pour lutter contre le smog qui frappe les grandes métropoles très peuplées, le gouvernement a mis en place une politique extrêmement favorable à la mobilité électrique. Or, si l'impact sanitaire au cœur des villes est indéniablement réduit du fait d'une diminution évidente des émissions à l'échappement des véhicules, ce n'est pas le cas dans le reste du pays : bien que le gouvernement mise sur les énergies renouvelables, le mix énergétique chinois est encore trop carboné, dépendant de moyens de production au charbon (à plus de 70 %) extrêmement sollicités du fait d'une demande énergétique en pleine croissance. Le charbon regorge dans les sous-sols de tout le pays, lui assurant une autonomie énergétique et un usage intensif pour encore de nombreuses années. Les GIC

sont installées à travers tout le pays mais majoritairement dans la moitié Est, là où les populations, urbaines et rurales sont également les plus nombreuses. Les habitudes de recharge des utilisateurs de VE, privilégiant les recharges rapides aux heures de pointe, sollicitent principalement ces centrales à charbon, au détriment des énergies renouvelables, qui serait inversement sollicitées davantage si les recharges des VE se faisaient plus lentement, plutôt en heures creuses, sur le lieu de travail. La pollution de l'air augmente donc du fait de cette sur sollicitation des GIC, exposant les populations, non seulement riveraines de ces sites, mais également distantes, du fait du transport de la pollution sur de longues distances. Bien difficile alors de dresser un bilan sanitaire. Ji *et al*. [13] ont étudié l'impact environnemental et sanitaire des transports électriques et thermiques dans 34 villes chinoises. Ils indiquent que les facteurs d'émissions (particules $PM_{2.5}$) des véhicules thermiques conventionnels sont plus faibles que ceux de véhicules électriques comparables, du fait de cette dépendance aux GIC. Cependant, la fraction inhalée est, logiquement, plus élevée pour les Véhicules thermiques que pour les VE, les émissions de combustion à l'échappement se faisant au plus près des populations. Enfin, l'impact sanitaire (par passager et par Km parcouru) dû aux particules $PM_{2.5}$ primaires, est plus important pour les véhicules thermiques diesel, puis par ordre décroissant, pour les VE, les véhicules thermiques essence, les vélos électriques. L'impact sanitaire des particules $PM_{2.5}$ secondaires est difficile à évaluer mais semble au moins aussi important que celui des particules PM primaires [13].

L'Inde, dont la croissance démographique est supérieure à celle de la Chine et qui connaît également des niveaux de pollution atmosphériques sans précédent, met en place des politiques encourageant la mobilité électrique, mais est également dépendante du charbon et du pétrole à plus de 70%. Elle se trouve donc exactement dans la même configuration que la Chine. Là encore, établir objectivement le bénéfice sanitaire global du VE comparativement aux véhicules thermiques s'avère ardu, mais les émissions de particules $PM_{2.5}$ semblent plus élevées de 10 %, par Km parcouru pour les véhicules électriques [13].

Une pollution particulaire « mécanique » qui persiste

Résider à proximité d'axes de circulation à fort trafic est associé à une augmentation de la mortalité et d'effets néfastes cardiovasculaires, à l'exacerbation des maladies respiratoires, chez l'adulte, ainsi qu'à une altération du développement pulmonaire et de la cognition chez les enfants [14-16].

Si les émissions polluantes, à l'échappement des véhicules, sont bien étudiées, les émissions dites diffuses, mécaniques, le sont nettement moins. Ainsi, en Ile de France, et à Paris plus spécifiquement, les particules PM_{10} issues de l'abrasion des systèmes de freinage représentent près de 60 % des PM_{10} émises hors échappement, comprenant également l'usure des pneus, l'abrasion des routes, la remise en suspension des particules déjà déposées et présentes dans l'environnement du véhicule [17, 18]. Cette constatation est cohérente avec ce qui est observé dans les principales villes internationales ayant fait l'objet de mesures : les particules hors échappement, liées à l'abrasion, représentent parfois près de 50 % des PM_{10} totales émises par le trafic automobile (dont 30 % des PM_{10} liées à la remise en suspension) [19-21].

Selon différentes sources, l'usure des plaquettes de frein dégagerait jusqu'à 40 mg de particules par Km parcouru, contre 5 mg/km à l'émission d'un moteur Diesel et 4,5 mg/km à l'émission d'un moteur essence, respectant tous deux la norme Euro 6 [22, 23]. L'Institut de sciences appliquées de Lyon estime quant à lui qu'en France, l'usure des 20 000 tonnes de garnitures de freins consommées annuellement libère dans l'atmosphère 9 000 tonnes de particules [24].

Les systèmes de freinages sont a priori identiques que le véhicule soit électrique ou thermique. Ils sont constitués de fonte, carbone ou céramique, acier, Kevlar, fibres de verre, cuivre, bronze. L'amiante est

interdite depuis 1997 et remplacée par le cuivre. La plupart des chercheurs rapportent ainsi que le fer, le cuivre, le zinc, l'antimoine et le plomb sont les métaux les plus abondants présents dans le matériau des garnitures de frein, le plomb ayant toutefois été remplacé dans les systèmes modernes. Le fer est le métal le plus abondant (jusqu'à 60 %), sa teneur variant selon le type de revêtement.

Certains travaux indiquent que la composition chimique des débris d'usure des freins, émis sous forme de paillettes, copeaux, fibres, diffère considérablement de la composition chimique du matériau d'origine constituant le système de freinage [25, 26].

Selon cette constitution, leur usure pourrait libérer à l'atmosphère différents composés plus ou moins toxiques : fer austénitique, ferrite, fibres de carbone, carbon black, carbone élémentaire, fibres minérales, fibres céramiques, vermiculite, zinc, arsenic, chrome, cuivre, plomb, béryllium, antimoine, manganèse, phénanthrène et autres hydrocarbures aromatiques, etc. [27-29].

Les études de simulation routière et de modélisation indiquent des facteurs d'émission en particules PM_{10}, de 2,0 à 8,8 mg par véhicule-kilomètre (mg/vkm) pour l'usure des freins, et de 3,5 à 9,0 mg par véhicule-kilomètre (mg/vkm) pour l'usure des pneus [30].

Au niveau français, les travaux des projets CAREPAF (Caractérisation des Émissions de Particules de Frein) et CAPTATUS (Caractérisation physico-chimiques des particules émises hors échappement par les véhicules routiers), du programme CORTEA de l'ADEME, permettront de mieux caractériser ces émissions [31].

Les particules issues du freinage, du fait de leur composition très hétérogène, sont un mélange complexe, de nature, morphologie et de granulométrie variables. Selon les travaux du Joint Research Center de l'Union Européenne, 80 % des particules de frein émises seraient des particules PM_{10} (diamètre moyen de 6 µm) [30]. Cependant, d'autres travaux indiquent que les particules de freinage et de frottement se situent majoritairement dans le mode fin (1 à 2 µm), voire, ultrafin (50-100 nm) au moment des freinages les plus importants/puissants (autoroute> route> urbain) [32, 33]. Or, d'un point de vue strictement sanitaire, ces particules fines et ultrafines sont susceptibles de pénétrer profondément dans le système respiratoire et d'y entraîner divers effets du fait de leur composition, voire, de traverser les barrières biologiques (hémato-encéphalique, respiratoire, placentaire…) pour être distribuées dans tout l'organisme, atteindre le système nerveux central, le fœtus…

Très peu d'étude s'intéressent encore au lien potentiel entre particules d'abrasion (freins, pneus, route) et effets néfastes sur la santé humaine. Ainsi, dans son rapport (expertise collective) de janvier 2019 portant sur les « Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie » [34], l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), indique n'avoir recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues des freins, et la santé respiratoire, la santé cardiovasculaire, la mortalité toutes causes, les hospitalisations toutes causes et la santé neurologique.

Une seule étude, [35], s'est intéressée à la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues des freins et la santé périnatale. Les auteurs indiquent des associations positives significatives entre la pré-éclampsie et les niveaux d'exposition aux particules PM_{10} durant toute la grossesse (aucune association observée pour la fraction $PM_{2.5}$) attribuées à l'usure des freins (source riche en fer, cuivre et antimoine), mais incluant également des poussières de route dans une moindre mesure. Cette étude présentant des risques de biais liés à l'estimation de l'exposition (un seul site de mesure, en ville, pour toutes les grossesses suivies, pas de modélisation au domicile etc.), l'ANSES conclue à une indication « faible » d'effets à long terme des particules issues de l'usure des freins sur la santé périnatale.

Plus récemment, le 9 janvier 2020, une équipe de chercheurs de l'université de Cambridge, Royaume-Uni, a publié ses travaux portant sur la comparaison de la toxicité pour la santé humaine (cultures cellulaires d'épithélium pulmonaire) des particules PM_{10} et $PM_{2.5}$ émises par l'abrasion des plaquettes de frein et de celles émises à l'échappement des véhicules diesel. Ils confirment une composition chimique différente des particules issues de ces deux sources, mais révèlent cependant de semblables effets toxiques, principalement dus à la présence de métaux, favorisant une réponse inflammatoire et une diminution de la fonction des macrophages, sentinelles du système immunitaire, chargées de phagocyter les agents pathogènes pénétrant dans l'organisme [36]. Ces résultats, très intéressants, devront être confirmés par d'autres travaux.

Le projet ToxBrake (Évaluation de la Toxicité des Particules issues des dispositifs de Freinage par friction) supporté par l'ADEME, et qui a démarré en 2019 porte justement sur cette question [37].

La nature des émissions liées à l'usure des freins, des pneus, du revêtement routier, sont supposées identiques pour les véhicules thermiques, hybrides et électriques. Du point de vue quantitatif cependant, certains travaux mentionnent que le poids du véhicule est probablement l'un des facteurs affectant l'usure des pneus et du revêtement routier, et que plus un véhicule est lourd, plus il sera émetteur de particules hors échappement [38, 39].

Les travaux de Simons *et al.* [39] mettent ainsi en évidence qu'une augmentation de poids de 280 kg entraînera une augmentation des émissions de particules PM_{10} de 1,1 mg par véhicule-kilomètre (mg/vkm) pour les pneus, 1,1 mg/vkm pour l'usure des freins et 1,4 mg/vkm pour l'usure de la route. Pour les particules $PM_{2,5}$, ces valeurs sont de 0,8 mg/vkm, 0,5 mg/vkm et 0,7 mg/vkm pour l'usure des pneus, des freins et de la route, respectivement.

Bauer *et al*. [40] ont montré un surpoids des voitures électriques de 24 % par rapport aux véhicules thermiques équivalents, attribué au poids des batteries (notamment sur les plus anciennes générations de véhicules électriques et pour les hybrides). Ce surpoids, essentiellement des véhicules hybrides (car équipés de la double motorisation thermique et électrique) pourrait amener une plus grosse consommation de pneus et une abrasion plus conséquente des revêtements routiers, générant ainsi de plus amples émissions de particules PM_{10} et $PM_{2.5}$ « hors échappement » que leurs homologues thermiques [41].

Mais, par ailleurs, si les véhicules thermiques utilisent le freinage mécanique, les 100 % électriques utilisent le freinage régénératif (ou récupératif) permettant de convertir l'énergie cinétique en énergie électrique rechargeant les batteries. Les disques et plaquettes sont donc moins sollicités et donc préservés. Conséquemment, leur usure réduite limite les émissions listées ci-dessus.

Difficile alors d'avoir un avis bien arrêté sur les bénéfices ou inconvénients des VE dans ce domaine des émissions diffuses.

Pour autant, les avantages sanitaires concernant l'absence d'émissions à l'échappement des VE 100 % électriques, au plus près des populations, restent quant à eux indéniables. En effet, concernant le dioxyde d'azote, émis principalement par le secteur des transports, la Cour de Justice Européenne a estimé que « *la France a dépassé de manière systématique et persistante la valeur limite annuelle pour le dioxyde d'azote depuis le 1er janvier 2010* » et l'a ainsi condamnée pour « *manquement aux obligations issues de la directive qualité de l'air* » de 2008. Bien que la procédure judiciaire soit longue, les textes prévoient une sanction d'au moins 11 millions d'euros et des astreintes journalières d'au moins 240 000€ jusqu'à ce que les normes de qualité de l'air soient respectées.

Les transports 100 % électriques n'émettant pas de dioxyde d'azote à l'émission, ils présentent dans ce contexte un intérêt notable. Cet avis serait à nuancer pour les véhicules hybrides qui semblent

cumuler les inconvénients des 2 motorisations : ils continuent d'émettre une pollution à l'échappement, et leur surpoids accroît les émissions mécaniques liées à l'abrasion des pneus et revêtements routiers.

Par ailleurs, les émissions hors échappement sont très rarement prises en compte dans les évaluations de la filière transports (économiques, environnementales, ACV etc.). Elles ne sont pas non plus réglementées, contrairement aux émissions à l'échappement. La future Norme EURO7, qui devrait entrer en vigueur à l'horizon 2025, pourrait cependant les prendre en compte.

À noter que le secteur automobile développe des dispositifs de filtration des particules liées à l'érosion des plaquettes et disques de frein [42].

Un gain en termes d'émissions sonores ?

Le trafic routier est la principale cause de pollution sonore.

Les études spécifiques des émissions sonores des véhicules électriques indiquent qu'à des vitesses inférieures à 30 km/h (équivalent à un milieu urbain très dense), la nuisance sonore est nulle. Pour des vitesses allant de 40 à 50 km/h, la nuisance sonore, due au frottement routier, correspond à la moitié de celle d'un véhicule thermique classique équivalent. Au-delà, le bruit du frottement devient prépondérant [4].

Mais avec un effet négatif sur l'accidentologie routière ?

En milieu urbain, ce très faible niveau sonore pourrait être facteur d'accidents en réduisant le niveau de signalisation des véhicules électriques.

Cet impact est difficile à évaluer en France, mais aux USA, la NHTSA (National Highway Traffic Safety Administration, équivalent de « Sécurité routière » aux États-Unis), estime des taux d'incidence d'accidents avec piétons et cyclistes plus élevés pour les véhicules électriques (hybrides) que pour les véhicules conventionnels.

Les VE sont ainsi deux fois plus susceptibles d'être impliqués dans un accident de piéton durant des manœuvres telles que le ralentissement ou l'arrêt, la marche arrière, ou l'entrée/sortie d'un espace de stationnement, qui se font à des vitesses très faibles, où la différence entre les niveaux sonores produits par les hybrides et les véhicules thermiques est la plus grande [43, 44].

En Europe, depuis 2019, des bruiteurs, développés notamment dans le cadre du Projet européen eVADER (Electric Vehicle Alert for Detection and Emergency Response) sont donc obligatoires [45].

Les champs électriques et magnétiques :

Les connaissances et les mesures des champs dans les voitures (électriques ou conventionnelles) sont encore parcellaires.

Dans les basses fréquences (0 Hz < f ≤ quelques kHz), l'ANSES indique des mesures de l'exposition généralement inférieures à 2 µT dans les véhicules automobiles, indépendamment de la nature de la motorisation, thermique, électrique ou hybride [46].

Les nouvelles voitures hybrides produiraient des champs magnétiques d'intensité légèrement plus élevée que les autres types de voitures (diesel, essence, électrique). Ces niveaux sont comparables à ceux rencontrés en environnement résidentiel.

Cependant ce travail de caractérisation des champs électromagnétiques basses fréquences dans les véhicules est relativement récent et il n'existe pas encore de convergence des approches méthodologiques pour évaluer les expositions.

Le sujet pourrait néanmoins réapparaitre dans les media avec la charge inductive des véhicules électriques, dont les fréquences sont plus élevés (pour l'instant, discussions au niveau normatif).

Quelle que soit la fréquence, quand les expositions respectent les valeurs imposées par la réglementation (Directive 2013/1074/UE et recommandation 1999/535/CE), aucun effet direct sur la santé n'est attendu. Cependant, des questions pourraient se poser vis-à-vis des porteurs d'implants médicaux.

Conclusion

La question de la mobilité, de son évolution vers des solutions hybrides ou électriques, concerne de multiples domaines, dont la santé n'est pas des moindres.

Les implications politiques et géopolitiques, sociales, technologiques sont multiples, imbriquées, parfois, contradictoires et très évolutives.

Strictement parlant, le véhicule électrique n'est pas exempt de pollution atmosphérique. Il n'en demeure pas moins que sur le plan des émissions directes, de la nature physico chimique de la fraction inhalée par les populations urbaines, de l'exposition de ces populations, et donc du point de vue de l'impact sanitaire (effectif de personnes impactées), le véhicule 100% électrique présente des avantages indéniables et quantifiables face aux transports thermiques.

Références

[1] Heinberg R. Electric Cars to the Rescue? *MuseLetter #313,* June 2018.

[2] Banza Lubaba Nkulu C, Casas L, Haufroid V. Sustainability of artisanal mining of cobalt in DR Congo. *Nat Sustain* 2018 ; 1 : 495–504.

[3] Institut d'Aménagement et d'Urbanisme de la Région Ile de France. *Véhicules électriques : en route vers une diffusion massive ?* 2016: Paris.

[4] Commissariat Général au Développement Durable, *Analyse coûts bénéfices des véhicules électriques : Les voitures.* THEMA, 2017.

[5] Bullard N. *Electric Car Price Tag Shrinks Along With Battery Cost.* 2019 [cited 2020 01/03/2020]; Available from: https://about.bnef.com/blog/bullard-electric-car-price-tag-shrinks-along-battery-cost/.

[6] Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, *DIRECTIVE 2006/66/CE du 6 septembre 2006 relative aux piles et accumulateurs ainsi qu'aux déchets de piles et d'accumulateurs et abrogeant la directive 91/157/CEE*. 2006, Journal officiel de l'Union européenne.

[7] ADEME, *Les potentiels du véhicule électrique.* Les avis de l'ADEME, 2016.

[8] Zimmermann B, *et al*. Prospective time-resolved LCA of fully electric supercap vehicles in Germany. *Integr Environ Assess Manag* 2015 ; 11 : 425-34.

[9] Fondation pour la Nature et l'Homme et European Climate Foundation. *Quelle contribution du véhicule électrique à la transition écologique en France ? Enjeux environnementaux et perspectives d'intégration des écosystèmes Mobilité et Energie.* 2017 : 112.

[10] European Environment Agency, ed. *Electric vehicles from life cycle and circular economy perspectives.*, ed. Transport and Environment Reporting Mechanism report. 2018, European Union: Copenhague.

[11] Boff, N. *Extrait de l'étude portant sur l'impact environnemental des trottinettes électriques. Étude de cas dans le contexte parisien.* 2019, ARCADIS: Paris.

[12] RTE and AVERE. *Enjeux du développement de l'électromobilité pour le système électrique. Principaux résultats.* 2019, La Défense: Réseau de Transport d'Electricité.

[13] Ji S, *et al*. Electric Vehicles in China: Emissions and Health Impacts. *Environ Sci Technol* 2012 ; 46 : 2018-2024.

[14] HEI Panel on the Health Effects of Traffic-Related Air Pollution. *Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects.* 2010, Health Effects Institute: Boston.

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

[16] Freire C, Ramos R, Puertas R, *et al.* Association of traffic-related air pollution with cognitive development in children. J Epidemiol Commun Health 2010 ; 64 : 223-8.

[17] AIRPARIF. *Étude de la qualité de l'air.* Cité des sciences et de l'industrie. 2019 : Paris.

[18] AIRPARIF. *Inventaire régional des émissions en Ile de France - Année de référence 2012 - éléments synthétiques.* 2016: Paris, p. 32.

[19] Harrison R, Jones AM, Gietl J, Yin J, Green DC. Estimation of the contributions of brake dust, tire wear, and resuspension to nonexhaust traffic particles derived from atmospheric measurements. Environ Sci Technol 2012 ; 46 : 6523-9.

[20] Amato, F, Cassee FR, Denier van der Gon HA, *et al*. *Urban air quality: the challenge of traffic non-exhaust emissions. J Hazard Mater* 2014 ; 275 : 31-6.

[21] Denby B, Sundvora I., Johansson C, *et al*. A coupled road dust and surface moisture model to predict non-exhaust road traffic induced particle emissions (NORTRIP). Part 1: Road dust loading and suspension modelling. *Atmospheric Environment* 2013 ; 77 : 283-300.

[22] Les contributions CARA. *Les émissions de particules fines*, in *Synthèse des Think Tanks CARA - 10 mai 2017 et 27 septembre 2017*. 2017, CARA - European Cluster for mobility solution: Lyon.

[23] EMEP/EEA, ed. *Air pollutant emission inventory guidebook 2019.* 2019, European Environment Agency: Laxenberg.

[24] Munteanu B. *Actions de particules d'usure aéroportées sur les propriétés mécaniques et physicochimiques des «films» de surfactant pulmonaire. Conséquences sur la conception de particules tribo-bio-compatibles.* In : *Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures (LaMCoS)*. 2015, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon: Lyon. p. 150.

[25] Österle W, Griepentrog M, Gross Th, Urban I. Chemical and microstructural changes induced by friction and wear of brakes. *Wear* 2001 ; 251 : 1469-76.

[26] Kukutschova J, Moravec P, Tomasek V, *et al*. On airborne nano/micro-sized wear particles released from low-metallic automotive brakes. *Environ Pollut* 2011 ; 159 : 998-1006.

[27] Grigoratos T, Martini G. Brake wear particle emissions: a review. *Environ Sci Pollut Res* 2015 ; 22 : 2491-504.

[28] Nagesh S, Siddaraju C, Prakash SV, *et al*. Characterization of Brake Pads by Variation in Composition of Friction Materials. *Proc Mat Sci* 2014 ; 5 : 295-302.

[29] Iijima A, Sato K, Yano K, *et al*. Emission Factor for Antimony in Brake Abrasion Dusts as One of the Major Atmospheric Antimony Sources. *Environ Sci Technol* 2008 ; 42 : 2937-42.

[30] Grigoratos T, Martini G. Non-exhaust traffic related emissions. Brake and tyre wear PM. Literature review. 2014, Joint Research Centre: Ispra.

[31] ADEME. *Connaissance et réduction des émissions de polluants dans l'air. 4e restitution du programme Cortea «COnnaissances Réduction à la source et Traitement des Émissions dans l'Air».* 2019.

[32] Iijima A, *et al*. Particle size and composition distribution analysis of automotive brake abrasion dusts for the evaluation of antimony sources of airborne particulate matter. *Atmospheric Environment* 2007 ; 41 : 4908-19.

[33] Wahlström J, Söderberg A, Olander L, *et al.* A pin-on-disc simulation of airborne wear particles from disc brakes. *Wear* 2010 ; 268 : 763-9.

[34] Comité d'experts spécialisé ANSES «Évaluation des risques liés aux milieux aériens» and Groupe de travail «Particules», *Particules de l'air ambiant extérieur - Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés les sources et la granulométrie - Rapport d'expertise collective.* 2019, ANSES: Maisons-Alfort.

[35] Dadvand P, Ostro B, Amato F, *et al*. *Particulate air pollution and preeclampsia: a source-based analysis. Occup Environ Med* 2014 ; 71 : 570-7.

[36] Selley L, Schuster L, Marbach H, *et al. Brake dust exposure exacerbates inflammation and transiently compromises phagocytosis in macrophages. Metallomics* 2020 ; 12 : 371-86.

[37] Preterre D. *ToxBrake - Evaluation de la toxicité des particules issues des dispositifs de freinage par friction.*, in *Appels à projets IMPACTS*, R&D ADEME, Editor. 2019, ADEME: Paris.

[38] EMEP/EEA, ed. *Air pollutant emission inventory guidebook 2016 – Update Jul. 2018. Passenger cars, light commercial trucks, heavy-duty vehicles including buses and motor cycles.* 2018, European Environment Agency: Laxenberg.

[39] Simons A. Road transport: new life cycle inventories for fossil-fuelled passenger cars and non-exhaust emissions in ecoinvent v3. *Int J Life Cycle Assess* 2013 ; 21 : 1299-313.

[40] Bauer C, Hofer J, Hans-Jörg A, *et al*. The environmental performance of current and future passenger vehicles: Life cycle assessment based on a novel scenario analysis framework. *Applied Energy* 2015 ; 157 : 871-83.

[41] Timmers V, Achten P. Non-exhaust PM emissions from electric vehicles. *Atmospheric Environment* 2016 ; 134 : 10-7.

[42] Filter delivers neutral emissions. *Filtration + Separation* 2018 ; 55 : 42-4. DOI: https://doi.org/10.1016/S0015-1882(18)30337-9.

[43] US Department Of Transportation. *Minimum sound requirements for hybrid and electric vehicles.* 2013, National Highway Traffic Safety Administration: Washington.

[44] US Department Of Transportation, *Incidence of Pedestrian and Bicyclist Crashes by Hybrid Electric Passenger Vehicles-Technical Report.* 2009, National Highway Traffic Safety Administration: Washington.

[45] eVADER. *Electric Vehicle Alert for Detection and Emergency Response (eVADER).* [cited 2020 01/03/2020]; Available from: http://www.evader-project.eu/.

[46] Comité d'experts spécialisé ANSES «Agents physiques nouvelles technologies et grands aménagements» and Groupe de travail «Champs électromagnétiques basses fréquences», *Effets sanitaires liés à l'exposition aux champs électromagnétiques basses fréquences - Rapport d'expertise collective.* 2019, ANSES: Maisons-Alfort.

L'EXPOSITION DES CITADINS AUX ESPACES BLEUS RÉDUIT-ELLE LA MORTALITÉ ? INVESTIGATIONS AU CANADA ET EN AUSTRALIE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Défrichant un terrain encore peu exploré, une étude canadienne de grande envergure suggère des effets bénéfiques importants des espaces bleus en reliant l'exposition résidentielle à une diminution de la mortalité générale non accidentelle ou due à six causes spécifiques. Une telle association n'est pas retrouvée dans une cohorte d'hommes âgés vivant à Perth (capitale de l'Australie-Occidentale), l'étude n'indiquant pas de relation évidente entre les espaces de nature – verts ou bleus – et la mortalité.



Un nombre croissant de travaux épidémiologiques soutient l'intérêt pour la santé des citadins de l'exposition à la verdure, mesurée en termes de végétation environnante (*greeness*) ou de parcs et autres espaces de nature (*greenspace*). Trois vastes études conduites en Amérique du Nord l'ont notamment associée à une réduction de la mortalité générale non accidentelle ou de cause cardiovasculaire, un effet auquel plusieurs facteurs pourraient contribuer (atténuation du stress, de la pollution atmosphérique et de la chaleur urbaine, promotion de l'activité physique, interactions sociales positives, etc.).

L'une de ces études s'appuyait sur les données de la *Canadian Census Health and Environment Cohort* (CanCHEC), une vaste cohorte constituée lors du recensement national de l'année 2001, représentative de la population canadienne adulte non institutionnalisée (près de 3,5 millions de personnes ayant rempli la version longue du questionnaire administrée de façon aléatoire à un foyer sur cinq), qui a été liée à la base canadienne de données sur la mortalité et suivie jusqu'en 2011.

Les données de cette cohorte ont de nouveau été exploitées pour examiner la relation entre la mortalité et l'exposition aux espaces bleus naturels. Bordé par trois océans, traversé par de grands fleuves et possédant près de 600 lacs de plus de 100 km², le Canada représente un territoire idéal pour cette investigation. De nombreuses villes s'ouvrant sur des eaux maritimes ou continentales, une proportion substantielle de la population urbaine a accès à, ou vue sur, un environnement aquatique.

Selon un travail de recherche en psychologie (utilisant des photographies de paysages urbains, naturels et mixtes), un tel environnement est particulièrement attractif et ressourçant : un paysage urbain avec de l'eau est préféré à un environnement construit avec de la verdure et aussi bien noté qu'un paysage vert naturel. Les bénéfices sanitaires de l'exposition à un espace bleu restent toutefois à établir. Une première méta-analyse des études épidémiologiques [1] conclut à des preuves limitées d'un effet favorable sur la santé mentale et l'activité physique, tandis que l'impact sur la santé générale, le surpoids et l'état cardiovasculaire est hypothétique, les données étant rares et incohérentes.

Concernant la mortalité, une seule publication était alors disponible, focalisée sur les effets de la chaleur dans la population âgée de Lisbonne (Portugal), observant un moindre excès de mortalité dans le secteur le plus proche (≤ 4 km) de l'océan ou de l'estuaire du Tage. L'apport de cette vaste étude canadienne est donc notable.

PRÉSENTATION

Les auteurs ont restreint la zone étudiée aux 30 principales agglomérations urbaines (plus de 100 000 habitants) et la population aux Canadiens de naissance (les immigrants tendant à présenter un meilleur état de santé et des comportements durablement plus favorables). Un critère d'âge (25 à 89 ans à l'inclusion) a été appliqué dans l'objectif d'optimiser le suivi résidentiel, par croisement avec le fichier de l'administration fiscale (l'information fournie à chaque déclaration annuelle des revenus étant un code postal à six chiffres alloué à un petit secteur de la ville ou à un seul immeuble). Ce suivi a permis de réassigner l'exposition aux espaces bleus (incluant lacs et grands réservoirs, fleuves et océans) en cas de déménagement.

Les auteurs ont choisi une zone tampon de 250 m autour du domicile en référence à leur propre investigation des effets de l'exposition à la verdure sur la mortalité et à celle menée dans la *Nurses' Health Study* rapportant également une association avec l'indice de végétation par différence normalisé (NDVI) dans les 250 m. Selon cette définition, 8,3 % de la population était exposée aux espaces bleus à l'inclusion (105 230 sujets dans une cohorte totale de 1 265 515). Au cours du suivi (en moyenne 10,6 ans), 106 180 décès de cause non accidentelle sont survenus. L'association entre l'exposition et la mortalité (générale et de causes spécifiques : maladies cardiovasculaires[seules ou associées au diabète], cardiopathies ischémiques, maladies cérébrovasculaires, affections respiratoires, démence et maladie d'Alzheimer) a été examinée en tenant compte du sexe, de l'âge (catégories de cinq ans) et de la localisation (agglomération urbaine). Le modèle complet intégrait plusieurs covariables sociodémographiques individuelles (statut autochtone, de minorité visible, marital et vis-à-vis de l'emploi, niveau d'études atteint et niveau de revenu) et à l'échelon du quartier (proportion de sujets sans emploi, sans diplôme, et de foyers à faibles revenus). Il était également ajusté sur le NDVI-250 m et l'exposition résidentielle à la pollution atmosphérique (concentrations modélisées du dioxyde d'azote [*land-use regression*], des $PM_{2,5}$ [à partir de données satellites à une résolution spatiale d'environ 1 × 1 km], et de l'ozone [modélisation limitée à la saison chaude, pas de grille d'environ 21 km]). En l'absence de données, l'exposition au bruit urbain n'a pas pu être prise en compte.

EFFET PROTECTEUR DE L'EXPOSITION

L'exposition aux espaces bleus est associée à une diminution du risque de mortalité allant de 12 % pour la mortalité générale (*hazard ratio* [HR] = 0,879 [IC_{95} : 0,861-0,897]) à plus de 16 % pour les décès par maladie cérébrovasculaire (HR = 0,834 [0,765-0,910]) et respiratoire (HR = 0,838 [0,782-0,898]). Elle n'est pas associée à un moindre risque de décès de cause externe/accidentelle pris comme témoin négatif (*n* = 5 240 : HR = 0,932 [0,847-1,026]).

Des analyses complémentaires à la recherche de facteurs modifiant l'association avec la mortalité générale montrent un effet protecteur de l'exposition plus important chez les femmes que chez les hommes, et dans la population âgée

(≥ 65 ans *versus* 25-64 ans). Des différences sont également observées selon le niveau de revenu (suggérant des bénéfices plus prononcés dans les trois premiers déciles par rapport aux plus hauts revenus), mais les écarts ne sont pas significatifs. Le niveau d'études atteint (quatre catégories) n'apparaît pas modifier l'association.

Les auteurs appellent à mieux explorer les effets sanitaires de l'exposition aux espaces bleus, leurs résultats indiquant qu'ils pourraient être importants. La métrique utilisée ici est perfectible : si la zone des 250 m autour de l'habitation peut être considérée comme le périmètre de proximité dans lequel le sujet évolue la plupart du temps, elle ne garantit pas un contact régulier avec un espace aquatique qui peut être difficilement accessible, peu attrayant ou non visible depuis la maison. Par ailleurs, les sensations procurées par la vie près d'un océan (visuelles, mais aussi auditives et olfactives) sont peu comparables à l'expérience d'un lac intérieur. Ces facteurs et d'autres (comme l'effet de rafraîchissement qui dépend de l'exposition au vent) nécessitent d'être pris en compte pour améliorer les connaissances.

RÉSULTATS CONTRADICTOIRES À PERTH

Cette seconde analyse a été conduite dans une cohorte d'hommes âgés constituée entre 1996 et 1999 dans le cadre d'une étude sur l'anévrisme de l'aorte abdominale. Près de 20 000 résidents de l'agglomération de Perth âgés d'au moins 65 ans (identifiés sur la base des listes électorales) ont été invités à un examen de dépistage : 12 203 ont répondu positivement et ont été inclus dans une cohorte (*Health in Men Study*) qui a été suivie jusqu'en décembre 2014. Les dates et causes de décès ont été obtenues par croisement avec la base de données sanitaires de l'État d'Australie-Occidentale (*Western Australian Data Linkage System*). Les sujets dont l'adresse n'a pas pu être géocodée ou ayant déménagé au cours du suivi (n = 2 955) ont été exclus, ainsi que 23 cas de décès par accident et sept participants avec données manquantes, ramenant l'échantillon disponible pour cette analyse à 9 218 hommes. L'âge moyen à l'entrée était de 72,2 ans et 5 892 sujets (soit 63,9 % de la population) sont décédés au cours du suivi.

Trois indicateurs d'exposition aux espaces bleus (océan, fleuve Swan et ses affluents, lacs et plans d'eau naturels) ont été construits. Le premier était la distance en ligne droite du domicile à l'espace aquatique le plus proche (valeur moyenne 676 m et écart-type 438 m) : la population a été répartie par quartile et le premier a été pris pour référence. Le deuxième était le nombre d'espaces d'au moins 2 500 m^2 dans une zone tampon circulaire (des périmètres de 500 et 1 000 m autour du domicile ont été considérés) : la population a été répartie en trois groupes (aucun espace [référence], 1 et ≥ 2). Le troisième indicateur était la surface bleue totale dans les deux mêmes zones tampons (répartition par tertile). Les covariables contrôlées étaient l'âge (en années), le statut marital (marié, séparé ou divorcé, veuf, jamais en couple), le pays de naissance (Australie, région d'Europe du Nord, région méditerranéenne, autre), le niveau d'études (école primaire, secondaire, scolarité complète, études supérieures), le tabagisme (aucun, actuel, passé) et un indicateur du statut socio-économique (indice de défaveur du quartier de résidence de 1 à 5).

L'analyse utilisant le premier indicateur montre un risque accru de mortalité uniquement dans le deuxième quartile (HR = 1,10 [1,02-1,18]). Plus à distance d'un espace bleu, l'excès de mortalité n'est pas significatif (troisième quartile : HR = 1,06 [0,98-1,14]) ou inexistant (HR = 0,99 dans le dernier quartile). Seuls deux résultats des analyses avec les autres indicateurs sont significatifs et de sens contraire à l'attendu : le risque de mortalité est accru dans le deuxième tertile de surface bleue dans une zone tampon de 500 m (HR = 1,16 [1,04-1,30]) et dans une zone tampon de 1 000 m abritant au moins deux espaces bleus (HR = 1,07 [1-1,15]).

Sous réserve qu'ils n'aient pas été produits par la multiplicité des tests statistiques, ces résultats suggèrent une relation complexe entre la mortalité et les espaces bleus.

L'étude rapporte par ailleurs un risque de mortalité diminué dans les zones où la végétation est la plus dense comparativement aux moins vertes sur la base du NDVI (quatre catégories et trois périmètres : 100, 300 et 500 m). Toutefois, l'association n'est significative que dans le modèle de base ajusté sur l'âge ; l'introduction une à une des autres variables indique le potentiel de confusion du niveau d'études.

Les auteurs ont également considéré le nombre et la surface des parcs et autres espaces de nature aménagés ou pas (broussailles) autour de la résidence. Comme avec les autres critères, ils obtiennent des résultats significatifs isolés difficiles à interpréter. Ainsi, par rapport à l'absence d'espace naturel accessible par la rue dans les 500 m autour du domicile, la présence d'un espace s'avère bénéfique (HR = 0,90 [0,84-

0,97]), mais deux espaces ou plus n'ont pas d'effet significatif (HR = 0,97 [0,90-1,05]).

À la base, la cohorte présentait un risque élevé de mortalité, ce qui peut expliquer la difficulté à détecter une influence marginale de l'exposition aux espaces bleus et verts. Les résultats obtenus dans cette population particulière sont difficilement transposables à d'autres populations urbaines, plus jeunes et mixtes.

Publications analysées :

Crouse DL[1], Balram A, Hystad P, *et al*. Associations between living near water and risk of mortality among urban Canadians. *Environ Health Perspect* 2018 ; 126(7) : 077008.

doi : 10.1289/EHP3397

Zijlema WL[2], Stasinska A, Blake D, *et al*. The longitudinal association between natural outdoor environments and mortality in 9218 older men from Perth, Western Australia. *Environ Int* 2019 ; 125 : 430-6.

doi : 10.1016/j.envint.2019.01.075

[1] Department of Sociology, University of New Brunswick & New Brunswick Institute for Research, Data, and Training, Fredericton, Canada.

[2] Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Barcelone, Espagne.

ESPACES VERTS ET SANTÉ : FOCUS SUR LA COHÉSION SOCIALE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

En favorisant des interactions sociales positives, les espaces verts urbains sont des catalyseurs de cohésion sociale, un facteur important de santé mentale et physique. Après avoir rassemblé les éléments de la littérature dessinant cette relation, les deux auteurs de cet article proposent un cadre pour des travaux exploratoires.

L'article jette un pont entre deux domaines de recherche : celui des déterminants sociaux de la santé, et celui des bénéfices sanitaires des espaces verts urbains. La cohésion sociale est le point de jonction.

Sa relation avec le bien-être psychologique et la santé mentale est documentée par un bon nombre d'études accumulées sur plusieurs décennies. Des travaux plus récents indiquent que la cohésion sociale peut participer à relever de grands défis de santé (obésité, maladies cardiovasculaires et déclin cognitif) et encourager des changements comportementaux (arrêter de fumer, réduire sa consommation d'alcool, recourir à des soins préventifs) dans des groupes de population vulnérables. Cette littérature soutient l'intérêt du levier d'action « cohésion sociale » dans les politiques de santé publique et de lutte contre les inégalités sociales de santé.

D'un autre côté, la littérature sur les espaces verts urbains fait état de bénéfices tels qu'encouragement à l'activité physique, diminution du stress et amélioration du bien-être perçu. Pour un citadin passant la majorité de son temps à l'intérieur, ils peuvent être considérés comme des réponses comportementales et physiologiques au fait de se trouver dehors, en un lieu permettant d'interagir avec la nature et avec les autres d'une manière particulière. Un lieu permettant de cultiver la cohésion sociale dans un sens favorable à la santé ?

DIFFICULTÉS CONCEPTUELLES ET MÉTHODOLOGIQUES

Si, d'une façon générale, la cohésion sociale fait référence aux dynamiques interpersonnelles et a valeur d'indicateur de qualité de vie, elle est diversement appréciée. Pour certains, c'est un assemblage de sentiments de confiance, d'appartenance, d'acceptation et de connexion qualifiant habituellement les interactions sociales positives, entre individus aux systèmes de valeurs et de normes proches. D'autres la réduisent au capital social, c'est à dire aux ressources obtenues des relations sociales, au profit que chacun peut tirer du fait de « compter sur (et pour) quelqu'un d'autre » et d'appartenir à un réseau social étendu et actif. En conséquence, chaque investigation des relations entre la cohésion sociale et la santé repose sur sa propre méthode de mesure.

La revue de la littérature dans le champ du bien-être psychologique et de la santé mentale (principalement des études transversales et souvent des enquêtes à l'échelle d'une communauté ou d'un quartier) montre ainsi la diversité des questionnaires, qui explorent différentes dimensions du concept (sentiment de sécurité, d'isolement ou de soutien

social, étendue des relations, solidarité entre voisins, engagement bénévole, etc.). Une méta-analyse de 21 études principalement réalisées au Royaume-Uni et aux États-Unis indique que les résultats dépendent de la définition de la cohésion sociale : prise au sens large, elle est inversement associée au risque de trouble commun comme le stress ou la dépression dans tous les groupes de population étudiés (adultes de tous âges, enfants et catégories particulières comme les vétérans et les sans domicile fixe), alors que l'influence du capital social est beaucoup moins claire.



Cette littérature pose également la question des facteurs de confusion potentiels à contrôler. Certains investigateurs ont considéré le sexe, l'âge, les niveaux de revenu et d'étude, ou un indice de défaveur économique. Quelques-uns ont étendu l'ajustement au statut marital et de propriétaire, ou à d'autres facteurs susceptibles d'influencer le tissu social comme l'ancienneté de résidence et la présence d'enfants à la maison. S'il est nécessaire d'améliorer les pratiques, le jeu des variables à prendre en compte est difficile à composer et potentiellement très large.

CONSIDÉRATIONS RELATIVES AUX ESPACES VERTS

Les espaces verts urbains incluent des jardins, parcs, coulées vertes et autres zones recouvertes d'herbe, plantées d'arbres ou buissonnantes, qui peuvent avoir pour point commun d'être des lieux de rencontre et d'activités récréatives et de loisirs selon la perception du public. Mais tous ne se prêtent pas aux mêmes usages (marche, course, vélo, jeu de plein air, repos, discussion, observation, pique-nique, barbecue, etc.) et ne recèlent pas le même potentiel d'interactions sociales positives.

Selon les données de quelques enquêtes dans la population fréquentant des parcs urbains, quatre caractéristiques seraient particulièrement favorables : un espace ouvert, des allées piétonnes, des zones ombragées et un terrain de jeux aménagé. En identifiant un cinquième facteur – l'accessibilité *via* un réseau de transport de qualité – ces études engagent à s'intéresser à l'environnement construit autour de l'espace vert. En pointant l'intérêt pour des activités organisées dans le parc par des clubs et autres associations, elles indiquent aussi que le contexte social est important.

Sur ces bases, les auteurs proposent d'examiner la relation entre les espaces verts urbains et la cohésion sociale en privilégiant quatre dimensions : l'attachement au lieu, le soutien social, le sentiment d'appartenance à une communauté et l'aptitude à l'engagement. Pour informer les politiques urbaines et de santé publique, ils incitent à un effort de recherche transdisciplinaire dans trois directions : le rôle des espaces verts comme vecteur de cohésion sociale pour des populations vulnérables ou défavorisées, l'influence des caractéristiques de l'environnement construit (incluant le trafic routier, la sécurité d'accès, la présence et la qualité des infrastructures et aménités urbaines autour du parc), et celle du programme d'activités qui peut être proposé pour animer le lieu.

Publication analysée : Jennings V[1], Bamkole O. The relationship between social cohesion and urban green space: an avenue for health promotion. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16(3). pii : E452. doi : 10.3390/ijerph1603452

[1] Southern Research Station, Integrating Human and Natural Systems, USDA Forest Service, Athens, États-Unis.

LA VISIBILITÉ DES ÉOLIENNES AFFECTE-T-ELLE LA SANTÉ DES RIVERAINS ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 4, Juillet-Août 2019

Après avoir passé en revue la littérature existante, les auteurs de cet article appellent à des travaux de meilleure qualité pour mesurer l'effet de la visibilité directe ou indirecte des éoliennes sur la santé des populations voisines. À ce stade des connaissances, la visibilité des éoliennes peut être associée à une gêne, et de façon moins certaine à des troubles du sommeil, qui pourraient résulter de la gêne.

La recherche de facteurs propres aux éoliennes pouvant expliquer les plaintes sanitaires exprimées par les populations vivant à proximité de ces installations s'est initialement axée sur les émissions sonores (bruit audible, sons de basse fréquence et infrasons) et quatre revues de la littérature ont déjà été publiées à ce sujet. Une seule [1] aborde un autre aspect du fonctionnement des éoliennes susceptible d'être perturbant : le cisaillement de la lumière du soleil par la rotation des pales, qui projettent des « ombres mouvantes » dans le terrain et potentiellement à l'intérieur des maisons. Il peut s'associer à deux autres phénomènes visuellement inconfortables, mais qui ont des solutions techniques : la réflexion des rayons lumineux par les pales (qui peuvent être revêtues d'une peinture non réfléchissante) et le clignotement des feux de balisage des nacelles (qui peut être synchronisé au sein du parc). Enfin, qu'elles tournent ou soient à l'arrêt, et qu'il y ait du soleil ou pas, les éoliennes forment un paysage qui n'est guère apprécié.

Quel est l'impact de la visibilité directe ou indirecte des éoliennes sur la santé des populations riveraines ? Cette première revue de la littérature tente d'y répondre.

ÉTUDES DISPONIBLES

Dix-neuf articles se référant à 17 études observationnelles (15 transversales et deux prospectives) ont été extraits d'une recherche (sans restriction de langue) dans les bases de données Medline, Embase et Cinahl réalisée le 12 septembre 2017 (qui a permis d'en identifier sept), complétée par une recherche manuelle dans les listes de références (deux articles supplémentaires) et l'inspection d'autres sources qui a ramené 10 articles (citations de Google Scholar, publications de l'Organisation mondiale de la santé [OMS], de l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis et de trois structures officielles du pays des auteurs [l'Allemagne] : les ministères de la Santé et de l'Environnement, et l'Agence fédérale de l'environnement). Le protocole suivi pour la sélection des articles, l'extraction des données, l'évaluation de la qualité méthodologique, ainsi que les synthèses qualitative et quantitative, avait été préalablement publié sur la base PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*).

ANALYSE D'ARTICLE

L'outil AXIS (*Appraisal Tool for Cross-Sectional Studies*) a été utilisé pour évaluer la qualité méthodologique des études transversales. Cinq critères particulièrement pertinents ont été considérés pour attribuer une qualité globale élevée à cinq études (trois canadiennes, une polonaise et une suédoise), acceptable à trois autres (une canadienne, une états-unienne et une néerlandaise) et faible aux sept restantes. Une combinaison des listes de points de contrôle du CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) et du SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) a été utilisée pour les deux études prospectives dont la qualité a été jugée acceptable. Leur intérêt est toutefois limité pour plusieurs raisons : elles concernent une seule population (195 foyers du sud de l'Ontario [Canada] riverains d'un parc éolien [machine la plus proche à moins de 2 km]), les données de base ont été recueillies une fois la construction du parc achevée, le suivi a été bref (réévaluation neuf mois après la mise en service des éoliennes) et le taux de participation aux deux temps a été faible. L'une des deux publications (population analysable : 37 répondants) était focalisée sur le sommeil : elle rapporte un impact de la visibilité des éoliennes sur le score de qualité du sommeil, mais pas sur les scores de sévérité de l'insomnie et de somnolence diurne. L'autre (31 répondants) relie l'exposition visuelle à une diminution des scores de santé mentale et de satisfaction vis-à-vis de l'existence, mais pas de santé physique. Les deux observent l'influence d'une attitude négative générale envers les éoliennes, ainsi que de la crainte d'une dévaluation du bien immobilier.

ÉTAT DES CONNAISSANCES



Dans la plupart des études, l'impact de l'exposition visuelle est d'abord estimé en termes de gêne. S'il ne s'agit pas, à proprement parler, d'un effet sanitaire adverse, la gêne (*annoyance*) entre dans le champ de la santé telle que définie par l'OMS du fait de son retentissement sur le bien-être. Les données de la littérature indiquent que la visibilité des éoliennes induit une gêne. Sa prévalence dans les populations étudiées (vivant généralement à moins de 1 200 m de l'éolienne la plus proche) varie entre 7 et 31 % selon le phénomène visuel. Sur la base des données de trois études transversales rapportant l'intensité de la gêne (l'une de la meilleure qualité et les deux autres de qualité intermédiaire), les ombres mouvantes induisent une gêne importante chez 6 % des riverains (IC_{95} : 3-11 %). La prévalence de la forte gêne liée à la vue directe sur les installations est équivalente (6% [4-8 %]). Les résultats de ces deux analyses poolées (les seules que les auteurs ont pu faire) sont à interpréter prudemment en raison de la faiblesse et de l'hétérogénéité du matériel de base.

La littérature examinée fournit par ailleurs quelques arguments pour considérer que la visibilité (directe ou indirecte) des éoliennes perturbe le sommeil, mais elle ne permet pas de conclure. Elle est encore moins convaincante pour les autres effets sanitaires envisagés (somatiques ou psychologiques, incluant l'effet épileptogène de l'alternance saccadée ombre/lumière chez les sujets photosensibles).

Si le « bruit des éoliennes » a été régulièrement considéré, son influence sur la gêne visuelle n'est rapportée que dans une étude transversale de bonne qualité provenant du Canada (1 238 riverains de parcs éoliens habitant plus ou moins près des installations [entre 2 500 m et 11,22 km]). Dans la population totale, le fait de percevoir le bruit des machines multiplie par 10 la probabilité d'être très gêné par les ombres mouvantes, mais quand la population est répartie en quatre groupes d'exposition aux ombres, l'association n'est observée que dans le groupe le moins exposé.

Les résultats de cette investigation – la seule fondée sur une évaluation objective de l'exposition aux ombres mouvantes – suggèrent une interaction complexe entre les phénomènes auditifs et visuels qu'il serait utile d'explorer, l'environnement résidentiel étant perçu comme un tout. Trois scénarios sont possibles : les éoliennes sont à la fois visibles et audibles (les données de neuf études suggèrent que le bruit est alors le phénomène le plus gênant) ; elles sont audibles mais pas visibles (en raison de caractéristiques du paysage ou architecturales : deux études indiquent une moindre gêne liée au bruit) ; elles sont visibles mais pas audibles (éoliennes offshore vues par la population côtière, l'impact restant à étudier).

L'une des questions en suspens nécessiterait un traitement prioritaire : la gêne induite par l'exposition visuelle est-elle un facteur intermédiaire dans la relation entre les éoliennes et la santé ?

COMMENTAIRES

Entre risques subis et risques choisis

Laurence, en quête d'écrit, m'a relancé pour faire quelques commentaires sur trois articles analysés dans ce numéro (ceux de Reames et Bravo sur la perception de la pollution de l'air et de ses risques, de Foerster *et al.* sur les écrans et les adolescents, et de Freiberg *et al.* sur les éoliennes). Ce qu'ils m'inspirent, au fond, c'est que s'agissant des risques subis, effectifs ou perçus, on se retrouve toujours dans un ensemble de biais : d'information, de connaissances et de causalités entre une éventuelle nuisance et un possible effet. Alors, il y a juste besoin de jouer sur l'opinion, surtout si l'on tient un discours à relents scientifiques... Alors, dans cet univers complexe où l'on ne sait pas où et quoi mesurer, on estime l'opinion des personnes et puis on traite de toutes les pollutions connues et mesurables... Qu'en déduit-on au fond si ce ne sont que de possibles corrélations plus ou moins robustes que toute bonne intelligence artificielle serait capable de trouver... (mais c'est encore trop cher).

Non, je n'ai pas envie qu'une éolienne vienne défigurer ma maison de campagne du XVII^{e} siècle ; oui, je préfère habiter en centre-ville plutôt qu'en banlieue est qui récupère mes émissions polluantes ; oui, j'essaie de lire de vrais livres sans être bloqué devant un écran (sauf quand j'écris pour *ERS* naturellement)... Voilà la situation... Il vaut mieux disposer du temps de penser en petit bourgeois qui a le recul que de subir ce que certains pouvoirs imposent à des citoyens et/ou à des salariés... même si le petit bourgeois en question fait l'objet, considéré comme bien nanti, de l'intérêt pécuniaire d'un président de la République... Au fond, les symptômes d'une société se retrouvent dans ces trois articles, auxquels on aurait pu ajouter l'effet néfaste du bruit près des aéroports, le stress au travail, etc. La liste peut être longue...

Mais alors, la question que je me pose est de savoir qui est le destinataire des articles : soi-même parce que cela rentre dans mon obligation de carrière ou la société dans son ensemble ? Si ce dernier destinataire est bien celui qu'il faut atteindre, ces publications apportent-elles le nécessaire message et les moyens de le propager pour qu'on définisse un espace citoyen plus convenable ? Si oui, je suis (du verbe suivre), si non, on reste dans le vœu pieux sans risque et sans tache à sa cravate (je ne mets que des nœuds papillon...). Voilà, chère Laurence, ce que je pense de ces articles que tu m'as confiés... On a besoin d'un projet de société et les articles de cet acabit, dont la qualité scientifique n'est pas en cause, nourrissent quelques chercheurs sans que l'effet sur la société soit probablement bien notable (comme mon écrit d'ailleurs).

Pour vous convaincre, l'Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail (Anact) a publié en 2019 une enquête sur la perception des risques selon que l'on est employeur ou employé[1]. Ce que montre cette enquête, c'est que les perceptions divergent pour les risques physiques comme psychosociaux. Les employeurs sous-estiment ces risques par rapport à la perception qu'en ont les salariés. Les divergences de perceptions de la pénibilité physique et mentale sont moindres lorsque l'employeur met en place des dispositifs de prévention des risques et lorsque l'établissement est couvert par des délégués syndicaux. Tout est bien affaire d'opinion, et c'est bien sur des aspects culturels qu'il faudrait jouer, à la fois pour l'environnement ou dans le cadre du travail...

Jean-Claude André

1 https://veille-travail.anact.fr/osiros/result/notice.php?queryosiros=id:97926&referer=home&referer=home

Publication analysée : **Freiberg A[1], Schefter C, Hegewald J, Seidler A. The influence of wind turbine visibility on the health of local residents: a systematic review.** *Int Arch Occup Environ Health* 2019 Jan 23.

doi : 10.1007/s00420-019-01403-w

[1] Boysen TU Dresden Graduate School, Technische Universität Dresden, Allemagne.

4.
FONDEMENTS SCIENTIFIQUES

PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DES NANOPARTICULES ISSUES DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Pascale Chavatte-Palmer
Delphine Rousseau-Ralliard
Anne Couturier-Tarrade

Université Paris-Saclay, UVSQ, INRAE, BREED, Jouy-en-Josas.

École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort.

Au cours des dernières années, le passage transplacentaire des particules ultrafines (PUF) inhalées, issues de la pollution atmosphérique, et leurs effets potentiels sur le développement fœtoplacentaire et postnatal ont fait l'objet de nombreux questionnements. Les modèles animaux ont permis de démontrer que certaines PUF (ou nanoparticules, de diamètre inférieur à 100 nm) peuvent passer la barrière placentaire après injection. Plus récemment, le passage transplacentaire de nanoparticules issues de gaz d'échappement diesel a été observé chez le lapin [1]. De plus, chez l'animal (souris, rat, lapin), il a été établi que l'exposition maternelle aux NP altère la fonction placentaire et induit des effets à long terme sur la descendance comme des perturbations métaboliques, neurologiques et comportementales jusqu'à la deuxième génération. En 2019, une étude chez l'humain a suggéré que les particules de carbone présentes dans l'air pourraient être transportées vers le fœtus [2]. Cette étude soulève la question des effets directs des nanoparticules inhalées sur la fonction placentaire et le développement foetal.

État des lieux des connaissances

La pollution atmosphérique est un problème majeur pour la santé humaine, causant près de 800 000 morts par an en Europe et 8,8 millions dans le monde. La plupart des villes des pays développés et en développement, où les taux de pollution sont mesurés, ne respectent pas les directives préconisées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Les femmes enceintes sont donc aussi exposées à ce facteur environnemental délétère, cependant elles ne sont pas toujours considérées comme les personnes les plus à risque en cas de pics de pollution, comme le sont les personnes âgées, les enfants ou les personnes atteintes de pathologies respiratoires comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les particules issues de la pollution de

l'air sont classées selon leur taille : PM10 pour les particules de taille inférieure à 10 mm et PM2.5 pour les particules de taille < 2,5 mm ou nanoparticulaires (NP, taille < 100 nm). Leur composition varie selon la nature de la source de pollution (gaz d'échappement de véhicules, fumées d'usines, produits de combustion…).

En raison des modifications épigénétiques[1] complexes qui prennent place durant le développement précoce et de la grande sensibilité du conceptus[2] aux risques environnementaux, l'effet de l'exposition maternelle aux NP pendant la grossesse fait l'objet d'un intérêt croissant. Chez les mammifères, le placenta est l'organe crucial pour le maintien de la grossesse, agissant comme une barrière semi-perméable pour la régulation des échanges de nutriments, de gaz et de déchets entre la mère et le fœtus. Cet organe est très plastique et ses fonctions s'adaptent selon l'environnement maternel, il est donc considéré comme l'organe programmateur majeur de la santé à long terme de la descendance.

Le passage transplacentaire des NP a été étudié par le biais d'injections intraveineuses ou intra-péritonéales de NP manufacturées et il varie selon la taille, la polarité et la couverture protéique des NP (ou corona, qui se crée naturellement en milieu biologique et qui influence la réponse biologique), ce qui rend le processus complexe à étudier. Plusieurs études ont récemment démontré le passage transplacentaire de NP inhalées par la mère dans des modèles animaux. Chez le lapin, l'exposition maternelle durant la gestation à des gaz d'échappement de moteur diesel à des concentrations proches de celles observées lors de pics de pollution dans les grandes villes européennes a permis de démontrer le passage transplacentaire de la mère au fœtus de NP issues de cette exposition. L'observation par microscopie électronique a révélé la présence, à la surface du placenta, dans le placenta et dans le compartiment fœtal, de figures dites en « *fingerprint* » qui résulteraient de l'agrégation et de la dégradation de NP. Le passage transplacentaire de NP manufacturées d'argent après inhalation par la mère a aussi été démontré chez la souris [3]. L'exposition pulmonaire maternelle aux nanoparticules de dioxyde de titane (nano-TiO2) perturbe la physiologie placentaire en affectant la résistance vasculaire placentaire et la réactivité vasculaire ombilicale [4].

L'exposition maternelle par inhalation (ou instillation) à des NP manufacturées (or, cérium, argent, titane…) ou à la pollution atmosphérique incluant des NP de carbone, induit chez la descendance des effets métaboliques, neurologiques et même respiratoires, variant en fonction de la nature des NP, de leur concentration et de la période de développement pendant laquelle l'exposition a eu lieu. Ces effets peuvent être directs par passage transplacentaire des NP inhalées. Ils peuvent aussi être indirects, après l'induction de stress oxydant et d'une réponse inflammatoire au niveau de l'organisme maternel et du placenta, qui sera à l'origine d'adaptations materno-fœto-placentaires conduisant aux effets sur la santé de la descendance à long terme. Une combinaison de ces deux types d'effets peut aussi être en cause.

1 Les modifications épigénétiques sont des altérations définitives ou temporaires de l'expression des gènes, sans modification du code génétique. Ces modifications sont essentielles lors du développement car elles participent à la différentiation cellulaire. Par ailleurs, elles permettent des adaptations rapides à l'environnement et constituent une « mémoire » environnementale pour les cellules. Les mécanismes moléculaires mis en jeu sont la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'activité post-transcriptionnelle d'ARN non codants.

2 Le terme « conceptus » englobe toutes les structures qui se développent à partir de l'embryon fécondé. Il comprend l'embryon, le placenta et les annexes embryonnaires - amnios, chorion et sac vitellin.

Événements marquants de l'année 2019

En 2019, pour la première fois chez l'homme, la présence de particules de carbone de tailles variables, issues de la pollution atmosphérique a été démontrée dans le placenta, dans l'espace maternel et fœtal [1], suggérant ainsi leur passage transplacentaire de la mère au fœtus, comme démontré précédemment dans le modèle lapin. De nouveaux effets à long terme de l'exposition maternelle aux gaz d'échappement de moteur diesel (dans ce modèle animal) ont été démontrés. Bien qu'il demeure actuellement impossible de différentier les effets directs des NP de ceux des gaz d'échappement inhalés en même temps par la mère, les observations rapportées sont intéressantes car la situation étudiée se rapproche de l'exposition humaine. En particulier, une augmentation globale de la teneur en acides gras du lait, sans modification de la quantité produite ni présence de NP dans la glande mammaire ou dans le lait, a été décrite chez les mères exposées aux gaz d'échappement de moteur diesel jusqu'en fin de gestation [5]. Ces perturbations, présentes en début de lactation, n'étaient plus observées après 15 jours de lactation, en l'absence d'exposition. De plus, la capacité à réagir à un stimulant olfactif (phéromone mammaire) était réduite chez les descendants issus des mères exposées [6]. En corolaire, des NP étaient présentes dans la muqueuse et dans les bulbes olfactifs des lapereaux exposés en fin de gestation. La structure de l'ensemble des tissus impliqués dans l'olfaction, ainsi que les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques étaient aussi affectés. Une perturbation précoce du système olfactif pourrait être à l'origine de perturbations ultérieures de la prise alimentaire et du goût, qui n'ont pas été explorées dans cette étude. Enfin, les effets sur la fonction placentaire de la deuxième génération (fœtus et placentas issus de mères exposées *in utero* de la 1ère génération ou F1) ont été étudiés. Une dyslipidémie a été observée chez les femelles F1, accompagnée d'une stéatose hépatique quand elles étaient gestantes, une perturbation importante des transferts transplacentaires d'acides gras et de l'expression des gènes placentaires a également été décrite [7]. Ces perturbations sont à l'origine de la dyslipidémie observée chez les fœtus de deuxième génération.

Perspectives

Malgré ces avancées dans la description des phénomènes associés à la pollution atmosphérique, les mécanismes exacts du passage des NP à travers la barrière placentaire ne sont pas encore élucidés, ni le rôle exclusif ou complémentaire de la fraction PUF dans la survenue des effets décrits. On ne connait pas non plus encore le rôle respectif des effets directs des NP (et/ou des molécules adsorbées sur ces NP ou fixées sur la corona) et des effets indirects dans le développement des effets à long terme. Enfin, les effets propres aux différents types de pollution restent encore à évaluer.

Références

[1] Valentino SA, Tarrade A, Aioun J, *et al.* Maternal exposure to diluted diesel engine exhaust alters placental function and induces intergenerational effects in rabbits. *Part Fibre Toxicol* 2016 ; 13 : 39.

[2] Bové H, Bongaerts E, Slenders E, *et al.* Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 3866.

[3] Campagnolo L, Massimiani M, Vecchione L, *et al.* Silver nanoparticles inhaled during pregnancy reach and affect the placenta and the foetus. *Nanotoxicology* 2017 ; 11 : 687-98.

[4] Abukabda AB, Bowdridge EC, McBride CR, *et al.* Maternal titanium dioxide nanomaterial inhalation exposure compromises placental hemodynamics. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019 ; 367 :51-61.

[5] Hue-Beauvais C, Aujean E, Miranda G, *et al.* Impact of exposure to diesel exhaust during pregnancy on mammary gland development and milk composition in the rabbit. *PLoS ONE* 2019 ; 14 : e0212132.

[6] Bernal-Meléndez E, Lacroix MC, Bouillaud P, *et al.* Repeated gestational exposure to diesel engine exhaust affects the fetal olfactory system and alters olfactory-based behavior in rabbit offspring. *Part Fibre Toxicol* 2019 ; 16 : 5.

[7] Rousseau-Ralliard D, Valentino SA, Aubrière MC, *et al.* Effects of first-generation in utero exposure to diesel engine exhaust on second-generation placental function, fatty acid profiles and foetal metabolism in rabbits: preliminary results. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 9710.

ANTIBIORÉSISTANCE : AU-DELÀ DE LA COMPRÉHENSION THÉORIQUE, LE BESOIN DE CONNAISSANCES PRATIQUES

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

Si nous savons que l'introduction d'antibiotiques dans l'environnement a favorisé l'émergence de bactéries résistantes, d'importantes connaissances restent à acquérir pour comprendre ce qui se joue au sein de différents compartiments environnementaux afin d'améliorer la stratégie de lutte contre l'antibiorésistance. Deux articles éclairent ce sujet : le premier expose la nécessité et les difficultés du recueil de données, le second est centré sur les stations d'épuration des eaux usées, une niche écologique qui recèle des informations du plus haut intérêt sur la résistance aux antimicrobiens.

Face à un facteur hostile de l'environnement, biotique (comme un autre micro-organisme) ou abiotique (conditions de température, humidité, lumière, pH, etc.), une espèce bactérienne doit s'adapter pour survivre. Une même niche écologique peut ainsi abriter des bactéries produisant des substances bactériostatiques ou bactéricides pour d'autres espèces (antibiotiques naturels), des bactéries dépourvues de la cible d'action d'un antibiotique (naturellement résistantes), et des bactéries présentant une cible accessible (naturellement sensibles), ayant ou pas développé un mécanisme de résistance. La pression exercée par l'introduction de nos médicaments antibiotiques dans l'environnement a accéléré la conversion de populations bactériennes initialement sensibles en populations résistantes, sinon multirésistantes, qui ne posent pas seulement des problèmes d'impasse thérapeutique devant des cas d'infections graves à mortelles. La perte de l'efficacité des antibiotiques menace largement les avancées de la médecine, du contrôle de maladies comme la tuberculose aux pratiques nécessitant de prévenir ou juguler rapidement toute infection (actes chirurgicaux, chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, etc.).

Devant les évaluations du coût social et économique de l'inaction (incluant les impacts dans les secteurs de la santé, de l'alimentation, du commerce et l'anéantissement possible des efforts réalisés pour combattre la pauvreté dans le monde), les nations et les organisations internationales se mobilisent. L'objectif est d'agir sur la part évitable du problème, en limitant l'apparition de nouvelles résistances et la diffusion d'infections à souches multirésistantes. Leur surveillance, la gestion raisonnée des antibiotiques et la recherche d'alternatives thérapeutiques sont au cœur des programmes. Mais pour les auteurs du premier article, la capacité opérationnelle des plans d'action est limitée par une prise en compte insuffisante de la dimension environnementale du phénomène d'antibiorésistance.

APERÇU DU MANQUE DE CONNAISSANCES À COMBLER

Acinetobacter baumanii, *Pseudomonas aeruginosa* et un groupe d'entérobactéries des genres *Klebsiella*, *Escherichia*, *Serratia* et *Proteus* figurent en tête de liste des pathogènes pour lesquels il est urgent de développer de nouvelles armes thérapeutiques selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la résistance aux bêta-lactamines de souches responsables d'infections nosocomiales s'étendant aux carbapénèmes, classe d'antibiotiques de dernier recours. Les souches sauvages de ces bactéries, naturellement sensibles aux bêta-lactamines, sont abondantes dans les écosystèmes aquatiques et terrestres. *Streptomyces cattleya*, un actinomycète non pathogène pour l'homme qui produit un carbapénème naturel (la thiénamycine) est également très répandu dans l'environnement. Que se passe-t-il dans un milieu où co-existent des bactéries sensibles et productrices ? Et si l'on rajoute au contexte une source anthropique de carbapénèmes comme des effluents hospitaliers ? D'où viennent les gènes de résistance à cette classe d'antibiotiques récemment identifiés dans des entérobactéries provenant d'un élevage de porcs aux États-Unis, sachant qu'elle n'est pas administrée aux animaux ?

Disposer des clés de compréhension permettrait d'agir de manière ciblée sur les déterminants environnementaux de l'émergence et de la transmission de la résistance aux antimicrobiens.

MOYENS À DÉVELOPPER

L'espace à explorer est potentiellement très étendu, incluant des écosystèmes aquatiques et terrestres naturels, modifiés et fabriqués par l'homme, ce qui suppose d'accroître sensiblement la capacité de collecte, mais aussi de traitement (transport et analyse) des échantillons. La mise à disposition opérationnelle des résultats doit être organisée. Pour constituer et enrichir assez rapidement la base de données, des approches traditionnelles pourraient être combinées à des approches innovantes, comme les programmes de sciences participatives mettant des citoyens à contribution pour l'échantillonnage et la transmission d'informations. En parallèle, l'étude du comportement et du devenir des antibiotiques dans l'environnement doit progresser en suivant les méthodes de modélisation développées pour d'autres substances.

Lors de l'atelier de travail « *Mapping the lifecycle of antibiotics in southeast Asia* » qui s'est tenu à l'université de Singapour les 14 et 15 septembre 2016, une cinquantaine de participants de disciplines variées ont discuté de la façon dont des pays à faibles niveaux de ressources et d'infrastructures pouvaient unir leurs forces pour évaluer la situation et dynamiser le combat contre l'antibiorésistance dans leur région. Des sites écologiquement vulnérables sur lesquels concentrer les efforts ont été identifiés, en particulier le long du Gange et dans le delta du Mékong. Cette initiative d'une communauté scientifique internationale se présente comme un premier pas encourageant vers l'intégration de la dimension environnementale aux stratégies de lutte contre l'antibiorésistance.

STATIONS D'ÉPURATION : DÉBUT DU DÉCRYPTAGE DE LA « BOÎTE NOIRE »

Titré « *Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: tackling the black box* », le second article rapporte un autre premier pas, sur la voie de la connaissance des déterminants de la dynamique de l'antibiorésistance au sein des stations d'épuration des eaux usées (STEP).

Ces installations représentent des niches écologiques particulièrement instructives au regard des mécanismes gouvernant l'acquisition et le transfert de la résistance aux antimicrobiens. Les eaux qu'elles reçoivent véhiculent un microbiote varié, d'origine environnementale, humaine et animale. Les conditions qui y règnent (richesse en composés organiques et minéraux, particules adsorbantes, stabilité de la température et du pH, présence de résidus médicamenteux, de contaminants métalliques, etc.) peuvent être très favorables pour certaines populations bactériennes et induire une forte pression de sélection sur d'autres. La caractérisation du résistome des STEP (rassemblant bactéries résistantes et supports génétiques mobiles de résistance) est au cœur d'un projet de recherche soutenu par l'Union européenne (*Antibiotics and mobile resistance elements in wastewater reuse applications: risks and innovative solutions* [ANSWER]), qui vise à trouver les meilleures solutions techniques pour réduire le risque lié à la réutilisation des eaux traitées, en agriculture notamment.

Chaque STEP constituant un système unique, le projet s'oriente vers diverses procédures applicables. Mais des recommandations d'ordre général peuvent déjà être formulées pour explorer le résistome et les facteurs bio-physico-chimiques qui influencent son abondance et son profil aux différentes étapes du traitement de l'eau.

COMMENTAIRES

Le rapprochement de ces deux articles fournit l'opportunité de réfléchir à l'impact de la présence de résidus d'antimicrobiens ou de bactéries résistantes aux antibiotiques dans l'environnement sur le risque d'infection échappant au traitement médical.

La résistance des maladies infectieuses aux antibiotiques progresse dans le monde. La propagation du phénomène est liée à l'augmentation de la fréquence des contacts entre individus : c'est la conséquence de l'augmentation de la densité du peuplement humain et du cheptel d'élevage, mais aussi de l'accélération globale de la mobilité des personnes, des animaux de rente et des denrées alimentaires (qui fait partie intégrante de la mondialisation de l'activité économique). Cette propagation est considérée comme évitable, comme le sont au niveau global le chaos climatique prévu dans l'avenir, ou au niveau local les pollutions actuelles de l'environnement, ponctuelles ou diffuses.

L'environnement hydro-tellurique local peut aussi jouer un rôle dans l'émergence et la dissémination de ce phénomène sanitaire. En effet, une revue de la littérature scientifique sur ce sujet [1] a montré que l'origine de nombreux gènes d'antibiorésistance d'intérêt clinique peut être retrouvée chez des bactéries autochtones de l'environnement général. Par conséquent, ce sujet relève aussi de la santé environnementale : il doit pouvoir être soumis à la démarche d'analyse du risque, et le risque doit pouvoir être contrôlé par des mesures de gestion de l'environnement, en partie au moins. Ce qui rejoint l'objectif opérationnel premier de la santé environnementale : défendre et promouvoir un environnement physique général favorable à la santé, véritable bien commun à garantir aux générations futures.

Mais le risque pour la santé humaine et animale associé à la présence dans l'environnement de résidus d'antibiotiques et de bactéries résistantes est difficile à évaluer. En effet, l'environnement ne fonctionne pas seulement comme véhicule de transfert de polluants et comme source d'exposition. Les polluants étant ici des molécules antibiotiques (leur cycle de vie est présenté dans l'article de Petrillo *et al.*) ou des bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques. L'environnement fonctionne aussi comme réacteur biologique capable d'amplifier le danger (c'est le noyau dur de l'article de Manaia *et al.* sur les stations d'épuration des eaux usées ; lire aussi un autre article du même auteur [2]). Cela est dû à la possibilité d'un transfert horizontal de gènes d'antibiorésistance (acquise ailleurs) entre bactéries pathogènes allochtones, ou d'un transfert de gènes depuis ces bactéries allochtones vers des bactéries autochtones pathogènes opportunistes. Il faut aussi considérer le transfert possible de gènes d'antibiorésistance naturelle depuis des bactéries environnementales non pathogènes autochtones vers des bactéries pathogènes ou commensales circulantes sensibles. La réalisation du risque nécessitant à la fois la possibilité réelle d'un transfert horizontal de gènes *in situ* et la possibilité d'être infecté par les bactéries pathogènes résistantes originaires de compartiments environnementaux.

La gestion du risque consistera à minimiser la contamination environnementale par les résidus d'antibiotiques et les gènes d'antibiorésistance bactériens. L'approche *One Health* sera la plus efficace. L'une des priorités est de proposer des mesures de réduction des quantités d'antibiotiques utilisées en promouvant un usage prudent des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire et leur interdiction en alimentation du bétail comme promoteur de croissance, comme c'est déjà fait dans l'Union européenne. Ces mesures visent à baisser l'induction de résistances dans la flore bactérienne humaine ou animale, commensale ou pathogène. Mais elles réduisent aussi la quantité de résidus d'antibiotiques médicamenteux rentrant dans l'environnement, ce qui constitue un objectif en soi (illustré par la figure 1 de l'article de Petrillo *et al.*).

Une deuxième priorité est de réduire encore les rejets d'antimicrobiens dans l'environnement par l'établissement de barrières efficaces (l'article de Manaia *et al.* y est rattaché).

Mais il demeure nécessaire d'augmenter le niveau de preuve scientifique de l'impact de la présence de résidus d'antibiotiques et de gènes d'antibiorésistance dans l'environnement sur les écosystèmes et la santé animale et humaine, avant de pouvoir intégrer cette

thématique dans les politiques publiques locales de santé environnementale. Une évaluation holistique des contributions de la pollution de l'environnement par des médicaments antibiotiques, des résidus d'antibiotiques et des bactéries ayant acquis des gènes de résistance portés sur des éléments génétiques mobiles, est attendue. De même que la description du rôle de réservoir de résistance, à la fois source et puit de résidus d'antibiotiques et de gènes de résistance, qui est joué par différents compartiments de l'environnement.

À la faveur de cette thématique de santé environnementale, une discipline scientifique est née : l'antibiorésistance environnementale. Elle évolue rapidement et de nouvelles perspectives et découvertes sont publiées à un rythme presque hebdomadaire. Elle est portée par des programmes de financements internationaux ou européens importants. Citons le programme conjoint du Royaume-Uni avec l'OMS et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), qui a financé récemment les projets de recherche intitulés « *Is AMR in the environment driven by dissemination of antibiotics or antibiotic resistance genes?* » et « *Evaluating the threat of antimicrobial resistance in agricultural manures and slurry* ». Citons aussi le programme européen *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* (JPIAMR), qui a financé par exemple les projets PREPARE (« *Predicting the persistence of resistance across environments* ») et STARCS *(« Selection and transmission of antimicrobial resistance in complex systems* »), ainsi que trois projets concernant l'antibiorésistance dans les eaux usées. Le JPIAMR finance aussi des groupes de travail pour coordonner et maximiser les efforts de recherche existants et futurs. L'un d'eux nommé « *Bridging the gap between exposure to AMR into the environment and impact to human health* » publiera la « boîte à outils » des approches existantes et des meilleures pratiques de protocoles d'étude, et identifiera les lacunes de connaissance à combler pour permettre une étude d'impact. Il préconise le développement d'indicateurs quantitatifs du niveau d'antibiotique nécessaire pour le développement de la résistance bactérienne [3] *in vitro* au niveau d'une espèce bactérienne (*minimal selective concentration assay* [4]), ou *in situ* dans l'environnement au niveau des communautés microbiennes (*predicted no effect concentration* [5]). Selon ces auteurs, dans l'environnement, les concentrations capables de sélectionner des bactéries antibiorésistantes ou de promouvoir un transfert de gènes horizontal peuvent être très basses, bien en-dessous des concentrations inhibitrices médicales. Leur connaissance pourrait asseoir une règlementation des rejets d'antibiotiques dans l'environnement.

Jean Lesne

1. Wright GD. The antibiotic resistome : the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology* 2007 ; 5 : 175-86.

2. Manaia CM. Assessing the risk of antibiotic resistance transmission from the environment to humans: non-direct proportionality between abundance and risk. *Trends Microbiol* 2017 ; 25 : 173-81.

3. Sommer MOA, Munck C, Toft-Kehler RV, Andersson DI. Prediction of antibiotic resistance: time for a new preclinical paradigm. *Nat Rev Microbiol* 2017 ; 15 : 689-96.

4. Gullberg E, Cao S, Berg OG, *et al*. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* 2011 ; 7 : e1002158.

5. Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: proposed limits for environmental regulation. *Environ Int* 2016 ;86 : 140-9.

Publications analysées :

Petrillo JE[1], Ogunseitan OA. Emerging issues in the environmental context of antibiotic-resistance. *Environ Int* 2018 ; 116 : 39-42.

doi : 10.1016/j.envint.2018.03.049

Manaia CM[2], Rocha J, Scaccia N, et al. Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: tackling the black box. *Environ Int* 2018 ; 115 : 312-324.

doi : 10.1016/j.envint.2018.03.044

[1] Office of International Health and Biodefense, Bureau of Oceans and International Environmental and Scientific Affairs, U.S. Department of State, Washington, États-Unis.

[2] Universidade Católica Portuguesa, CBQF - Centro de Biotecnologia e Química Fina - Laboratório Associado, Escola Superior de Biotecnologia, Porto, Portugal.

LE CRYPTOCHROME : UN ACTEUR CLÉ DU MÉCANISME D'ACTION BIOLOGIQUE DES CHAMPS MAGNÉTIQUES ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 2, Mars-Avril 2019

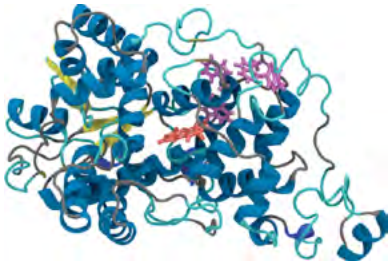
Identifiant la production d'espèces réactives de l'oxygène lors de l'activation des cryptochromes comme une réponse biologique universelle à l'exposition à des champs magnétiques de faible intensité, les auteurs de l'article princeps estiment que ce mécanisme peut expliquer des effets bénéfiques comme délétères de l'exposition, selon qu'elle génère un stress oxydant modéré ou excessif. Reprenant l'adage « des affirmations extraordinaires exigent des preuves extraordinaires », les auteurs de l'article de commentaire publié simultanément appellent à interpréter ces résultats expérimentaux avec prudence en évitant toute extrapolation hâtive.

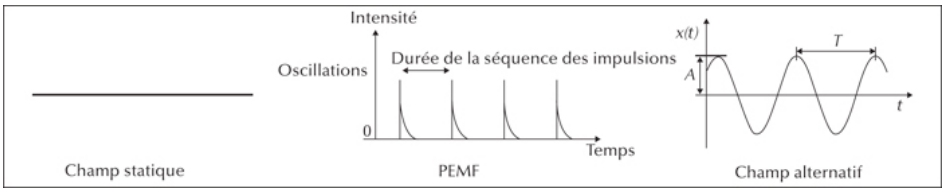
Les champs magnétiques de faible intensité (du micro au milliTesla) sont tantôt accusés d'effets sanitaires délétères (champs induits par les lignes de transport de l'électricité à haute tension et les technologies de communication sans fil notamment), tantôt auréolés d'effets bénéfiques fondant la thérapie par champs électromagnétiques pulsés (CEMP) proposée pour l'ostéoporose, l'arthrose, des maladies neurodégénératives, la dépression, etc. Comble du paradoxe, les applications thérapeutiques des champs magnétiques de faible intensité s'étendraient au cancer, alors qu'ils sont classés parmi les agents possiblement cancérogènes pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ). L'absence de mécanisme d'action clairement identifié alimente le scepticisme et la controverse.

Celui décrit par Sherrard *et al*. pourrait contribuer à y mettre fin. L'avancée est saluée par les deux auteurs de l'article de commentaire, qui rappellent toutefois que la portée de cette découverte dépendra de la réplication des résultats par des équipes indépendantes.

L'HYPOTHÈSE DU CRYPTOCHROME

Les cryptochromes sont des flavoprotéines héritées de l'évolution, mises en évidence dans diverses espèces végétales comme animales, incluant les oiseaux migrateurs pour lesquels ils se présentent comme une explication au phénomène d'orientation géomagnétique. L'activation des cryptochromes aviaires nécessite une stimulation rétinienne par la lumière bleue qui initie la cascade des réactions d'oxydoréduction de la flavine au cours desquelles des paires radicalaires sont formées par transferts d'électrons entre résidus tryptophanes principalement. Ces paires peuvent être à l'état singulet (deux électrons de spin opposé) ou triplet (deux électrons de même spin), le champ magnétique ambiant influençant le rapport entre les deux états, lequel influencerait à son tour la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).





Si l'accumulation locale de ces métabolites est cytotoxique par dommages aux membranes cellulaires, aux acides nucléiques et aux protéines, les ROS présents à un niveau de concentration modérée stimulent les processus de défense et de réparation cellulaires. La modulation du niveau des ROS intracellulaire *via* l'activation des cryptochromes pourrait ainsi expliquer des effets sanitaires variables, tantôt nocifs, tantôt bénéfiques du champ magnétique, dépendant des conditions d'exposition, pour peu que les cryptochromes humains soient également magnétosensibles.

Or, si les cryptochromes de mammifères ont été identifiés à la fois dans les compartiments nucléaire et cytosolique des cellules, et qu'ils semblent être des éléments importants de l'horloge biologique circadienne, leur activation n'apparaît pas dépendre d'un stimulus lumineux initial et leur magnétosensibilité restait à démontrer.

PREMIÈRE ÉTAPE

Les auteurs ont utilisé la mouche drosophile comme modèle animal pour leur première série d'expérimentations. Des insectes adultes de souches sauvages, déficientes en cryptochrome endogène (DmCry) et d'une souche transgénique (dépourvue du DmCry mais dotée du cryptochrome humain HsCry1) ont été laissés pendant 24 h au contact de boîtes de Pétri carrées (12,5 × 12,5 cm) pour la dépose des œufs. Les boîtes ont ensuite été placées sous lumière bleue ou rouge durant trois jours, puis une bobine délivrant un CEMP en continu (fréquence 10 Hz, pic d'intensité du champ magnétique 2 mT) a été placée à l'un des coins pendant cinq jours au cours desquels les larves ont migré jusqu'au lieu de leur choix pour poursuivre leur développement. La répartition des pupes montre que les larves de souches sauvages préalablement exposées à la lumière bleue ont évité l'angle soumis au champ magnétique, alors que les pupes de souches déficientes sont fixées aux quatre coins dans des proportions équivalentes. Le comportement d'éviction des larves de la souche transgénique est comparable à celui des larves de souches sauvages, ce qui indique qu'elles ont tout autant détecté le champ magnétique.

Les auteurs de l'article de commentaire notent l'effort de constitution de groupes témoins de qualité, dont l'absence est le principal défaut de l'abondante littérature expérimentale soutenant l'intérêt thérapeutique des CEMP en rapportant divers effets cellulaires comme la stimulation de la production de facteurs de trophicité ou l'inhibition de l'apoptose. Deux méthodes restant toutefois imparfaites (n'excluant pas l'exposition à la chaleur et aux vibrations) ont été appliquées pour former des groupes témoins négatifs : l'insertion d'un écran métallique entre la bobine émettrice et la paroi de la boîte de Pétri, et l'utilisation d'une bobine à double sens de circulation du courant électrique.

MISE EN ÉVIDENCE DE LA PRODUCTION DE ROS

Les manipulations suivantes ont confirmé la synthèse de ROS sous l'effet de la stimulation magnétique et son caractère cryptochrome dépendant. Deux approches complémentaires ont été utilisées : l'imagerie (détection fluorométrique des ROS) et l'analyse du transcriptome (mesure du niveau d'expression des gènes). Outre des cellules de drosophile, les auteurs ont utilisé du matériel murin, ainsi que des cellules humaines embryonnaires de rein (HEK293).

Ces dernières ont été cultivées dans des conditions identiques pendant 48 h en présence ou en l'absence du même CEMP que précédemment avant la mesure de la concentration de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dans le milieu de culture et le comptage cellulaire. Leurs résultats (concentration plus élevée d'H_2O_2 et moindre prolifération cellulaire dans le groupe exposé) sont compatibles avec un effet toxique de l'exposition prolongée à un champ magnétique. Ils ne sont pas observés dans une lignée cellulaire transfectée

par un plasmide invalidant l'expression des deux types de cryptochromes humains (HsCry1 et HsCry2). Dans la lignée compétente soumise à une stimulation par CEMP durant 3 h, l'analyse du transcriptome indique que pour 75 % des gènes dont le niveau d'expression est modifié (au total 488 gènes surexprimés et 80 sous-exprimés), le promoteur contient des sites de liaison à des facteurs de transcription sensibles aux variations de la concentration intracellulaire de ROS. La comparaison des données transcriptomiques à celles de l'imagerie (montrant une augmentation du niveau des ROS dans les nucléoles comme dans les structures vésiculaires de la cellule : appareil de Golgi et réticulum endoplasmique) s'accorde avec la double localisation nucléaire et cytosolique des cryptochromes.

S'étendant à des considérations cliniques, les auteurs estiment que leurs résultats fournissent un rationnel à l'optimisation de l'usage thérapeutique de la stimulation par des champs magnétiques de faible intensité. Sur l'autre versant, tout en reconnaissant l'absence de preuve épidémiologique solide d'un effet pathogène de ces champs, ils évoquent une synergie d'action possible avec d'autres agents environnementaux stimulant la production intracellulaire de ROS.

Pour les auteurs de l'article de commentaire, si le protocole expérimental mis au point peut servir de fondation pour interroger les bases moléculaires de la magnétoréception, des points importants restent à éclaircir pour valider l'implication du cryptochrome dans ce phénomène et comprendre l'influence du champ magnétique sur les systèmes biologiques.

COMMENTAIRES

Le but de cette étude (Sherrard) est de montrer par des expériences biochimiques et d'imagerie que l'exposition des cellules de mammifère à de faibles champs électromagnétiques pulsés (PEMF) stimule l'accumulation rapide d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), un métabolite toxique potentiel qui a de multiples rôles dans la réponse au stress et le vieillissement cellulaire.

Les auteurs concluent que la modulation des ROS intracellulaires *via* les cryptochromes représente une réponse générale aux champs électromagnétiques faibles, ce qui peut expliquer des conséquences thérapeutiques ou pathologiques : « *Cela fournit un mécanisme par lequel les vitesses de réaction des cryptochromes et les rendements en produits peuvent être modifiés par des champs magnétiques* ».

Les cryptochromes des mammifères semblent fonctionner indépendamment de la lumière dans son rôle d'horloge circadienne, en tant que régulateurs négatifs de la transcription ; d'où les auteurs déduisent que le mécanisme est le même que chez les insectes.

L'éditeur a tenu à accompagner cette publication d'une expertise complémentaire (Landler) qui aborde des considérations sur l'état des connaissances et des systèmes expérimentaux sur le terrain, encourageant une interprétation prudente de ces résultats tout en soulignant que « *si cela est correct, il est concevable que la cancérogenèse associée à lignes à haute tension, la génération de ROS induite par la PEMF et la magnétoréception animale partagent une base mécaniste* ».

Il convient toutefois de noter que le champ magnétique terrestre qui guide les oiseaux est statique, que les expérimentations sont faites avec des champs pulsés, et que le courant électrique est alternatif. Il faudrait donc continuer ces expérimentations avec un champ alternatif pour voir s'il interagit de la même manière que le champ pulsé avant de porter des conclusions.

Pierre-André Cabanes

Publications analysées :

Sherrard RM[1], Morellini N, Jourdan N, *et al*. Low-intensity electromagnetic fields induce human cryptochrome to modulate intracellular reactive oxygen species. *PLoS Biol* 2018 ; 16 : e2006229.

doi : 10.1371/journal.pbio.2006229

Landler L[2], Keays DA. Cryptochrome: the magnetosensor with a sinister side? *PLoS Biol* 2018 ; 16 : e3000018.

doi : 10.1371/journal.pbio.3000018

[1] Sorbonne Université, CNRS Unit Biological Adaptation and Ageing, Team Repairing Neural Networks, Paris, France.

[2] Research Institute of Molecular Pathology, Vienna Biocentre, Vienne, Autriche.

POUR UNE RÉHABILITATION DU MODÈLE DOSE-RÉPONSE HORMÉTIQUE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2019

Les auteurs de cet article plaident pour l'intégration du modèle de type hormétique à l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions environnementales. Ils mettent en avant l'accumulation des démonstrations expérimentales d'une dualité de la relation dose-réponse pour de nombreux stresseurs environnementaux, ainsi que l'avancée des connaissances relatives aux effets des faibles doses.

Importante en biologie, écologie et physiologie, la relation dose-réponse est le pilier de la pharmacologie et de la toxicologie. Deux modèles ont été successivement développés : le premier admettant un seuil de dose en-dessous duquel aucun effet n'est observé et le deuxième de type linéaire sans seuil, largement appliqué notamment pour l'évaluation du risque de cancer associé à une exposition environnementale.

Un troisième modèle existe, celui d'une relation de type hormétique caractérisée par l'opposition des réponses aux faibles et fortes doses (courbe biphasique en « J » ou en « U »). En toxicologie, il illustre la notion qu'une petite dose de stress peut être « bonne » pour l'organisme, une légère perturbation de l'homéostasie entraînant l'activation de mécanismes adaptatifs qui renforcent sa résilience. Cette réponse initiale de stimulation des défenses est observée jusqu'à un seuil de toxicité (*No Observed Adverse Effect Level* [NOAEL]) à partir duquel elle est remplacée par une réponse de type inhibitrice.

Ce modèle a un passé chaotique, tombant en désuétude ou remis au goût du jour au fil du débat sur les effets des faibles doses. Les auteurs de cet article considèrent qu'il est temps de lui faire une place définitive au vu des dernières acquisitions de la recherche. Leur argumentation s'appuie sur la caractérisation de la relation dose-réponse dans la plage des faibles doses, et sur la découverte d'un mécanisme adaptatif qui fournit de nouvelles preuves d'une « plasticité biologique » fondamentale pour la santé, si ce n'est la survie, de l'organisme.

PROGRÈS DES CONNAISSANCES

Une vaste base de données expérimentales soutient aujourd'hui le phénomène d'hormèse, qui a été décrit dans des organismes variés (microbiens, végétaux [plantes, algues, champignons] et animaux [invertébrés et vertébrés] à différents niveaux d'organisation biologique [cellule, organe, individu]) pour un grand nombre de stresseurs environnementaux physiques et chimiques, indépendamment de leur mécanisme d'action. Les milliers de courbes dose-réponse d'allure hormétique, obtenues pour différents *endpoints* (métabolisme cellulaire, croissance, comportement, survie, longévité, etc.) dans des études incluant des groupes témoins adéquats, ont permis d'établir les caractéristiques générales de la stimulation initiale. Son ampleur est le plus souvent modeste (augmentation de 30 à 60 % par rapport au témoin) et atteint un pic maximum de 200 % généralement observé pour une dose relativement proche

de la NOAEL (jusqu'à 10 fois inférieure), la plage de stimulation pouvant s'étendre au maximum à une dose 100 fois moindre.

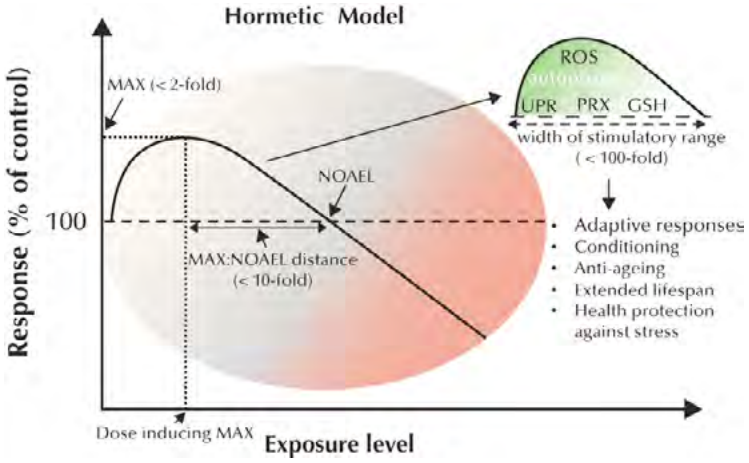
Des réponses adaptatives complexes ont lieu dans cette zone, incluant la production d'espèces réactives de l'oxygène (parmi d'autres composés endogènes) et la modulation de l'expression de molécules de signalisation, qui ont initialement été considérées par les chercheurs pour expliquer, par exemple, l'augmentation de la longévité du nématode *Caenorhabditis elegans* (modèle animal majeur en biologie du développement) ponctuellement exposé à de faibles doses de molécules pharmacologiquement actives (lonidamine, metformine, naphtoquinone) ou soumis à un stress nutritionnel (restriction énergétique ou déficit en nutriments). Mais un autre phénomène de découverte récente – l'autophagie, dont la description a valu à son auteur le prix Nobel de médecine 2016 – retient désormais l'attention.

L'autophagie se réfère au processus d'autodigestion par une cellule de ses constituants et organites défectueux, endommagés ou ayant cessé d'être fonctionnels. Plusieurs travaux utilisant *C. elegans* ont montré que ce processus est stimulé par une légère carence nutritionnelle (il constituerait alors un moyen pour la cellule d'assurer sa survie en recyclant des métabolites), et plus largement par tout agent environnemental induisant un stress modéré du réticulum endoplasmique, une diminution de la signalisation par des facteurs de croissance ou une altération de la fonction mitochondriale.

RÉHABILITER LE MODÈLE HORMÉTIQUE

L'autophagie est considérée comme un processus critique de maintenance cellulaire et d'élimination des déchets dont la défaillance pourrait être impliquée dans le processus de vieillissement, ainsi que dans la survenue de maladies neurodégénératives et de cancers. Son entrée au rang des processus activés par une « petite dose de stress » relance l'intérêt pour le modèle hormétique. En l'excluant, les agences chargées d'évaluer les impacts sanitaires des expositions environnementales négligent tout un pan de la biologie, ignorent son caractère dynamique et adaptatif, et finalement se privent de moyens d'optimiser la santé publique autres que l'éviction pure et simple du danger.

Dans la perspective d'intégrer le modèle hormétique à l'évaluation des risques sanitaires, les recherches devraient s'orienter vers d'autres aspects que la dose. Les effets de la durée de l'exposition, de son caractère ponctuel ou répété, ainsi que des caractéristiques de l'individu au moment de l'exposition (son âge, son stade de développement, son état de santé) nécessitent en particulier d'être explorés.



COMMENTAIRES

De faibles doses d'agents chimiques et/ou physiques peuvent induire des effets protecteurs et bénéfiques, alors que c'est le contraire qui se produit à des doses plus élevées (phénomène d'hormèse – réponse de stimulation des défenses biologiques, généralement favorable, à des expositions de faibles doses de toxines ou d'autres agents ou phénomènes générateurs de stress). Des résultats présentés dans l'article remettent en question l'histoire et la pratique de la toxicologie et de la pharmacologie, ainsi que, en fin de course, le rôle de la réglementation. Voilà un pavé dans la mare de l'absence de *casus belli* dans les relations causes-effets et c'est très bien.

Se donner un modèle consiste à définir des objets ou des propriétés et à les représenter pour les manipuler mathématiquement. Mais, en même temps, il est nécessaire d'expérimenter l'effet d'un polluant pour alimenter le modèle, généralement par des études sur l'animal (les techniques de bio-printing très récentes ne sont pas encore standardisées) – avec la difficulté ultérieure de la transition de l'animal à l'homme. Pour disposer de résultats dans des temps raisonnables, on utilise généralement des doses suffisantes pour que les effets soient rapidement mesurables, avec ensuite une extrapolation linéaire aux faibles doses... Voilà un cas typique de non-intelligibilité d'un système complexe supposé linéaire (déjà mono-polluant) qui rend l'expertise scientifique bien hasardeuse parce qu'il est difficile expérimentalement de sortir des déficits de connaissance et, comme le résultat est plus ou moins accepté par l'État et les partenaires sociaux (rhétorique de légitimation), on met de côté de possibles divergences dans les différents réseaux d'acteurs.

Faire le procès d'un consensus mou a le mérite de rappeler que l'incomplétude des connaissances limite l'avis heureux et crédible. Mais, pour autant, que peut-on faire de mieux à partir des connaissances actuelles, d'autant plus qu'il faut travailler sur des pollutions clairement définies, sans impuretés pour les substances chimiques, qu'il est difficile de bien travailler sur des multi-nuisances, de tenir compte d'aspects interindividuels, etc. Ce que ne nous disent pas les auteurs, c'est comment comprendre et maîtriser les complexités à l'œuvre, comment définir une méthodologie robuste, comment réaliser des modèles plus réalistes qui éviteraient les réductions actuelles, un peu arbitraires et parfois dérisoires ?

Finalement, s'engager en une bonne prévention des risques reste une bonne méthode pour éviter ces difficultés...

Jean-Claude André

Publication analysée : Agathokleous E[1], Kitao M, Calabrese EJ. Environmental hormesis and its fundamental biological basis: rewriting the history of toxicology. *Environ Res* 2018 ; 165 : 274-8.

doi : 10.1016/j.envres.2018.04.034

[1] Hokkaido Research Center, Forestry and Forest Products Research Institute (FFPRI), Forest Research and Management Organization, Sapporo, Hokkaido, Japon.

LA NOUVELLE APPROCHE DE « UNE SEULE SANTÉ » (*ONE HEALTH*)

Jean Simos

Responsable Division Environmental Health & Health Promotion, Institut de santé globale, Université de Genève, Suisse.

L'approche *One Health* émerge dans la continuité du concept *One Medicine*. Elle apporte la valeur ajoutée des collaborations interdisciplinaires et intersectorielles dans un domaine d'interface. La santé urbaine, avec les questions complexes et à multiples facettes des Villes sur les facteurs de pathogénèse, de salutogénèse et de préservation de la biodiversité, est son terrain de prédilection. La surveillance communautaire intégrée des zoonoses est une voie prometteuse pour réduire les effets sur la santé et le coût des épidémies émergentes ou conséquentes du changement climatique. Enfin, *One Health* va bien au-delà des seules maladies transmissibles et souligne l'intérêt d'opérer au niveau d'une population en intégrant les aspects relatifs à sa qualité de vie.

De « *One Medicine* » à « *One Health* »

Le concept « One Medicine » est fondé sur le constat de base qu'il n'y ait pas de différence de paradigme entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire : les deux disciplines partagent une base commune de connaissances en anatomie, en physiologie, en pathologie et sur l'origine des maladies dans toutes les espèces [1] (Schwab, 1984). Toutefois, ce terme reflète insuffisamment les interactions entre la santé humaine et animale qui dépassent les questions cliniques individuelles et comprennent l'écologie, la santé publique et les dimensions sociétales plus larges [2]. « One Medicine » évolue ainsi vers « One Health » par la mise en œuvre concrète de la pensée contemporaine sur la santé et les écosystèmes, ainsi qu'une validation minutieuse des résultats obtenus [3].

L'approche *One Health, « Une seule santé » en français*, aborde les questions aux intersections de la santé humaine, animale et environnementale à différents niveaux (local, national et mondial), en utilisant les connaissances expertes provenant de plusieurs disciplines : médecine humaine, médecine vétérinaire, santé publique, urbanisme, sciences de l'environnement, etc., mais aussi et surtout en apportant la valeur ajoutée des collaborations interdisciplinaires et intersectorielles dans ce domaine d'interface. Elle offre ainsi la possibilité d'une meilleure compréhension de la gamme d'impacts et de solutions de ces questions complexes car relevant à la fois de trois domaines interconnectés mais distants [4].

One Health et milieux urbains

Dans un numéro spécial « Forêts et Santé publique » paru au printemps 2019 et conjointement édité par la *Revue forestière française* et la revue *Santé publique*, Bolon *et al*. ont mis en évidence les risques mais aussi les bénéfices pour la santé des espaces verts et forêts en ville [5]. L'urbanisation s'accompagne d'un changement anthropique spectaculaire des paysages, avec une dégradation, un remplacement ou une perte complète des écosystèmes naturels. Dans certains cas, l'urbanisation rapide a fragmenté les forêts et créé des parcelles de forêts isolées au milieu des villes ou sur leurs bords, comme à Berlin, Paris ou Mumbay. Dans d'autres villes, des forêts ou des parcs ont été créés *de novo* par replantation. Ces modifications des écosystèmes naturels ont ensuite conduit à l'émergence de nouvelles dynamiques et d'un nouvel ensemble d'interactions socio-écologiques entre les seuls humains, mais aussi entre les humains, d'autres espèces et leurs écosystèmes, du niveau local au niveau global. L'urbanisation, le changement d'utilisation des terres et la croissance de la population humaine font partie des causes les plus importantes de l'extinction des espèces et en conséquence de la perte de la fonction des écosystèmes. Le taux actuel d'extinction des espèces est tout à fait sans précédent au niveau global et à l'échelle des villes il a aussi été rapporté un déclin des espèces natives. Malgré cela, des espèces d'animaux sauvages se sont adaptées aux milieux urbains et ont trouvé de nouvelles opportunités pour prospérer et proliférer en cohabitation avec les humains. La diversité des habitats urbains (parcs, forêts, jardins) et des ressources alimentaires en abondance (déchets alimentaires, nourritures pour animaux de compagnie, fruits, graines, etc.) font des environnements urbains et péri-urbains des zones attractives pour de nombreux animaux sauvages. Parcs et espaces verts, étangs et rivières urbaines hébergent une biodiversité considérable même dans les plus grandes villes du monde. Les parcs urbains constituent des points chauds (*hotspots*) de biodiversité dans différentes régions du monde.

Par ailleurs, les animaux de compagnie et animaux domestiques ont tendance à être considérés comme des membres de nos familles et partagent notre maison et nos villes. Ceci est particulièrement vrai dans le monde occidental, mais aussi de plus en plus en Asie. Aux USA, c'est 68 % des foyers qui possèdent un animal de compagnie, essentiellement des chiens et chats (184 millions d'individus), mais avec la mondialisation du commerce des animaux, les animaux de compagnie comprennent également des reptiles (9,4 millions) et des petits animaux comme les rongeurs (14 millions) [6]. D'autres animaux domestiques tels que la volaille ou le bétail sont élevés massivement dans les zones péri-urbaines pour satisfaire la demande croissante des populations humaines, en particulier dans les pays émergents et en voie de développement. Cette production animale périurbaine croit rapidement et représente déjà 34 % de la production totale de viande et près de 70 % de la production d'œufs dans le monde. Dans les pays développés, les animaux d'élevage et les pratiques agricoles font leur apparition dans les villes, par exemple les poulaillers urbains, comme une tendance écologique contre la production animale industrielle et pour un meilleur contrôle des aliments consommés. L'agriculture urbaine favorise aussi le renforcement des liens sociaux, des communautés, des loisirs ou l'éducation (ferme pédagogique).

Cette biodiversité urbaine peut avoir des implications aussi bien positives que négatives pour la santé humaine et plus largement pour la santé des écosystèmes. S'ouvre alors un débat passionnel et passionnant entre les promoteurs de la conservation de la biodiversité et du ré-ensauvagement (*rewilding*) de nos villes et les tenants d'une démarche plus aseptisée et hygiéniste. Une approche systémique et intégrée de la santé, prenant en compte la forte interdépendance de la santé humaine avec celle des animaux et des écosystèmes, devient alors une nécessité.

Interdisciplinarité

Dans ce contexte socio-écologique, l'approche *One Health* élargit son champ d'action et s'intéresse plus particulièrement aux interactions socio-écologiques entre les populations humaines et animales lors de changement environnemental anthropogénique. Par exemple, les changements dans l'utilisation des sols, comme la déforestation pour étendre les surfaces agricoles ou le développement des villes, certains comportements humains (ex. : consommation de viande de brousse, écotourisme) vont augmenter le contact entre les humains et la faune sauvage, réservoir de maladies infectieuses et, par conséquent, les risques de diffusion d'une infection animale à l'homme. Cela renforce le besoin de disciplines telles que l'écologie animale, l'écologie des maladies, les sciences de l'environnement et de la conservation, la socio-anthropologie etc., mais également fait émerger des nouvelles disciplines comme la médecine environnementale (*conservation medicine*). C'est dans ce bouillonnement d'initiatives novatrices qu'est paru un rapport de l'Organisation mondiale de la santé qui souligne l'importance de la conservation de la biodiversité en tant que service écosystémique pour assurer la santé humaine [7].

Dans un éditorial conjoint [8], F. Godlee (BMJ) et A. Waters (Vet Record) expliquent pourquoi médecins et vétérinaires devraient s'investir à fond dans *One Health*, en avançant 4 raisons principales :

- les zoonoses ont une large contribution dans la charge totale des maladies infectieuses sur la santé humaine (60 % de tous les pathogènes humains et 75 % des nouveaux ou émergents),
- médecins et vétérinaires ont une responsabilité partagée pour la gestion inappropriée des antibiotiques, passée et actuelle, une des plus grandes menaces futures pour la santé humaine,
- les pratiques d'élevage à travers le monde influencent grandement la qualité et la sécurité de notre nourriture, avec des implications évidentes pour la santé humaine,
- l'activité humaine dévaste l'environnement naturel, dont nous dépendons tous.

Maladies non transmissibles, changement climatique et surveillance communautaire intégrée

Néanmoins, l'approche *One Health* va au-delà des zoonoses et des maladies infectieuses et prend progressivement de l'importance pour l'approche intégrée des maladies non transmissibles. L'obésité, la santé mentale, les maladies cardiovasculaires, etc., créent des nouvelles opportunités pour *One Health*. Ainsi, les forêts et espaces verts urbains favorisent le ressourcement nécessaire au bien-être et à la promotion de la santé mentale ; encouragent l'activité physique, élément essentiel pour lutter, entre autres, contre l'obésité, le diabète de type II et les maladies cardiovasculaires ; contribuent à l'amélioration du capital social à travers des interactions sociales accrues ; et participent de manière spécifique à la lutte contre les inégalités sociales de santé.

Dans une sorte de réponse à la publication par *The Lancet* d'un « compte à rebours » sur la santé et le changement climatique pour suivre les effets de l'atténuation du changement climatique sur la santé publique, Zinsstag *et al.* [9] proposent d'aller au-delà de la seule focalisation sur les humains. Les animaux, y compris la faune, le bétail et les animaux domestiques, peuvent également être touchés par le changement climatique. Les auteurs postulent que les approches intégrées sauvent des vies humaines et animales et réduisent les coûts par rapport à ce que réussissent les secteurs de la santé publique et animale en travaillant séparément. Une approche *One Health* pour l'adaptation au changement climatique peut contribuer de manière significative à la sécurité alimentaire en mettant l'accent sur les aliments d'origine animale, les systèmes d'élevage extensifs, l'assainissement de l'environnement, et propose d'aller vers des systèmes d'intervention et de surveillance intégrés, aussi bien

au niveau régional que global. La surveillance communautaire intégrée des zoonoses est une voie prometteuse pour réduire les effets du changement climatique sur la santé car le coût des épidémies de zoonoses émergentes pourrait être beaucoup plus faible s'il est détecté tôt dans le vecteur ou dans le bétail plutôt que plus tard chez l'homme.

En ce sens, il est intéressant de souligner la démarche de priorisation des zoonoses à l'aide d'un outil d'aide multicritère à la décision (AMCD), en l'occurrence la méthode PROMETHEE, effectuée par l'Observatoire multipartite québécois sur les zoonoses et l'adaptation aux changements climatiques [10]. Cette démarche a conduit à l'établissement d'une liste consensuelle de 32 zoonoses priorisées, prenant en compte la multiplicité des enjeux présents, notamment leurs impacts en santé publique, en santé animale et environnementale, leurs impacts socio-économiques et leur capacité d'émergence. De cette liste, 9 zoonoses prioritaires se démarquent : il s'agit du virus du Nil Occidental, du botulisme, de la rage, de la salmonellose, de la listériose, de l'infection à Escherichia coli, du syndrome pulmonaire à Hantavirus, de l'influenza aviaire et de la maladie de Lyme. L'exercice de priorisation à l'aide d'un outil AMCD a également permis de mettre en évidence les manques de connaissances au Québec pour certaines zoonoses. Cela représente bien sûr des défis à relever, mais également de nouvelles opportunités de recherche à exploiter, permettant de façon concrète aux décideurs de cibler où mettre des ressources pour combler ces manques.

Ce qui est vrai pour la grande mutation du changement climatique l'est aussi pour des phénomènes plus répétitifs, comme les flambées épidémiques périodiques. Ce début 2020 nous donne une excellente illustration avec la pandémie du covid-19 et on se réjouit de lire dans les prochains mois des analyses sur la valeur ajoutée que *One Health* pourrait apporter sur l'atténuation des impacts sanitaires et économiques qui accompagnent une telle épidémie.

Conclusion

En conclusion, avec les développements récents de *One Health*, les propos tenus par Jean Lesne dans un « Mot-à-Mot » de 2015, lorsqu'il évoquait ce concept alors émergent, raisonnent avec encore plus de justesse [11] :

> « *Nous atteignons là une limite méthodologique actuelle de l'épidémiologie, discipline scientifique maîtresse dont la tâche est de décrire et d'expliquer les effets de santé dans les populations. Il lui est demandé de passer de l'individu à la population. S'il est vrai que les facteurs causaux spécifiques de maladies particulières sont les mieux identifiés au niveau individuel (le lien causal entre tabagisme et cancer du poumon a été établi par comparaison entre groupes d'individus fumeurs et non-fumeurs, et non en comparant des populations avec des proportions de fumeurs hautes et basses), beaucoup de questions importantes sur la santé et la maladie humaine se rapportent aux influences qui apparaissent et opèrent au niveau de la population (par exemple, comment le plan d'urbanisme influence l'excès de mortalité pendant les vagues de chaleur, ou comment les schémas modernes de commerce, de migration de populations, de pauvreté urbaine, d'absence de disponibilité d'une eau de boisson saine et d'infrastructures d'assainissement ont potentialisé la continuation au XXI^e^ siècle de la pandémie de choléra ?)* ».

Bibliographie

[1] Schwabe, C.W. (1984). *Veterinary Medicine and Human Health*. Williams & Wilkins, Baltimore.

[2] Zinsstag, J., Schelling, E., Wyss, K., Mahamat, M.B. (2005). Potential of cooperation between human and animal health to strengthen health systems. *Lancet*, volume 366, 2142–45.

[3] Zinsstag, J., Schelling, E., Tanner, M., Waltner-Toews, D. (2011). From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. *Preventive Veterinary Medicine*, volume 101, 148–156.

[4] Lebov, J., Grieger, K., Womack, D., Zaccaro, D., Whitehead, N., Kowalcyk, B., MacDonald, P.D.M. (2017). A framework for One Health research. *One Health*, volume 3, 44–50.

[5] Bolon, I., Cantoreggi, N., Simos, J., Ruiz de Castañeda, R. (2018). Espaces verts et forêts en ville : Bénéfices et risques pour la santé humaine selon l'approche « Une seule santé » (One Health). *Revue forestière française*, LXX, 2-3-4-2018, AgroParisTech.

[6] APPA National Pet Owners Survey 2017-2018. [on line]. Disponible sur : http://www.americanpetproducts.org/press_industrytrends.asp

[7] WHO & WMO (2015). *Heatwaves and Health: Guidance on Warning-System Development*. Geneva: World Meteorological Organization (WMO) and World Health Organization (WHO).

[8] Godlee, F., Waters, A. (2018). Healthy people, healthy animals, and a healthy environment: One Health. Global challenges require collaborative interdisciplinary approaches. *British Medical Journal*, 2018 ; 362:k3020 ; doi: 10.1136/bmj.k3020 (Publié le 12.07.2018).

[9] Zinsstag, J., Crump, L., Schelling, E., Hattendorf, J., Maidane, Y.O., Ali, K.O., Muhummed, A., Umer, A.A., Aliyi, F., Nooh, F., Abdikadir, M.I., Ali, S.M., Hartinger, S., Mäusezahl, D., Berger Gonzalez de White, M., Cordon-Rosales, C., Alvarez Castillo, D., McCracken, J., Abakar, F., Cercamondi, C., Emmenegger, S., Maier, E., Karanja, S., Bolon, I., Ruiz de Castañeda, R., Bonfoh, B., Tschopp, R., Probst-Hensch, N., Cissé, G. (2018). Climate change and One Health. *FEMS Microbiology Letters*, 365, 2018, fny085.

[10] Simon, A., Aenishaenslin, C., Hongoh, V., Lowe, A.-M. (2018). *Priorisation des zoonoses au Québec dans un contexte d'adaptation aux changements climatiques à l'aide d'un outil d'aide à la décision multicritère*. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et Université de Montréal (UdeM), Gouvernement du Québec, Montréal.

[11] Lesne, J. (2015). Environnement Santé – écosanté. *Environnement, Risques et Santé*, Rubrique Mot-à-Mot, Vol. 14, n° 3, mai-juin 2015, pp. 256-258.