

2022

YEAR **BOOK**

Santé et Environnement®

Pathologies • Contaminants
Milieu de vie • Fondements scientifiques



Près de 50 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

© 2022, 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 2022

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Julien Caudeville

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

Pierre-André Cabanes

EDF - Service des Études médicales,
Paris

Agnès Lefranc

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

Francelyne Marano

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

Fabrice Nesslany

Chef du service Toxicologie Institut Pasteur
Lille

Georges Salines

Chef du bureau de la santé environnementale
et de l'hygiène
Ville de Paris – Direction de l'Action sociale,
de l'enfance et de la santé,
Paris

Jean Simos

Institut de Santé Globale
Université de Genève,
Suisse

Fabien Squinazi

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

ÉDITORIAL

YearBook 2022

C'est une année riche pour le YearBook Santé et Environnement 2022, avec pas moins de 12 synthèses originales ! L'accent a été mis sur les nouveaux outils d'évaluation, qu'il s'agisse de mesurer la qualité nutritionnelle d'un produit alimentaire (Nutri-Score) ou de la qualité environnementale et sanitaire d'un logement (Domiscore). Ce dernier s'intéresse non seulement aux caractéristiques d'un logement pouvant avoir un impact sur la santé de ses habitants, mais aussi à l'environnement proche du logement et à la vulnérabilité de ses habitants. Développé que très récemment en France, il n'est pas encore très connu ni utilisé. Le Nutri-Score, en revanche, fait souvent parler de lui, notamment de la part de certains producteurs artisanaux, car leurs produits sont parfois mal classés par cet outil. Il est aussi bien connu du grand public comme le montre la dernière étude de Santé publique France, qui rapporte que 53 % des personnes interrogées disent avoir été influencées dans leurs achats par le Nutri-Score.

Les substances chimiques présentes dans notre environnement sont traitées dans plusieurs articles de ce numéro. Citons, par exemple, l'article rapportant les résultats de la nouvelle expertise collective de l'Inserm sur les pesticides, qui confirme le lien entre l'utilisation de certains d'entre eux et la survenue de cancers (lymphomes non hodgkiniens – notamment pour les pesticides organophosphorés, myélome multiple et cancer de la prostate) ou de la maladie de Parkinson (notamment pour les insecticides organochlorés). La question des avancées technologiques est également abordée. Ainsi, un article fait le point sur les nouvelles approches méthodologiques permettant d'évaluer le risque sanitaire associé à l'exposition aux produits chimiques. En effet, ce n'est pas avec les méthodes traditionnelles, longues et coûteuses, que l'on pourra évaluer le risque pour les quelque 350 000 substances chimiques déjà produites aujourd'hui !

Enfin, parmi les autres sujets traités, citons pêle-mêle la construction d'indicateurs en santé environnement pour orienter les décisions publiques, le rôle des facteurs environnementaux et sociétaux dans la survenue de l'obésité, les modalités de transmission des virus respiratoires ou l'imprégnation de la population française par les métaux lourds.

Bonne lecture !

Pierre-André Cabanes

pierre-andre.cabanes@edf.fr

SOMMAIRE

1.		
PATHOLOGIES	1
Maladies de la civilisation	3
Maladies infectieuses	7
Maladies neurologiques	17
Troubles métaboliques	23
Troubles de la reproduction et du développement	29
2.		
CONTAMINANTS	35
Alimentation	37
Autres produits chimiques	43
Micro-organismes	55
Nanotechnologies	61
Perturbateurs endocriniens	65
Phytoprotecteurs	75
Rayonnements non ionisants - Écrans	79
3.		
MILIEU DE VIE	89
Changement climatique	91
Habitat	93
Pollution atmosphérique	103
4.		
FONDEMENTS SCIENTIFIQUES	119
Aspects sociologiques et gestion du risque	121
Mécanisme d'action - Épigénétique et environnement	129
Méthodes	131
Méthodologie - Biosurveillance	139

1.

PATHOLOGIES

L'HYPERSENSIBILITÉ ÉLECTROMAGNÉTIQUE : REVUE CRITIQUE DES HYPOTHÈSES EXPLICATIVES

Analyse rédigée par Georges Salines - Volume 20, numéro 2, Mars-Avril 2021

L'électro-hypersensibilité (EHS) est une condition définie par l'attribution autodiagnostiquée de symptômes non spécifiques à l'exposition à des champs électromagnétiques (CEM) d'origine anthropique. Différentes hypothèses explicatives sur l'origine des symptômes ont été proposées dans la littérature, que cet article analyse de manière critique.

Trois hypothèses ont été identifiées dans la littérature consultée :

- l'hypothèse électromagnétique qui considère que les symptômes de l'électro-hypersensibilité (EHS) résultent de l'exposition aux champs électromagnétiques (CEM) ;
- l'hypothèse cognitive, qui classe l'EHS comme un effet nocebo résultant de fausses croyances sur la nocivité des CEM ;
- l'hypothèse attributive qui conçoit l'adhésion au diagnostic d'EHS comme une stratégie d'explication de symptômes ressentis préexistants.

L'HYPOTHÈSE ÉLECTROMAGNÉTIQUE

Elle repose sur deux arguments :

- les patients eux-mêmes attribuent leurs symptômes à leur exposition aux CEM ;
- l'apparition puis la multiplication des cas d'EHS sont cohérentes avec l'augmentation récente de l'exposition aux CEM, résultant de la multiplication des technologies et dispositifs de communication sans fil.

La crédibilité de cette hypothèse rencontre cependant des difficultés majeures.

Tout d'abord, sa plausibilité biologique est faible. Les effets biologiques qui ont été démontrés pour les CEM ne peuvent expliquer les symptômes ressentis par les personnes EHS car :

- leurs conséquences sur la santé sont qualitativement différentes ;
- les niveaux d'exposition requis pour que de telles conséquences apparaissent sont beaucoup plus élevés que ceux réellement observés dans les environnements quotidiens.

Par exemple, les CEM de haute fréquence ont une capacité démontrée à chauffer la matière organique *via* la polarisation alternative de molécules d'eau. De tels effets thermiques pourraient conduire à des brûlures superficielles ou profondes, à une opacification du cristallin (cataracte), ou à une hyperthermie générale. Mais ce ne sont pas les symptômes dont se plaignent les personnes EHS et les niveaux d'exposition de la population générale sont très

largement insuffisants pour provoquer de tels effets. Les études *in vivo* et *in vitro* n'ont pas non plus trouvé de preuves concluantes d'un effet oxydant de l'exposition aux CEM. Il reste donc à l'heure actuelle impossible à expliquer, d'un point de vue biophysique, comment l'exposition aux CEM pourrait provoquer des symptômes EHS.

Par ailleurs, les résultats des études expérimentales « de provocation », consistant à exposer intentionnellement, en double aveugle, des personnes EHS aux CEM afin d'observer leurs réactions ne montrent aucun lien entre cette exposition

et les évaluations subjectives des participants (sentiment d'être exposé, nombre et intensité des symptômes, etc.), et pas davantage avec les réponses physiologiques (variabilité de la fréquence cardiaque, température et conductance cutanée, chimie du sang, électro-encéphalographie du sommeil, etc.).

Enfin, les études épidémiologiques environnementales, qui cherchent à évaluer la relation entre l'exposition aux CEM dans la vie quotidienne et les symptômes EHS, ont elles aussi des résultats principalement négatifs.

L'HYPOTHÈSE COGNITIVE

Dans cette hypothèse, les symptômes EHS sont considérés comme une réponse nocebo à l'exposition perçue aux CEM.

Cette hypothèse se fonde :

- sur les résultats des études expérimentales, où les réactions des personnes EHS apparaissent souvent en corrélation avec l'exposition perçue et où les réactions des sujets sains à une exposition fictive peuvent être amplifiées par la fourniture d'informations alarmistes sur les effets des CEM sur la santé ;
- sur les résultats des études environnementales, où les plaintes des sujets apparaissent la plupart du temps indépendamment de l'exposition estimée ou mesurée, mais significativement corrélées à l'exposition perçue. En d'autres termes, plus les sujets EHS croient être exposés, plus ils sont malades, indépendamment de leur exposition réelle.

Par ailleurs, l'effet nocebo est un modèle physiopathologique cohérent qui est sans doute applicable à d'autres intolérances environnementales : aux produits chimiques, aux éoliennes, aux lignes électriques.

Cette hypothèse rencontre cependant elle aussi certaines difficultés.

Tout d'abord, si les résultats expérimentaux démontrent que les réponses nocebo peuvent être induites expérimentalement, et que les personnes EHS y sont sensibles, rien n'indique que les personnes EHS sont plus susceptibles que les autres de produire de telles réponses. Il n'existe pas non plus

d'étude longitudinale qui viendrait montrer que la réception d'informations alarmistes à propos des CEM par des sujets préalablement asymptomatiques pourrait conduire à des formes même légères d'EHS. Par exemple, les militants qui militent contre « les ondes » devraient être, selon l'hypothèse cognitive, des candidats de premier ordre pour devenir EHS, puisqu'ils s'inquiètent de la sécurité des CEM, mais ce n'est pas ce que l'on observe. Les seules personnes EHS engagées dans des actions militantes se considéraient déjà comme telles préalablement à leur engagement. D'une manière générale, la prévalence des inquiétudes liées aux CEM dans la population est d'ailleurs très supérieure à celle de l'EHS.

Mais l'argument le plus fort en défaveur de l'hypothèse cognitive est qu'elle ne cadre pas avec les trajectoires des patients : dans la plupart des études qualitatives, ces trajectoires ne commencent pas par la réception d'informations alarmistes sur les effets des CEM sur la santé, mais avec l'apparition d'une maladie pour laquelle l'EHS a fini par apparaître comme une explication. Ceci est logique, car il est assez difficile de savoir quand on est exposé aux CEM, faute de récepteurs sensoriels adaptés. En conséquence, les personnes EHS ont tendance à évaluer leur exposition uniquement lorsqu'elles présentent des symptômes et ressentent le besoin d'une explication. Leurs attributions sont donc essentiellement de nature rétrospective. Sur ce point, l'EHS diffère d'autres intolérances environnementales, en particulier la sensibilité chimique multiple, qui sont déclenchées par des stimuli qui peuvent être perçus sensoriellement, et sont plus susceptibles d'impliquer des mécanismes de conditionnement inconscient.

L'HYPOTHÈSE ATTRIBUTIVE

Cette troisième hypothèse conçoit l'EHS comme une stratégie d'adaptation à des conditions préexistantes, qui sont rendus plus faciles à gérer par attribution à l'exposition aux

CEM. Plutôt que de se sentir malades parce qu'ils pensent être exposés aux CEM (comme dans l'hypothèse cognitive), les sujets pensent qu'ils sont exposés à des CEM nocifs

parce qu'ils se sentent malades et qu'ils cherchent une cause possible.

Dans la plupart des cas, les sujets EHS sollicitent d'abord une aide médicale et ne parviennent pas à obtenir des médecins qu'ils consultent un diagnostic convaincant, permettant un traitement efficace. Aucune cause organique ne peut être trouvée malgré de multiples investigations cliniques. L'absence de diagnostic fait douter les médecins et leur entourage de l'origine organique, voire de la réalité de leurs perceptions somatiques, et soulève la suspicion d'un trouble mental, ce qui les fait se sentir profondément stigmatisés. L'absence de traitement efficace exacerbe les sentiments d'anxiété et d'impuissance envers une condition invalidante. Cela augmente leur réceptivité aux solutions non conventionnelles et explique pourquoi ils envisagent la possibilité d'être atteints d'EHS une fois qu'ils en ont entendu parler. Leur engagement envers l'EHS s'approfondit rapidement : ils continuent à y adhérer malgré ses conséquences négatives, par exemple, le coût financier et social élevé des comportements d'évitement des CEM. Il repose sur le fait que cette attribution est la seule solution qu'ils ont découverte pour comprendre et gérer leur maladie. Ce diagnostic leur apporte des ressources d'adaptation importantes (par exemple, une explication « sans reproche », un moyen de prévoir et de gérer les symptômes, le soutien social des groupes EHS, une identité de victime, etc.).

Cette hypothèse attributive n'est pas spécifique de l'EHS mais concerne de nombreux « syndromes somatiques fonctionnels » à l'étiologie non prouvée (participation à la guerre du Golfe pour le syndrome éponyme, exposition à des produits chimiques pour la sensibilité chimique multiple, infection persistante à *Borrelia* pour la maladie de Lyme chronique, etc.). Il existe d'autres points communs entre l'EHS et ces syndromes, à savoir, qu'ils touchent principalement les femmes (qui représentent 62 à 95 % des sujets EHS dans les études par questionnaire et sont significativement comorbides avec l'anxiété et la dépression.

La confirmation de l'hypothèse attributive se heurte cependant à certaines limites. Elle repose principalement sur des données d'entretiens qualitatifs, qui sont sensibles à des biais : biais de mémoire (il est plus facile à chacun de se rappeler les faits passés qui sont en rapport avec ses croyances actuelles), biais de désirabilité (les réponses qui sont perçues comme pouvant donner une impression positive à l'enquêteur sont privilégiées), biais de sélection (seuls certains acceptent une entrevue). De plus, les entretiens qualitatifs ne peuvent éclairer qu'indirectement les aspects inconscients de l'activité cognitive : ils sont plus appropriés pour étudier les raisons mises en avant par les sujets plutôt que les véritables causes de leurs croyances et comportements. Leur interprétation reste toujours quelque peu arbitraire. Enfin, les enquêtes qualitatives sont coûteuses et ne peuvent être réalisées que sur de petits échantillons, dont la représentativité ne peut être garantie : les conclusions qui en sont tirées sont sensibles aux aléas du recrutement et difficiles à généraliser.

Par ailleurs, la prévalence de maladies et symptômes médicalement inexpliqués est forte : la prévalence de troubles somatoformes, définis par la persistance de symptômes inexpliqués sur six mois, associée à une incapacité significative ou une détresse psychologique, a été estimée à 6 % dans la population générale, 16 % chez les patients en soins primaires et 33 % en secondaire. Les attributions disponibles pour leur donner un sens sont nombreuses. Comment expliquer que si peu de patients concernés finissent par se diagnostiquer EHS ? Pourquoi eux et pas les autres ? Ces derniers choisissent-ils une autre attribution, acceptent-ils le diagnostic de « syndrome somatique fonctionnel », ou restent-ils privés de toute explication à leurs symptômes ? Pour quelle raison ?

En conclusion, aucune des hypothèses examinées ne s'avérant totalement acceptable, le débat reste ouvert. Différentes pistes pour l'avenir des recherches sont proposées afin de trancher entre les trois hypothèses. Une possibilité à considérer serait également que les trois hypothèses explicatives soient partiellement vraies, mais qu'elles s'appliquent à des formes distinctes d'EHS.

COMMENTAIRE

Cette vaste revue de la littérature (110 références) est très intéressante. Elle éclaire en particulier la distinction à faire entre deux mécanismes qui sont probablement confondus, dans l'esprit des non-spécialistes, dans le concept fourre-tout de l'« origine psychologique » : l'induction de symptômes à partir de la connaissance préalable d'une exposition redoutée (hypothèse cogni-

tive, reposant sur un effet nocebo) et l'attribution par le patient de symptômes préexistants à une exposition particulière (hypothèse attributive). L'auteur fait preuve cependant d'une prudence qu'on peut juger excessive en semblant parfois renvoyer les trois hypothèses à une même incertitude : les arguments en faveur de l'hypothèse électromagnétique sont faibles. Notam-

ment, la corrélation temporelle entre la diffusion de technologies « sans fil » et la courbe épidémique de l'EHS est parfaitement cohérente avec les deux autres hypothèses. De plus, la corrélation couverture médiatique sur le danger des ondes/nombre de cas d'EHS semble être encore meilleure, comme cela a été montré par certains des articles cités par l'auteur, qui ont d'ailleurs fait l'objet d'une brève dans un numéro précédent d'ERS [1]. Par ailleurs les difficultés soulevées par cette hypothèse électromagnétique (absence de plausibilité biologique, résultats négatifs des études de provocation, etc.) la rendent extrêmement invraisemblable. L'hypothèse cognitive est plus plausible, puisque reposant sur des mécanismes connus et démontrés, mais l'auteur montre très bien qu'elle ne cadre pas, prise isolément, avec les parcours des personnes EHS. L'hypothèse attributive apparaît beaucoup mieux à même d'expliquer les données disponibles. Les limites mentionnées par l'auteur semblent provenir davantage de défis méthodologiques à relever pour confirmer cette hypothèse et parvenir à une compréhension plus complète du phénomène. Sur ce dernier point, d'ailleurs, on peut

imaginer une intégration séquentielle des hypothèses cognitive et attributive : si l'attribution initiale par le patient de ses symptômes à l'exposition aux CEM intervient indépendamment de tout mécanisme de conditionnement cognitif, dès lors qu'il a fait ce lien, il paraît probable que le succès des stratégies d'évitement des expositions qu'il va mettre en œuvre puisse relever d'un effet placebo, et qu'à l'inverse toute prise de conscience d'une exposition puisse entraîner une exacerbation des symptômes par effet nocebo. Dès lors, le mécanisme cognitif va venir renforcer la conviction qu'a le patient de la justesse de son attribution, dans une boucle de rétroaction positive. Cette intégration des deux hypothèses est d'ailleurs proposée dans une lettre à l'éditeur [2].

[1] Nicolle-Mir L. Electrohypersensibilité : baisse simultanée de la prévalence et de la couverture médiatique à Taiwan. *Environ Risque Sante*. 2018;17:457-459. 10.1684/ers.2018.1212

[2] Boehmert C., Withhöft M., Van den Bergh O. Causal perception is central in electromagnetic hypersensitivity - a commentary on Electromagnetic hypersensitivity: a critical review of explanatory hypotheses. *Environ Health*. 2020;19:122.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Dieudonné M. Electromagnetic hypersensitivity: a critical review of explanatory hypotheses. *Environ Health* 2020 ; 19 : 48. Doi : 10.1186/s12940-020-00602-0.

DOI : 10.1684/ers.2021.1536

COVID-19 : QUELLE EST L'EFFICACITÉ DE LA DISTANCE PHYSIQUE, DES MASQUES FACIAUX ET DE LA PROTECTION OCULAIRE POUR PRÉVENIR LA TRANSMISSION ?

Analyse rédigée par Georges Salines - Volume 20, numéro 3, Mai-Juin 2021

Ce travail, financé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), visait à établir l'effet de la distance physique, des masques faciaux et de la protection oculaire sur la transmission du SARS-CoV-2, du SARS-CoV et du MERS-CoV. L'OMS a contribué à définir l'ampleur de l'étude, mais n'a par ailleurs joué aucun rôle dans sa conception et la collecte de données.

MÉTHODES

Les auteurs ont recherché dans les principales bases de données toutes les études incluant des patients atteints de Covid-19, SRAS ou MERS confirmé ou probable défini par l'OMS, et des personnes en contact étroit avec eux, en comparant les distances entre les patients infectés et les personnes exposées, avec ou sans masque facial sur le patient, ou avec ou sans masque facial, protection oculaire ou les deux sur l'individu exposé. La définition des masques faciaux comprenait, entre autres, les masques chirurgicaux et les respirateurs N95¹ ; la protection oculaire comprenait des visières, des écrans faciaux et des lunettes, entre autres.

Les objectifs initiaux étaient d'évaluer la protection offerte par les différentes mesures barrières contre le risque de transmission aérienne (c'est-à-dire, Covid-19, SRAS ou MERS confirmé ou probable défini par l'OMS), d'hospitalisation, d'admission en unité de soins intensifs, de décès, mais également sur le temps de récupération, les éventuels effets négatifs, ainsi que des éléments contextuels tels que l'acceptabilité, la faisabilité, l'effet sur l'équité et les ressources nécessaires aux interventions. Cependant, les données collectées n'ont permis d'analyser que l'effet protecteur vis-à-vis du risque de transmission et certains éléments contextuels. Les études analysées définissaient généralement les cas confirmés comme ceux disposant d'une confirmation en laboratoire (avec ou sans symptômes) et les cas probables comme ceux avec des preuves cliniques de l'infection mais pour lesquels les tests de confirmation n'avaient pas encore été effectués ou n'étaient pas concluants.

Les risques de biais ont été estimés. Des méta-analyses fréquentistes et bayésiennes et des régressions à effets aléatoires ont été réalisées. Le niveau de certitude des preuves a été évalué selon les méthodes Cochrane et l'approche GRADE.

1 Les masques FFP2, FFP1 et FFP3 sont régis par la directive européenne EN 149 : 2001, mise à jour en 2009, qui définit les normes utilisées pour certifier l'efficacité des « dispositifs de protection respiratoire ». Les masques N95 sont couverts par la norme américaine NIOSH-42CFR84, élaborée par le NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*), l'organisme américain chargé de certifier l'efficacité réelle des dispositifs filtrants pour le visage.

RÉSULTATS

Un total de 172 études dans 16 pays sur six continents a été identifié. Elles étaient toutes de nature observationnelle ; aucun essai randomisé n'a été identifié. Sur les 172 études, 66 se sont concentrées sur la distance parcourue par un virus en comparant l'association de différentes distances sur la transmission du virus aux personnes. Sur ces 66 études, cinq étaient mécanistiques, évaluant l'ARN viral, les virions ou les deux cultivés à partir de l'environnement d'un patient infecté.

Un total de 44 études étaient comparatives et remplissaient les critères de la méta-analyse. Elles ont donc été utilisées. Parmi elles, 30 études portaient sur l'association entre l'utilisation de divers types de masques faciaux et de respirateurs par les personnels de santé, les patients, ou les deux avec la transmission de virus. Treize études portaient sur l'association de la protection oculaire à la transmission du virus. La majorité des études portaient sur le SRAS (n = 55) ou le MERS (n = 25). Sur les 44 études comparatives, 40 incluaient des cas confirmés définis par l'OMS, une incluait à la fois des cas confirmés et probables, et les trois autres études incluaient des cas probables. Il n'y a pas eu de modification de l'effet par la définition de cas. La plupart des études faisaient état d'interventions groupées, y compris différentes composantes de l'équipement de protection individuel et de la distanciation, qui étaient généralement traitées par un ajustement statistique. Les études incluses ont toutes eu lieu lors de situations d'épidémie récurrente ou nouvelle de Covid-19, SRAS ou MERS.

Dans 29 études non ajustées et neuf études ajustées, une forte association a été trouvée entre la proximité de l'individu exposé et le risque d'infection (n non ajusté : 10 736 ; risque relatif [RR] : 0,30 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,20-0,44 ; n ajusté : 7 782 ; *odds ratio* ajusté [ORa] : 0,18 ; IC 95 % : 0,09-0,38 ; risque absolu [RA] : 12,8 % avec une distance plus courte contre 2,6 % avec une plus grande distance ; différence de risque [DR] : -10,2% ; IC 95 % : -11,5 à -7,5). Bien qu'il n'y ait eu que six études sur la Covid-19, l'association a été observée quels que soient le virus causal, le milieu de soins par rapport au milieu non médical et le type de masque. Cependant, différentes études ont utilisé des distances différentes pour l'intervention. Par métarégression, la force de l'association était plus grande avec l'augmentation de la distance (changement du RR par mètre : 2,02 ; IC 95 % : 1,08-3,76).

Sur 29 études non ajustées et dix études ajustées, l'utilisation de respirateurs N95 ou similaires ou de masques faciaux (par exemple, des masques chirurgicaux jetables ou des masques

en coton réutilisables similaires de 12 à 16 couches) par les personnes exposées à des personnes infectées ont été associés à une forte réduction du risque d'infection (n non ajusté : 10 170 ; RR : 0,34 ; IC 95 % : 0,26-0,45 ; n ajusté : 2 647 ; ORa : 0,15 ; IC 95 % : 0,07-0,34 ; RA : 3,1 % avec masque facial contre 17,4 % sans masque facial ; DR : -14,3 % ; IC 95 % : -15,9 à -10,7) avec des associations plus fortes dans les milieux de soins (RR : 0,30 ; IC 95 % : 0,22-0,41) par rapport aux établissements hors soins de santé (RR : 0,56 ; IC 95 % : 0,40-0,79). L'association avec la protection contre l'infection était plus prononcée avec les respirateurs N95 ou similaires (ORa : 0,04 ; IC 95 % : 0,004-0,30) par rapport aux autres masques (ORa : 0,33 ; IC 95 % : 0,17-0,61) ; les masques N95 et chirurgicaux avaient également une association plus forte avec la protection que les masques monocouches.

Dans 13 études non ajustées et deux études ajustées, la protection oculaire était associée à un risque plus faible d'infection (n non ajusté : 3 713 ; RR : 0,34 ; IC 95 % : 0,22-0,52 ; RA : 5,5 % avec protection oculaire contre 16,0 % sans protection oculaire ; DR : -10,6 % ; IC 95 % : -12,5 à -7,7 ; n ajusté : 701 ; ORa : 0,22 ; IC 95 % : 0,12-0,39).

À travers 24 études dans les établissements de soins de santé, autres établissements et en population générale, la plupart des parties prenantes ont constaté qu'une distanciation physique et l'utilisation de masques faciaux et de protection oculaire sont des mesures acceptables, faisables et rassurantes. Cependant, étaient aussi rapportés un inconfort fréquent, une utilisation élevée mais inégale des ressources, une communication moins claire et, en établissement de soins, une perception réduite de l'empathie envers les personnels de la part de ceux dont ils s'occupaient.

Les résultats de cette revue fournissent les meilleures preuves disponibles sur le fait que les recommandations actuelles de maintenir au moins 1 m de distance physique sont associées à une forte réduction du risque de transmission, et que des distances de 2 m pourraient être plus efficaces. Ces données suggèrent également que le port de masques faciaux protège les personnes (à la fois les professionnels de santé et le grand public) contre l'infection par les coronavirus, et que la protection des yeux pourrait conférer des avantages supplémentaires. Cependant, aucune de ces interventions n'offrait une protection complète contre l'infection.

Les analyses non ajustées pourraient, à première vue, suggérer que l'utilisation de masques faciaux par le grand public est moins efficace que dans le milieu de soins, mais après avoir

tenu compte de l'utilisation plus fréquente de masques N95 ou similaires dans les établissements de soins de santé, il n'a pas été observé de différences notables d'efficacité de

l'utilisation du masque facial. Le port de masques faciaux était également tout aussi acceptable et faisable par le grand public que par les professionnels de soins.

COMMENTAIRE

Cette étude a été publiée le 1^{er} juin 2020. Cela peut paraître récent, mais certaines formulations de l'article nous font réaliser à quel point cette pandémie va vite mais aussi combien l'humanité est allée vite pour la combattre. Ainsi, il est indiqué qu'au 28 mai 2020, le SARS-CoV-2 avait infecté, d'après le « Worldometer », plus de 5,85 millions d'individus dans le monde et causé plus de 359 000 décès. La même source donne aujourd'hui (3 mars 2021) plus de 115,5 millions de personnes infectées et plus de 2,5 millions de morts.

Mais l'article déplore aussi, pour insister sur l'importance de la prévention, l'absence de médicaments efficaces ou de vaccin disponible dans un avenir imminent, ce qui est heureusement moins vrai aujourd'hui, particulièrement pour ce qui est des vaccins, même si les mesures barrières restent essentielles.

L'article indique « l'utilisation optimale des masques faciaux dans les établissements de soins de santé, qui sont utilisés depuis des décennies pour la prévention des infections, est confrontée à des défis en raison des pénuries d'équipements de protection individuelle (EPI) », ce qui n'est également et fort heureusement plus vrai aujourd'hui.

Enfin, à l'époque où l'article a été écrit, il existait un consensus sur le fait que le SARS-CoV-2 puisse se propager par de grosses gouttelettes, mais il n'était alors

pas encore universellement accepté qu'il puisse également le faire par les aérosols respiratoires. Le dissensus des experts à ce sujet, au niveau mondial comme en France, a conduit à ne pas recommander le port systématique des masques type N95/FFP2 en milieu hospitalier contaminé plutôt que celui des masques chirurgicaux. Or cette méta-analyse fournit des preuves sur le fait que les respirateurs type N95/FFP2 peuvent avoir un effet protecteur plus fort que les masques chirurgicaux. Elle fournit d'ailleurs également des arguments directs en faveur de la transmission par les aérosols, puisque le maintien de distances plus importantes que celles où se diffusent les grosses gouttelettes offre un effet protecteur supérieur.

De même, il a (trop) longtemps été avancé par un certain nombre d'experts que le grand public ne saurait pas utiliser correctement les masques, induisant même des risques plus élevés de transmission par contact avec les muqueuses buccales ou oculaires, ce qui justifiait de ne pas recommander le port du masque hors du milieu de soin. Comme on le sait, cet argument, qui permettait au passage de ne pas trop regretter les pénuries, a été répété par un certain nombre de responsables politiques dans les premiers mois de la pandémie. Or, cette méta-analyse montre qu'il n'a pas été observé de différences notables d'efficacité selon que le masque facial est utilisé par le grand public ou par les professionnels.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Covid-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020 ; 395 : 1973-87. Doi : 10.1016/S0140-6736(20)31142-9

DOI : 10.1684/ers.2021.1549

TRANSMISSION DE LA COVID-19 PAR AÉROSOL : QUELLES CONSÉQUENCES POUR LA SANTÉ PUBLIQUE ?

Analyse rédigée par Francelyne Marano - Volume 20, numéro 1, Janvier-Février 2021

Cet article analyse les données publiées concernant la transmission du SRAS-CoV-2 par aérosol. Trois groupes de publications ont été sélectionnés : les cas de transmission par des individus asymptomatiques en association avec des études qui montrent que la respiration normale et la parole produisent principalement des micro-gouttelettes se retrouvant dans l'aérosol ; des mesures de particules aérosolisées contenant du SRAS-CoV-2 qui restent en suspension dans l'air pendant des heures et qui sont soumises au transport à distance à l'intérieur et à l'extérieur des locaux ; enfin la littérature plus large sur l'importance de la transmission par aérosol des maladies infectieuses. Ce commentaire a pour but de prendre en compte le poids des éléments de preuve disponibles pour répondre à l'importance des aérosols dans la transmission de la Covid-19 et aux implications pour la protection de la santé publique.

Les approches d'évaluation et de gestion des risques ont été adoptées pour la première fois en 1976 afin de répondre à la nécessité de prendre des décisions en matière de santé publique face à l'incertitude scientifique. Dans la démarche classique d'évaluation des risques, les éléments pris en considération reposent sur les données probantes disponibles pour évaluer le danger, la réponse à la dose, l'évaluation de l'exposition et le risque global. Des lacunes dans les connaissances sont identifiées afin de développer la recherche nécessaire pour un meilleur niveau de protection de la santé publique. L'article utilise cette démarche pour la prise en compte de la transmission par aérosol du SRAS-CoV-2 dans la gestion du risque de la pandémie de Covid-19. Pour la Covid-19, le danger est connu mais la réponse à la dose infectante, c'est-à-dire la charge virale nécessaire, est inconnue et des incertitudes existent toujours sur les voies d'exposition et de transmission.

Conformément à l'Organisation mondiale de la santé (OMS), aux *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) et à la littérature scientifique, tout au long de cet article, le terme « aérosol » s'applique aux petites particules respirables de 5-10 μm qui peuvent rester en suspension dans l'air et qui sont capables d'être transportées à courte et à longue distances. Les gouttelettes plus grosses (> 20 μm) se déposent sous l'influence de la gravité à une distance de l'ordre de 1 à 2 mètres. Les gouttelettes intermédiaires entre 10 et 20 μm peuvent également rester en suspension ou se déposer.

L'article reprend les publications qui montrent que des personnes asymptomatiques peuvent propager le virus. Elles suggèrent que la toux et les éternuements pourraient ne pas être le seul moyen de propager le virus. Les chercheurs ont estimé qu'en Chine, une grande proportion des cas de transmission, soit 79 %, proviennent de personnes qui n'avaient pas été testées ; une grande partie était proba-

blement asymptomatique. Ces observations ont été étayées par d'autres cas de transmission en groupe, par exemple lors de la répétition d'une chorale à Mount Vernon, Washington, États-Unis, dont les participants n'étaient pas symptomatiques, limitaient leur contact physique et maintenaient leur distance les uns des autres et où, après une répétition de deux heures, 60 membres se sont retrouvés positifs, dont trois ont été hospitalisés et deux sont morts. En l'absence de symptômes évidents, comme la toux et les éternuements, ces observations soulèvent la question de savoir comment la transmission infectieuse se produit. Or, toutes les études sur les aérosols montrent que la respiration normale et la conversation ont comme conséquence des distributions de taille des gouttelettes de l'ordre de 80-90 % < 1 µm.

En milieu hospitalier, l'ARN viral a été détecté dans l'air à l'intérieur des chambres des patients atteints de la Covid-19 et dans les couloirs avoisinants. Les auteurs notent que « les données suggèrent que les particules virales d'aérosol sont produites par des individus qui ont la maladie Covid-19, même en l'absence de toux ».

Une étude en laboratoire sur le SRAS-CoV-2 mesurant sa viabilité sur diverses surfaces et dans les aérosols concluait que « le virus peut rester viable et infectieux dans les aérosols pendant des heures et sur les surfaces jusqu'à des jours » [1]. Les résultats sont similaires à ceux du SRAS-CoV-1. Leur demi-vie sous forme infectante était similaire dans les aérosols, avec des estimations médianes d'environ 1,1 à 1,2 heures avec 95 % d'intervalle de confiance de 0,64 à 2,64 pour le SRAS-CoV-2 et de 0,78 à 2,43 pour le SRAS-CoV-1.

L'importance de la distribution en taille des gouttelettes et leur pénétration dans les voies respiratoires est à prendre en considération dans la causalité de la maladie. Les petites gouttelettes < 5 µm peuvent pénétrer dans les voies respiratoires jusqu'à l'espace alvéolaire où les virus sont capables de répliquer et d'infecter potentiellement plus graves ; les particules < 10 µm peuvent pénétrer au-delà de la glotte ; tandis que de grandes gouttelettes de diamètre > 20 µm tombent principalement sous l'influence de la

gravité et peuvent former des « fomites » sur les surfaces en se desséchant.

En conclusion, dans l'intérêt de freiner la propagation de la Covid-19, les données actuellement disponibles suggèrent fortement la nécessité de s'attaquer à l'importance de la transmission par aérosol du SRAS-CoV-2. Les auteurs font les recommandations suivantes.

- Recueillir des données pour explorer la concentration, la durée de la survie et les distances de transport du SRAS-CoV-2 sous forme d'aérosol dans des conditions différentes de température et d'humidité.
- Si les aérosols sont confirmés comme une voie de transmission importante pour le SRAS-CoV-2, explorer davantage les concentrations aéroportées et le rôle de la dose dans diverses parties des voies respiratoires dans la progression et la gravité de la maladie.
- Étudier le risque de contamination par les aérosols des bâtiments, des pièces et des surfaces afin de fournir une base pour la décontamination en matière de protection de la santé publique.
- Explorer et enregistrer les données afin de déterminer le rôle que jouent les activités humaines dans la production d'aérosols capables de transmettre le SRAS CoV-2 dans les espaces clos et ouverts. Des débits d'air plus élevés dans ces espaces auraient un effet de dilution important en fonction de la vitesse du courant d'air, l'humidité et la température.
- Réduire l'exposition par inhalation aux aérosols de 5 µm ou moins dans les bâtiments où ils pourraient se former et se concentrer.

Les auteurs considèrent qu'au fur et à mesure que des données plus détaillées seront disponibles, des stratégies de protection à plus long terme pour freiner la transmission du SRAS-CoV-2 et l'incidence de la Covid-19 peuvent être élaborées. Le poids des éléments de preuve actuellement disponibles doit conduire à une prise en compte immédiate de l'importance des aérosols afin de mieux protéger la santé publique.

COMMENTAIRE

La question de la transmission du coronavirus SRAS-CoV-2 s'est posée dès le début de la pandémie. Les infectiologues considéraient alors, qu'étant un virus respiratoire, la transmission s'effectuait par contact direct entre un individu symptomatique et des individus sains, par la toux et les éternuements. Les grosses gouttelettes émises ont alors été considérées comme

jouant un rôle prépondérant dans l'infection. Ceci a conduit aux premiers protocoles proposés à la population générale : les gestes « barrières » comprenant la distance minimum d'1 à 2 mètres entre individus selon les pays (distanciation sociale ou physique), l'hygiène des mains, la désinfection des surfaces. Ce protocole proposé par l'OMS, le CDC aux États-Unis, et le Haut

Conseil de la santé publique (HCSP) en France, ne tenait pas compte de la possible implication d'aérosols viraux et de l'intérêt du port de masque et de l'aération sauf pour les milieux de soins. C'est à travers les publications reprises dans cet article de revue qu'une prise de conscience internationale a émergé tout en faisant l'objet de fortes controverses parmi les experts sur la part de l'aérosol dans la pandémie : tout d'abord, le rôle des porteurs asymptomatiques a été démontré ; ensuite, la possibilité d'une contamination par les aérosols, en particulier dans les milieux clos, mal aérés, publics ou privés, les foules. Malgré les controverses, tous les pays dont la France ont alors modifié les protocoles sanitaires pour introduire l'usage du masque dit « grand public » et l'importance de l'aération des locaux en attente d'un traitement et d'une campagne de vaccination. En particulier, l'usage du masque est devenu progressivement

obligatoire non seulement à l'intérieur des bâtiments mais aussi à l'extérieur dans les villes. Cette obligation ne concernait pas, jusqu'à très récemment en France, les enfants de moins de 11 ans en prenant en compte les données épidémiologiques nationales et internationales qui vont majoritairement vers une moindre susceptibilité de développer et de propager la Covid-19 chez les enfants. Cependant, avec la seconde vague épidémique, il a été décidé, sans éléments de preuves supplémentaires, de faire porter un masque dès 6 ans à l'école. On peut s'interroger, en l'absence d'une véritable évaluation bénéfique/risque, sur la priorité ainsi donnée à la possibilité hypothétique d'éviter ainsi des transmissions du virus par rapport à l'éventuel impact d'une telle mesure dans l'apprentissage de la lecture et de la socialisation des plus jeunes. De la difficulté de décider en situation d'incertitude...

Cette brève est tirée de l'article suivant : Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. Consideration of the aerosol transmission for COVID-19 and Public Health. *Risk Analysis* 2020 ; 40(5) : 902-7. Doi : 10.1111/risa.13500

[1] van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1564-1567.

DOI : 10.1684/ers.2020.1513

LES AVANTAGES DES POLITIQUES COVID-19 SONT-ILS SUPÉRIEURS AUX COÛTS ?

Analyse rédigée par Jean-Claude André - Volume 20, numéro 1, Janvier-Février 2021

Sans chercher à être cynique et relier la santé humaine à quelques millions de dollars américains, cet article cherche (quand même) à encadrer le couplage entre des politiques Covid-19 et les effets sur les populations en examinant ceux-ci sous l'angle médical : santé, mortalité.

Les résultats dépendent souvent, en grande partie, de l'approche utilisée pour évaluer les réductions du risque de mortalité, généralement exprimées en valeur statistique par vie humaine (VSV). De nombreuses analyses reposent sur une estimation de la VSV moyenne de la population avec, parfois, des ajustements en fonction de l'espérance de vie à l'âge du décès, des salaires, des niveaux de vie. Les auteurs comparent trois approches, avec des résultats proches (facteur 2,5) durant la pandémie de Covid-19 ayant démarré

début 2020 (88 000 morts sont comptabilisés, alors qu'on dépasse aujourd'hui 300 000 décès aux États-Unis). Relativement aux autres mortalités, on passe, pour cette étude, de pratiquement zéro pour les très jeunes enfants à un taux relativement stable après 45 ans de 9-10 % (morts Covid-19 rapportés aux décès toutes causes confondues). Le coût par décès serait de l'ordre de 5 M de dollars (sur des bases un peu floues pour un Français).

RÉSULTATS SIGNIFICATIFS

Les structures sociales sont très différentes entre les États-Unis et la France et le coût estimé aux États-Unis ne peut pas aisément servir pour des comparaisons nationales. L'application des estimations modifierait, selon les auteurs, les conclusions des analyses des effets positifs de la distanciation sociale. Mais elles n'abordent pas d'autres caractéristiques des décès dus à la Covid-19, ni – surtout – les effets indirects liés à des formes de désocialisation (confinement), perte d'emploi, empêchement de soins pour des maladies graves, etc.

Cet exercice, forme de réduction intellectuelle, fournit des chiffres dont finalement l'utilité est discutable puisque le sujet n'est pas abordé dans sa globalité. C'est certes difficile,

mais comment peut-on conseiller utilement le politique en restant sur du fragmentaire, du biaisé, en oubliant d'autres paramètres qui pourraient avoir une importance pour un jugement éclairé conduisant à des choix politiques majeurs (par exemple, santé contre économie) !

Cette brève est tirée de l'article suivant : Robinson LA, Sullivan R, Shogren JF. Do the benefits of COVID-19 policies exceed the costs? Exploring uncertainties in the age-VSL relationship. *Risk Analysis* 2021 ; 41 : 761-770. Doi : 10.1111/risa.13561

DOI : 10.1684/ers.2020.1514

INITIATION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DÈS L'ENFANCE DANS LA MÉTROPOLE POLLUÉE DE MEXICO : UNE CRISE SANITAIRE MAJEURE EN COURS

Analyse rédigée par Valérie Pernelet-Joly - Volume 20, numéro 2, Mars-Avril 2021

Cet article passe en revue et analyse différents résultats d'études relatifs au développement et à la progression d'indicateurs de la maladie d'Alzheimer pour différents groupes de résidents de la métropole de Mexico. L'identification précoce des sujets à risque de développer la maladie d'Alzheimer dans un environnement pollué tel que la mégapole de Mexico, et la compréhension des voies mécanistiques impliquées sont au cœur des travaux ici décrits. Ceux-ci constituent tout un faisceau d'arguments pointant la nécessité pour les auteurs de définir les interactions de facteurs de risque pédiatriques environnementaux, nutritionnels, métaboliques et génétiques pour prévenir la maladie d'Alzheimer pour les générations actuelles et futures.

Une première partie de l'article présente différents résultats d'études documentant l'évolution spatio-temporelle de la pollution atmosphérique à Mexico. Les éléments décrits font état d'une problématique de pollution de l'air prégnante avec des niveaux de pollution dépassant les standards de l'*United States Environmental Protection Agency* (US EPA) et les valeurs guides de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en particulier pour les particules (PM_{2,5}). Les principales sources d'émissions sont les sources mobiles (trafic routier, dont une part non négligeable de véhicules lourds diesel). En focalisant sur les PM_{2,5}, les auteurs rapportent différents résultats montrant qu'à Mexico, ces dernières représentent environ 50 % des PM₁₀ mesurées, et qu'environ 75 % des PM_{2,5} sont constitués de particules de diamètre inférieur à 1 micron (et notamment des nanoparticules). En termes de composition des PM_{2,5}, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont particulièrement mis en avant avec des concentrations

qui ont plus que doublé entre 2003 et 2016 (l'hypothèse sous-jacente émise étant le doublement du nombre de véhicules routiers sur cette période), ainsi que différents métaux.

Le fait d'être exposé durablement à des concentrations élevées de différents polluants en mélange (PM_{2,5}, HAP, métaux, composés organiques volatils [COV], black carbon, etc.) et de ne pas disposer d'un système d'alerte efficace de la population sur les risques encourus, apparaît essentiel aux auteurs dans la compréhension des observations faites à partir de la description de signes histopathologiques d'Alzheimer obtenus à partir d'autopsie de 134 cas d'individus décédés, d'âge inférieur à 30 ans et résidents de Mexico, à savoir que 99,5 % des cas autopsiés présentent des signes biologiques de cette maladie. Les marqueurs histopathologiques étudiés sont en particulier la protéine Tau et ses formes phosphorylées (Htau) et l'accumulation de bêta-amyloïdes. Ces marqueurs sont étudiés en fonction de la cause

du décès (accident, homicide, suicide) et également selon que le cas est porteur de APOE3 ou APOE4¹ : les cas d'APOE4 montrent clairement des stades avancés de ces marqueurs. Enfin, une approche statistique met en relation la probabilité cumulée de suicide avec la concentration d'exposition aux PM_{2,5} en ajustant sur l'âge pour les sujets APOE3, d'une part, et les sujets APOE4, d'autre part ; les résultats montrent que les jeunes porteurs APOE4 ont 1,26 fois plus de risque de commettre un suicide et pour des niveaux d'exposition aux PM_{2,5} plus faibles que les porteurs APOE3.

Ces résultats sont mis en regard d'autres concernant les déficits cognitifs (évalués en utilisant l'outil MoCA [Montreal Cognitive Assessment]) et les potentiels évoqués auditifs anormaux du tronc cérébral (BAEP [Brainstem Auditory Evoked Potential], test de l'audition) recueillis dans une cohorte d'âge et de statut socio-économique appariés de résidents permanents de Mexico. Un total de 66 % des résidents de moins de 30 ans présentent une déficience cognitive et l'implication du tronc cérébral se traduit par un dysfonctionnement auditif central pour chaque sujet. Considérant que chez les malades d'Alzheimer, la perte auditive et le dysfonctionnement auditif central sont associés à un risque élevé de conversion en démence, les auteurs soulignent que l'utilisation du BAEP serait un outil de dépistage pertinent permettant de détecter chez les enfants et les jeunes adultes des sujets à haut risque de développement de la maladie d'Alzheimer.

Tous ces résultats et d'autres brièvement rapportés viennent constituer un faisceau d'arguments pointant une problématique majeure que les auteurs présentent comme un processus accéléré de la maladie d'Alzheimer. Ils suggèrent que les périodes de l'enfance et de l'adolescence apparaissent particulièrement critiques pour le développement de lésions cérébrales associées aux expositions à des polluants environnementaux. Bien que des différences individuelles de progression de la maladie puissent être très probablement liées à des facteurs tels que la génétique, le métabolisme, la nutrition, le mode de vie, etc., la récurrence et la progression de lésions Htau chez les jeunes, sur la base d'études classiques de neuropathologie, représentent un sérieux problème de santé à court et long termes.

Cette revue est intéressante et renvoie à de très nombreuses publications. Elle apparaît cependant insuffisamment structurée pour en faire une lecture claire et aisément compréhensible.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Calderón-Garcidueñas L, Torres-Jardón R, Kulesza RJ, *et al.* Alzheimer disease starts in childhood in polluted Metropolitan Mexico City. A major health crisis in progress. *Environmental Research* 2020 ; 183 : 109137. Doi : 10.1016/j.envres.2020.109137

DOI : 10.1684/ers.2021.1531

1 L'allèle 4 du gène APOE (APOE4) codant pour l'apolipoprotéine E est un facteur de risque génétique de la maladie d'Alzheimer. Le gène APOE existe sous trois « formes » que l'on appelle des allèles E2, E3 (le plus fréquent) et E4. Alors que les porteurs de l'allèle E2 ont moins de risque de développer une maladie d'Alzheimer, les porteurs d'au moins un allèle E4 ont un risque plus élevé.

POLLUTION DE L'AIR, BRUIT ET MANQUE D'ESPACES VERTS COMME FACTEURS DE RISQUES POUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

Analyse rédigée par Jean Simos - Volume 20, numéro 6, Novembre-Décembre 2021

Le nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer devrait tripler d'ici quelques décennies à mesure que la population mondiale vieillit. Compte tenu du fardeau personnel et sociétal élevé de cette maladie, il est impératif d'identifier ses facteurs de risque. Son étiologie n'est pas encore entièrement cernée, mais des facteurs environnementaux sont apparus comme des facteurs de risque importants et plausibles au niveau populationnel. Dans cette revue de la littérature, l'auteure s'intéresse spécifiquement à la pollution de l'air, le bruit et le manque d'espaces verts. Le lien entre la pollution de l'air et la maladie d'Alzheimer est aussi bien étayé par des études expérimentales que par des études épidémiologiques. Les preuves sont beaucoup plus limitées concernant le bruit et les espaces verts, néanmoins les futures études épidémiologiques devraient avoir une approche multi-exposition afin de séparer les différents effets potentiels.

La maladie d'Alzheimer touche plus de 30 millions de personnes et ce nombre devrait tripler avec le vieillissement de la population mondiale. Elle représente des coûts économiques et sociétaux énormes, mais aussi un lourd tribut pour la famille et les proches du patient ou de la patiente, par les souffrances et la peur qu'elle engendre. Des nombreuses tentatives pour la traiter, mais aussi pour bien appréhender son étiologie, furent peu concluantes. Récemment, des facteurs environnementaux ont été proposés comme des facteurs de risque plausibles et importants au niveau populationnel. Le but de cette revue de la littérature était d'examiner les données probantes expérimentales et épidémiologiques des facteurs de risque environnementaux, en particulier de la pollution de l'air. D'autres objectifs étaient d'identifier les études avec une approche multi-exposition, où le bruit et

les espaces verts ont également été pris en compte, et de fournir un bref historique expliquant pourquoi il est pertinent de considérer ces facteurs de risque potentiels. Les études portant sur l'exposition au bruit ou aux espaces verts en association avec des troubles cognitifs et la fonction cognitive ont donc également été incluses dans cette analyse.

Au niveau des problèmes de santé étudiés, l'auteure se concentre sur la maladie d'Alzheimer, toutefois la démence vasculaire et le diagnostic de déficience cognitive légère sont également inclus. En effet, bien qu'il y ait des différences claires entre les deux premières, il existe un chevauchement en termes de diagnostic et de nombreux patients souffrent des deux pathologies. Par ailleurs, l'auteure s'est concentrée uniquement sur les recherches ayant utilisé des diagnostics cliniques.

Ses résultats montrent que, malgré une grande variation dans les études sur la pollution atmosphérique, des associations entre au moins un des polluants (avec un *odds ratio* d'ailleurs plus élevé pour les particules fines que pour l'ozone ou le dioxyde d'azote, et les particules provenant des gaz d'échappement des véhicules semblant plus nocives que celles provenant de la combustion du bois domestique) et au moins un des résultats (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire et déficience cognitive légère) ont été observées dans toutes les études publiées. De surcroît, il existe des études expérimentales soutenant que l'association des études épidémiologiques observationnelles peut en effet être causale. L'exposition aux particules fines et notamment celle au diesel peut entraîner une perte neuronale, une augmentation des cytokines inflammatoires, une diminution de la fonction cognitive, etc. Des études animales éclairent quelles voies moléculaires sont probablement impliquées dans l'effet de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le risque de maladie d'Alzheimer. Les mécanismes semblent être multifactoriels, y compris la réponse immunitaire et inflammatoire, les dommages vasculaires dans le cerveau, les niveaux de cellules gliales altérés, la neuro-dégénérescence et neurotoxicité, et le processus amyloïde.

Pour le bruit et le manque d'espaces verts, les preuves qu'ils soient des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer sont beaucoup plus limitées. Cependant, étant donné les nouvelles recherches suggérant que le bruit a des effets cardiovasculaires, des effets sur les perturbations du sommeil et la fonction cognitive, que les espaces verts influencent la santé cognitive et la santé générale, et que la pollution de l'air, le bruit et les espaces verts sont fortement corrélés, il semble important d'étudier ces trois facteurs ensemble lors de la conduite des futures études épidémiologiques sur cette problématique.

Il semble également important d'identifier les groupes sensibles dans la population. Les résultats des études sur APOE $\epsilon 4$ n'ont pas été concluants à cet égard. En général,

nous savons très peu de chose sur les individus qui peuvent être plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer en raison de l'exposition à la pollution atmosphérique, ce qui devrait être au centre des futures études.

Enfin, malgré la consolidation de la confiance au lien de causalité entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le risque de maladie d'Alzheimer, le nombre d'études réalisées avec une approche multi-exposition est très faible. En effet, des données probantes du bruit et des espaces verts affectant la fonction cognitive chez les adultes existent, et ces facteurs environnementaux sont souvent fortement corrélés avec les concentrations de pollution atmosphérique. Il est donc difficile d'éliminer la possibilité que l'association entre la pollution de l'air et la démence soit, au moins en partie, confondue par le bruit ou les espaces verts. Il est également intéressant de comprendre si le bruit et les espaces verts sont indépendamment associés à la fonction cognitive ou aux troubles cognitifs, car la littérature actuelle n'a pas de consensus sur cette question.

Compte tenu de la place grandissante auprès des individus et au sein de la société de la maladie d'Alzheimer, une association causale entre la pollution de l'air ambiant et celle-ci impliquerait un problème majeur de santé globale. Si de telles associations étaient observées dans les futures études avec une approche à expositions multiples, la force des preuves indiquant que la pollution de l'air est un facteur de risque causal de la maladie d'Alzheimer augmenterait considérablement. Un tel lien de causalité n'indiquerait pas seulement que les coûts sanitaires attribués à la pollution de l'air ont été largement sous-estimés, car seuls les coûts dus à la mortalité relative sont actuellement pris en considération dans la décision des pouvoirs publics, mais elle consoliderait également nos connaissances sur le rôle d'un des rares facteurs de risque de cette maladie identifié et omniprésent. *In fine*, cela dégagerait aussi des perspectives de prévention de cette maladie à travers l'adoption de politiques publiques favorables à la santé.

COMMENTAIRE

Cet article se penche sur un problème de santé publique important et toujours gagnant en ampleur, la maladie d'Alzheimer, et ses liens avec des facteurs environnementaux. D'autres travaux récents portant sur les associations potentielles de ces mêmes facteurs de risque avec les maladies dégénératives de manière plus générale semblent confirmer ses conclusions [1].

Néanmoins, ce qu'il faut retenir au niveau méthodologique, voire paradigmatique, est que son approche relève d'une démarche de plus en plus utilisée et qui était appelée des vœux de nombreux chercheurs dans les décennies précédentes : tenir compte des expositions multiples, faire la part de chacune et essayer d'appréhender leurs éventuels effets de synergie.

Des exemples qui illustrent cette façon d'appréhender une réalité plus systémique qu'analytique foisonnent, que ce soit dans les domaines des divers pesticides et de leurs effets sur les pollinisateurs [2], des effets conjoints de la pollution de l'air et du bruit [3, 4], du bruit et des

espaces verts [5] ou de la biodiversité urbaine [6], etc. C'est ce qui renforce l'impression d'un « *pattern* » qui indique une tendance lourde dans la recherche actuelle en santé et environnement.

- [1] Yuchi W., Sbihi H., Davies H., Tamburic L., Brauer M. Road proximity, air pollution, noise, green space and neurologic disease incidence: a population-based cohort study. *Environ Health*. 2020;19:8.
- [2] Siviter H., Bailes E.J., Martin C.D. Agrochemicals interact synergistically to increase bee mortality. *Nature*. 2021;596:389-392.
- [3] Sørensen M., Hjortebjerg D., Eriksen K.-T. Exposure to long-term air pollution and road traffic noise in relation to cholesterol: a cross-sectional study. *Environ Int*. 2015;85:238-243.
- [4] Vienneau D., Perez L., Schindler C. Years of life lost and morbidity cases attributable to transportation noise and air pollution: a comparative health risk assessment for Switzerland in 2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218:514-521.
- [5] Schäffer B., Brink B., Schlatter F., Vienneau D., Wunderli J.M. Residential green is associated with reduced annoyance to road traffic and railway noise but increased annoyance to aircraft noise exposure. *Environ Int*. 2020;143:105885.
- [6] Bruitparif. *Bruit et Biodiversité*. Centre d'évaluation technique de l'environnement sonore en Île-de-France. Paris : Bruitparif, 2020.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Oudin A. Short review: Air pollution, noise and lack of greenness as risk factors for Alzheimer's disease - epidemiologic and experimental evidence. *Neurochemistry International* 2020 ; 134 : 104646. Doi : 10.1016/j.neuint.2019.104646

DOI : 10.1684/ers.2021.1605

TROUBLES DU MÉTABOLISME : OBÉSITÉ ET FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET SOCIAUX

Un fléau pour la santé et l'équité, des opportunités en matière de politiques publiques favorables à la santé et efficaces

Jean Simos

Dr ès sc. EPFL, Institut de santé
globale, Faculté de médecine,
Université de Genève, Suisse

jean.simos@unige.ch

Le surpoids et l'obésité font référence à une accumulation excessive de graisse qui présente des risques pour la santé [1]. Ils sont souvent mesurés à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC) et du tour de taille. L'IMC est calculé en divisant le poids d'une personne en kilogrammes par sa taille en mètres au carré. On parle d'obésité lorsque l'IMC est ≥ 30 . Lorsque le tour de taille est ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes, il est associé à un risque plus élevé de complications métaboliques.

L'OMS estime à 10 % les décès en Europe liés à l'obésité et au surpoids, et à plus de 5 millions dans le monde les décès imputables à cette même cause, soit plus que pour le tabac. Les maladies liées à l'obésité emporteront plus de 90 millions de personnes dans les pays de l'OCDE au cours des 30 années à venir, entraînant un recul de l'espérance de vie de près de 3 ans. L'obésité infantile a des conséquences particulièrement graves. Plutôt à la peine à l'école, qu'ils manquent de manière relativement fréquente, les enfants en surpoids seront plus tard moins enclins à suivre des études supérieures jusqu'à leur terme. Moins épanouis, ils ont aussi trois fois plus de risques d'être victimes de harcèlement scolaire, ce qui n'est sans doute pas étranger à la faiblesse de leurs résultats. Les adultes obèses, quant à eux, s'exposent à un risque accru de développer une maladie chronique, comme le diabète, et de mourir prématurément. L'obésité est responsable de 70 % de l'ensemble des dépenses engagées pour soigner le diabète, 23 % dans le cas des maladies cardiovasculaires et 9 % en ce qui concerne le cancer ; elle s'est avérée être un facteur très aggravant à l'occasion de la pandémie de Covid-19. Par ailleurs, ses conséquences médicales entament de 3,3 % le PIB des pays de l'OCDE et grèvent les finances des ménages d'un montant de 360 USD en moyenne par habitant et par an. Les Français

vivent en moyenne 2,3 ans de moins à cause du surpoids, qui représente 4,9 % des dépenses de santé et qui réduit le PIB français de 2,7 %. Pour couvrir ces frais, chaque personne en France paie 323 euros d'impôts supplémentaires par an [2].

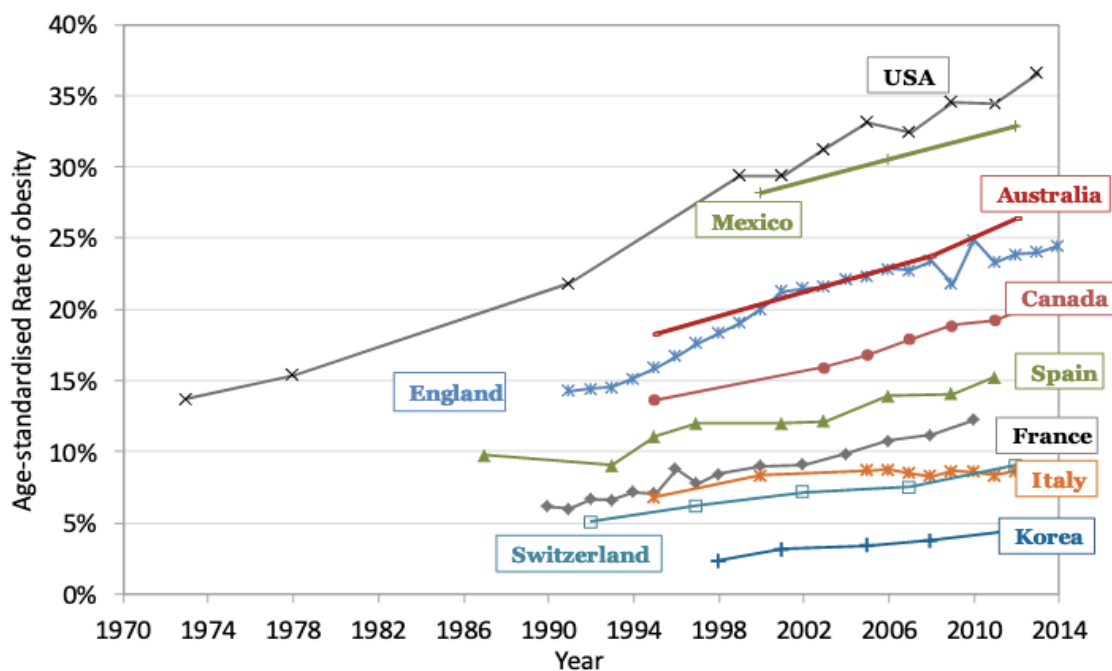
L'obésité est causée par un déséquilibre énergétique sur le long terme, où trop d'énergie est accumulée par les aliments et les boissons et pas assez dépensée par l'activité physique. Divers facteurs peuvent influencer cette prise de poids excessive, notamment [3] :

- génétiques et physiologiques (ex. : métabolisme, appétit, satiété, etc.) ;
- d'inégalités de santé (ex. : zone d'éloignement, désavantage socioéconomique, groupes ethniques/culturels) ;
- environnementaux (ex. : disponibilité des établissements de restauration rapide, taille des portions, l'environnement de la maison et du voisinage, comme l'exposition à la lumière du soir) [4] ;
- sociétaux (ex. : médias et publicité, pratiques de vente au détail, etc.).

L'obésité peut donc être influencée par des habitudes individuelles telles que le type de nourriture et la quantité d'activité physique, mais aussi par l'environnement et la société. Les déterminants sociaux de la santé, où les inégalités et les désavantages sociaux contribuent souvent à des différences injustes et évitables dans les résultats de santé, peuvent renforcer ou péjorer la santé des individus et des communautés. Les personnes ayant des niveaux d'éducation plus élevés sont moins susceptibles d'être obèses. Dans les 28 pays de l'UE, les personnes aux revenus modestes ont une probabilité d'être obèses supérieure à celle des personnes aisées, de 90 % chez les femmes et 50 % chez les hommes, ce qui fait clairement de l'obésité un marqueur d'inégalités [2]. Vivre dans les grandes villes et dans des maisons dont on est propriétaire semble également être associé à une probabilité réduite d'obésité [3].

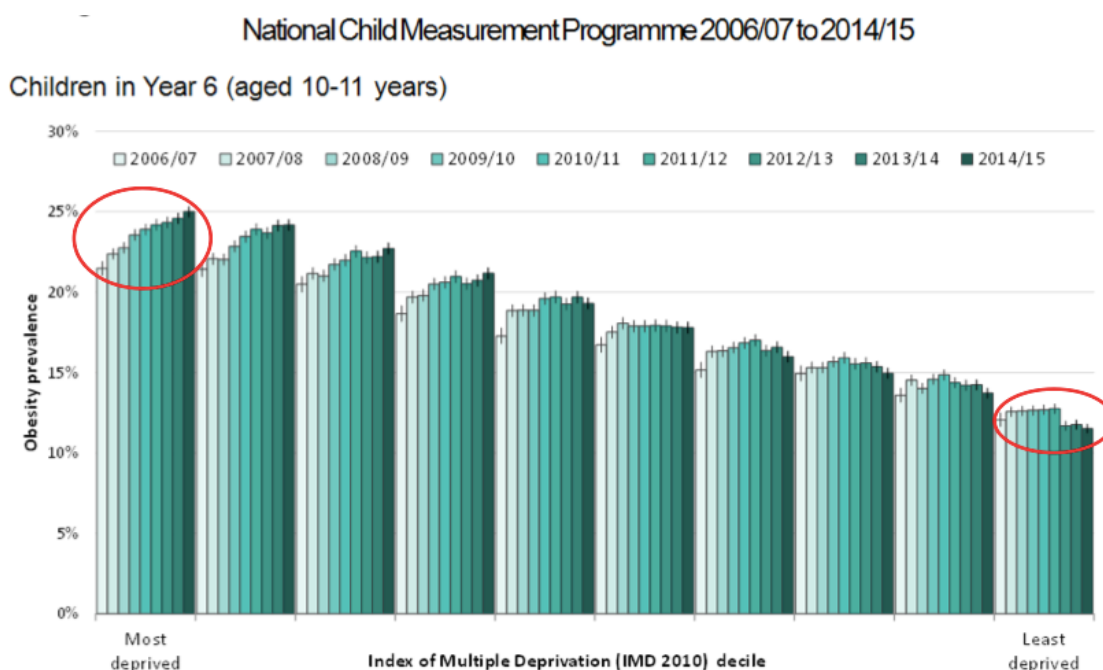
Partout dans le monde, le surpoids et l'obésité progressent (figure 1).

Figure 1. Progression des taux d'obésité dans différents pays (source : OECD Obesity Update 2014).



En France, 54 % des hommes et 44 % des femmes de 18 à 74 ans (données 2015) sont en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25). Cette prévalence augmente avec l'âge tandis que quelque 17 % avaient un IMC ≥ 30 , signe d'obésité. L'étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) relève également une prévalence du surpoids supérieure chez les personnes les moins diplômées. Chez les enfants de 6 à 17 ans, la prévalence du surpoids est estimée à 17 %, dont 4 % d'enfants obèses. Là aussi, le surpoids atteint davantage les enfants de parents moins diplômés ; données récemment confirmées par de nouvelles enquêtes : 75 % des 8-17 ans en surcharge pondérale sont issus de catégories populaires et inactives, soit 9 points de plus que dans la population générale [5]. Des données britanniques laissent craindre que le fossé social s'aggrave en l'occurrence (figure 2).

Figure 2. Prévalence de l'obésité infantile selon le gradient social et l'année de mesure (source : Public Health England).



Les inégalités territoriales et les différences d'exposition à un environnement sain jouent également un rôle important dans la différenciation sociale de l'obésité et de ses conséquences sur la santé. Par exemple, les espaces verts dans le voisinage exercent une influence protectrice sur le développement du diabète, ce qui suggère qu'un urbanisme favorisant l'accès aux espaces verts - ainsi que des comportements sains - peut contribuer à la prévention du diabète [6]. L'association entre les espaces verts environnants et le syndrome métabolique pourrait être expliquée à travers l'activité physique induite et l'exposition à la pollution de l'air [7].

Un environnement propice peut favoriser les déplacements actifs à vélo ou à pied. Les grandes agglomérations françaises, qui ont déployé des efforts massifs ces dernières années pour les développer, ont vu la part de déplacements à vélo augmenter de façon significative (à Strasbourg, Nantes, etc.). En Écosse, le bénéfice économique annuel pour la santé du trajet domicile-travail à pied a été estimé à environ 700,2 millions d'euros, et à vélo à 79,8 millions d'euros [8]. À l'inverse, les études disponibles

sur l'utilisation du vélo pour les déplacements quotidiens, notamment pour les trajets domicile-travail, mettent en évidence trois principaux freins [9] :

- le sentiment d'insécurité des individus, notamment en milieu urbain ;
- l'insuffisance des aménagements à destination des cyclistes et des piétons ;
- l'absence d'aménagements adaptés sur les lieux de destination (ex. : bâtiments accueillant du public ou lieux de travail), notamment l'absence de dispositifs sécurisés de stationnement.

Comme l'OCDE l'a récemment affirmé, en consacrant des moyens dédiés aux mesures de lutte contre l'obésité et de promotion de modes de vie sains, les décideurs publics peuvent enrayer la progression de l'obésité parmi les générations futures et en même temps faire du bien à l'économie [2]. Elle estime en effet que, en moyenne, pour 1 euro ainsi investi, jusqu'à 6 euros reviennent en avantages économiques.

Quelles sont alors les bonnes mesures à adopter ? Les conclusions tirées par les auteurs du projet pilote européen sur l'équité en santé [10] permettent d'en cerner les contours :

- à travers l'action pour une alimentation saine et équilibrée :
 - *des taxes sur les denrées alimentaires « malsaines »* : bon niveau de preuves par des expériences au Mexique et en Hongrie, notamment concernant les catégories les plus défavorisées, tandis que les réductions « volontaires » du taux de sucre au Royaume-Uni n'ont donné que des résultats modestes ;
 - *une information sur les emballages, par exemple le Nutri-Score* : preuves que les codes couleurs sont le moyen le plus compréhensible pour les catégories les plus défavorisées ;
 - *des restrictions sur la publicité télévisuelle* : preuves qu'elles réduisent l'exposition, en particulier pour les personnes qui sont justement les plus exposées ;
 - *des interventions en milieu scolaire* : peu d'effets toutefois ; elles nécessitent l'implication des parents, sont plus efficaces chez les jeunes enfants et doivent être menées sur plusieurs années ; risque de profiter davantage aux catégories les plus éduquées ; meilleures options pour réduire le gradient social : programmes de fruits/repas scolaires/clubs de petit-déjeuner gratuits ;
 - *campagnes de marketing social* : impact sur la santé non mesuré, mais le rappel de la campagne est plus élevé dans les catégories les plus éduquées.
- à travers l'action pour promouvoir l'activité physique :
 - *des politiques d'aménagement du territoire/d'urbanisme, de transport, des programmes de réhabilitation urbaine* : bonnes preuves d'efficacité pour augmenter les niveaux d'activité de la population mais insuffisance de preuves d'impact différentiel ; toutefois, elles sont susceptibles de réduire les inégalités en matière de santé si appliquées dans les zones où les besoins sont les plus grands, et les initiatives locales de réhabilitation ciblent le plus souvent les zones défavorisées ; le principe primordial : les nouvelles conceptions doivent viser à créer des environnements vivables dans lesquels les personnes peuvent facilement et en toute sécurité marcher, faire du vélo et utiliser les transports publics, plutôt que d'être conçues autour des transports motorisés ;
 - *des interventions pour les cyclistes* : bonnes preuves d'efficacité pour augmenter les taux d'utilisation du vélo ; les infrastructures cyclables ciblées sur les zones les plus défavorisées sont susceptibles de réduire les inégalités en matière de santé, mais absence de preuves de leur impact différentiel ; elles doivent être adaptées aux circonstances spécifiques de chaque pays ;

- *des interventions pour favoriser la marche à pied* : efficacité et impact différentiel : idem pour le vélo, mais bien plus de personnes marchent régulièrement pour se déplacer qu'elles ne font du vélo, de sorte que la promotion efficace de la marche a un grand potentiel d'impact sur la santé publique ;
- *les meilleures mesures joueront sur la complémentarité marche-vélo-transports publics en tenant compte de la distance et favoriseront la marche pour les trajets plus courts (1-2 km), le vélo pour les trajets plus longs (2-10 km) et les transports en commun pour les trajets plus longs* : les cobénéfices pour la santé incluent l'amélioration de la qualité de l'air et la cohésion sociale ; il est important de considérer les questions d'accessibilité pour les groupes les plus défavorisés ou les personnes handicapées ; les modifications de l'environnement pour favoriser la marche et le vélo peuvent être politiquement plus populaires que de nombreuses actions de santé publique telles que les actions liées à la nutrition et impliquent généralement une réaffectation des budgets existants plutôt que des investissements supplémentaires ; elles sont très probablement rentables ;
- *des interventions en milieu scolaire* : solide base de données factuelle mais des preuves limitées de leur impact différentiel ; pour qu'elles puissent contribuer positivement à réduire les inégalités dans l'activité physique et leurs impacts sur la santé, il faut qu'elles soient planifiées de manière appropriée et appliquées à l'ensemble de l'école, qu'elles ciblent les zones les plus défavorisées et qu'elles emploient des stratégies pour assurer l'implication des élèves les plus démunis ;
- *des programmes de conseil bien planifiés et universels offerts à toute personne à risque qui fréquente les soins primaires* : efficaces pour augmenter l'activité physique à court terme seulement, susceptibles d'avoir une adoption et un impact égaux dans tous les groupes socioéconomiques mais sur la durée plus susceptibles d'être adoptés par les groupes socioéconomiques supérieurs qui ont les ressources - temps, argent, absence d'obstacles - pour fréquenter un centre de loisirs.

Concernant la marche et les enfants, il faut rappeler que près de 45 % des jeunes vivent à moins de 2 km de leur établissement scolaire et 21 % entre 2 et 5 km. Or, moins de 4 enfants sur 10 se rendent à pied à la maternelle ou à l'école primaire, moins de 3 sur 10 vont au collège à pied et 30 % s'y font conduire en voiture [5].

Le Réseau français des Villes-Santé OMS a publié fin 2021 une brochure présentant les leviers d'action pour promouvoir la pratique d'activité physique et la rendre accessible à tous (https://www.villes-sante.com/wp-content/uploads/2021-12-21-PVS-promotion-de-lactivite-physique_VF.docx.pdf) et en 2020 un guide sur les espaces verts urbains promouvant l'équité et la santé (https://www.villes-sante.com/wp-content/uploads/web_Ouvrage_GreenhCity-2020.pdf).

Références

- [1] World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva : WHO, 2016.
- [2] OECD. The Heavy Burden of Obesity. The Economics of Prevention. OECD Health Policies Studies, 2019.
- [3] Australian Institute of Health and Welfare. Inequalities in overweight and obesity and the social determinants of health. Cat. N°PHE 278. Canberra : AIHW, 2021.

- [4] Lai KY, Sarkar C, Ni MY, Gallacher J, Webster C. Exposure to light at night (LAN) and risk of obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Environ Res* 2020 ; 187 : 109637.
- [5] Juanico R, Tamarelle-Verhaeghe M, députés. Rapport d'information sur l'évaluation des politiques de prévention en santé publique. Assemblée Nationale, Comité d'évaluation et de contrôle des politiques publiques, N° 4400 du 21 juillet 2021.
- [6] Doubleday A, Knott CJ, Hazlehurst MF, Bertoni AG, Kaufman JD, Hajat A. Neighborhood greenspace and risk of type 2 diabetes in a prospective cohort: the Multi-Ethnicity Study of Atherosclerosis. *Environ Health* 2022 ; 21 : 18.
- [7] de Keijzer C, Basagaña X, Tonne C, et al. Long-term exposure to greenspace and metabolic syndrome: A Whitehall II study. *Environ Pollut* 2019 ; 255 (Pt 2) : 113231.
- [8] Baker G, Pillinger R, Kelly P, Whyte B. Quantifying the health and economic benefits of active commuting in Scotland. *Journal of Transport and Health* 2021 ; 22 : 101111.
- [9] Gimbert V, Nehmar K. Rapport. Activité physique et pratique sportive pour toutes et tous. Paris : France Stratégie, 2018.
- [10] Health Equity Pilot Project. Conclusions and Final Conference. Nutrition : Tim Lobstein, Director of Policy, World Obesity Federation ; Physical activity : Alison Giles, Nick Cavill & Harry Rutter. HEPP, 06.12.2018, Brussels.

EFFETS ET MÉCANISMES D'ACTION DES PHTALATES SUR LES PROCESSUS DE REPRODUCTION ET LA SANTÉ REPRODUCTIVE : REVUE DE LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Julien Caudeville - Volume 20, numéro 4, Juillet-Août 2021

Les phtalates sont des substances chimiques présentes dans de nombreux produits de consommation courante et qui appartiennent, pour la plupart, au groupe des perturbateurs endocriniens. Cette synthèse présente une revue de la littérature des effets de ces substances sur la santé reproductive et sur l'équilibre hormonal intégrant les résultats des études *in silico*, *in vitro*, *in vivo* et épidémiologiques.

Les phtalates sont des produits chimiques ubiquitaires produits en grandes quantités par l'industrie. Ils sont utilisés comme plastifiants dans les produits de consommation (emballages alimentaires, jouets, revêtements de sol en vinyle, produits cosmétiques, produits d'entretien ménager, peintures, etc.) et pratiquement dans tous les articles en PVC, fournissant aux produits plastiques leur élasticité. Ce sont des acides benzènedicarboxylique-1,2, esters de dialkyles dont la plupart sont classés perturbateurs endocriniens (PE).

L'estimation de leurs effets sur la santé humaine est rendue très difficile en raison de nombreuses interrogations sur leurs mécanismes d'action, la multiplicité des substances concernées et des voies d'exposition, et les fenêtres d'exposition critiques. Ces produits chimiques interagissent les uns avec les autres *via* différents mécanismes, ce qui peut entraîner des effets toxiques synergiques, additifs ou antagonistes sur la santé à de faibles doses dans l'environnement. Les phtalates, comme les hormones, peuvent exercer leurs effets physiologiques plus à faible dose qu'à forte dose (relation dose-réponse non monotone). Les populations peuvent être exposées aux phtalates par l'ensemble des voies d'ex-

position (voies d'ingestion, d'inhalation et cutanée). La voie cutanée contribue principalement à l'exposition totale pour les phtalates à chaîne longue (le di(2-ethylhexyl)phtalate par exemple [DEHP]). À l'inverse, la voie d'ingestion est la plus contributrice pour les phtalates à chaîne courte (le diméthyl phtalate par exemple [DMP]).

La compilation des résultats des études sur les effets sur la reproduction des hommes et des femmes aux niveaux clinique, hormonal et intracellulaire suggère différentes associations entre exposition aux phtalates et maladies/troubles de la reproduction, et permet l'identification des mécanismes endocriniens/intracellulaires associés. Le passage transplacentaire permet leurs effets toxiques au cours du développement embryonnaire et fœtal. Les phtalates en tant que PE peuvent altérer le développement du système reproductif masculin pendant la période prénatale et postnatale de l'ontogenèse (la maturation fonctionnelle de l'appareil reproducteur dure jusqu'à l'adolescence). Particulièrement, l'exposition durant la période critique de la gonadogénèse (de la 5^e à la 18^e semaine de la grossesse) peut sensiblement impacter le développement du système reproductif.

1. PATHOLOGIES

Les phtalates peuvent induire des altérations de la puberté, des cancers et des troubles de la fertilité chez les hommes et les femmes. Chez les hommes, les phtalates peuvent induire un syndrome de dysgénésie testiculaire associé à une délétion de la spermatogenèse. Chez les femmes, l'exposition aux phtalates peut induire une insuffisance ovarienne prématurée associée à des troubles de l'ovogenèse et de la folliculogenèse.

Au niveau hormonal, les phtalates peuvent modifier la libération d'hormones hypothalamiques, hypophysaires et périphériques qui affecte le processus de stéroïdogenèse à travers la perturbation des boucles de rétrocontrôle. Les effets de ces substances par mimétisme aux hormones naturelles se fixant à des récepteurs hormonaux spécifiques

Troubles de la reproduction et du développement

peuvent modifier l'expression des gènes et altérer l'activité cellulaire par la production de protéines non appropriées à un fonctionnement normal.

Au niveau intracellulaire, les phtalates peuvent interférer avec les récepteurs nucléaires, les récepteurs membranaires, les voies de signalisation intracellulaires, et moduler l'expression génique associée à la reproduction. Ces gènes peuvent être modulés par l'activité des récepteurs peptidiques et nucléaires. Les phtalates altèrent la prolifération et l'apoptose cellulaires par interférence de différentes voies de signalisation (entre les MAP kinases, le facteur nucléaire kappa B, la phosphoinositide 3-kinase et les récepteurs nucléaires), processus pouvant entraîner l'altération de la spermatogenèse et l'apparition de cancers.

COMMENTAIRE

En France, l'impact des substances chimiques, et des PE en particulier, sur l'environnement et la santé constituent une source de préoccupation de plus en plus importante. Pour renforcer la réglementation et améliorer les connaissances sur les PE en vue de mieux protéger les citoyens et l'environnement contre leurs effets néfastes, la France a lancé en 2014 une première Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE). La deuxième stratégie, élaborée en associant l'ensemble des parties prenantes, a été lancée en 2019.

Dans le cadre de ces actions, plusieurs acteurs publics et privés se sont associés pour créer PEPPER (association lancée fin 2019), une plateforme de recherche publique-privée dont l'objectif est de réaliser une « pré-validation » des méthodes d'essai en toxicologie et écotoxicologie pertinentes pour caractériser des propriétés de perturbation endocrinienne.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a également été missionnée pour mettre en place une méthodologie de priorisation de substances à évaluer et définir une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur potentiel caractère de PE. La liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur potentielle activité endocrine et d'une sélection de 16 substances prioritaires à évaluer va permettre à l'Anses d'accélérer son travail d'évaluation. Inscrit dans la SNPE,

Santé publique France développe un programme de surveillance épidémiologique et d'analyse d'indicateurs de santé reproductive, sélectionnés pour leur lien avéré ou suspecté avec l'exposition aux PE. Plusieurs indicateurs sanitaires ont déjà été publiés à partir de bases de données sanitaires existantes couvrant l'ensemble du territoire. En particulier, un premier bilan a récemment été publié, avec une analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire, présentant une altération progressive de la santé reproductive masculine en France, probablement depuis les années 1970 en ce qui concerne la qualité du sperme.

Dans le cadre du Programme national de biosurveillance, l'étude transversale Esteban a permis de mesurer pour la première fois dans la population française continentale les niveaux d'imprégnation à neuf phtalates et d'en rechercher les déterminants. La plupart des métabolites ont été quantifiés dans 80 à 99 % des échantillons des 897 adultes et des 500 enfants inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016. Malgré les restrictions d'usage de certains phtalates, ces résultats montrent que l'ensemble de la population était exposé à au moins un phtalate à un niveau de concentration urinaire quantifiable montrant le caractère ubiquitaire de ces substances dans l'environnement et dans les produits de consommation courante.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Hliseníková H, Petrovicová I, Kolena B, Šidlovská M, Sirotkin A. Effects and mechanisms of phthalates' action on reproductive processes and reproductive health: a

literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2020 ; 17(18) : 6811. Doi : 10.3390/ijerph17186811.

DOI : 10.1684/ers.2021.1575

COMPOSÉS PERFLUOROALKYLÉS ET SANTÉ REPRODUCTIVE MASCULINE : EST-CE QUE LE PFOA ET LE PFOS AUGMENTENT LE RISQUE D'INFERTILITÉ ?

Analyse rédigée par Julien Caudeville - Volume 20, numéro 6, Novembre-Décembre 2021

Issue de la chimie de synthèse organique, l'acide perfluoro-octanoïque (PFOA) et l'acide perfluoro-octane-sulfonique (PFOS) se caractérisent par la longueur de leurs demi-vies et par la multiplicité des voies d'exposition liée à leurs présences dans l'ensemble des milieux environnementaux. Cette synthèse présente une revue de la littérature des études épidémiologiques et toxicologiques suggérant une forte variété d'effets suspectés sur la fertilité masculine.

L'acide perfluoro-octanoïque (PFOA) et l'acide perfluoro-octane-sulfonique (PFOS) de la famille de substance alkyls per- et polyfluorés, ou PFAS, constituent un vaste groupe de composés largement utilisés depuis les années 1950 dans l'industrie pour traiter les produits manufacturés du quotidien et accroître leur résistance aux processus de dégradation. Les études épidémiologiques ont montré un probable accroissement du risque pour de nombreux effets sanitaires (maladie thyroïdienne, taux de cholestérol élevé, cancer du rein, des testicules et de la prostate, immunotoxicité, métabolisme, maladie reproductive, etc.) associé à l'exposition à ces substances. Le poids des preuves déterminant la plausibilité des hypothèses étiologiques varie en fonction de la spécificité des propriétés physicochimiques de la substance au sein de sa famille et des effets considérés.

La plupart des études d'imprégnation ont montré une exposition ubiquitaire de la population générale. Les études sur cohorte danoise et japonaise présentent des corrélations entre imprégnation aux PFOS/PFOA des mères participantes et des faibles poids à la naissance de leurs enfants. Le passage transplacentaire mène à des effets toxiques au

cours du développement embryonnaire et peut perturber le développement fœtal des organes reproducteurs masculins. Ces expositions pourraient être à l'origine fœtale de la dégradation de l'infertilité de l'adulte notamment par des mécanismes épigénétiques.

Les études épidémiologiques récentes suggèrent des associations entre une augmentation de l'exposition aux PFOA/PFOS, une dégradation des paramètres mesurant la qualité du sperme, et la modification de la concentration d'enzymes stéroïdes clés : estrogène, testostérone, récepteurs testiculaires de la gonadotropine, globuline hormono-liante, hormones de croissance, lutéinisantes et folliculostimulantes, etc. La capacité d'une substance à perturber l'activité endocrinienne dépend de la concentration dans le système biologique. La responsabilité des perturbateurs endocriniens (PE) reste difficile à établir notamment en raison de l'exposition des populations à des mélanges de composés chimiques et des relations dose-réponse non linéaires (ou dites « non monotones ») liées aux mécanismes de rétrocontrôle hormonal, à la désensibilisation des récepteurs et la diminution de leur expression, ou encore à la saturation d'une voie

1. PATHOLOGIES

métabolique. Cela explique, en partie, la contradiction des résultats des différentes études et la difficulté de vérifier la plausibilité des relations dose-réponse.

Des associations plus fortes ont été montrées avec des expositions durant des fenêtres de susceptibilité spécifiques, quand les organes sont plus sensibles aux effets hormonaux, avec des résultats plus tangibles pour les biomarqueurs d'effet par rapport à l'analyse directe des maladies comme critère d'effet. Différentes expérimentations *in vitro* menées chez les rongeurs ont permis de caractériser certains effets et mécanismes d'action des PE sur la fonction reproductrice masculine. Par exemple, des études expérimentales chez le rat avant ou pendant la puberté montrent des associations assez intéressantes entre exposition aux PFAS, niveaux de testostérones, nombre de spermatozoïdes et altération de

Troubles de la reproduction et du développement

la spermatogénèse. Les études montrent une modification de la différenciation et de la prolifération des différents types cellulaires du testicule fœtal. Les actions les plus étudiées sont celles qui portent sur les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig fœtales qui travaillent ensemble pour soutenir et réguler le développement des cellules germinales dans les spermatozoïdes matures.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Tarapore P, Ouyang B. Perfluoroalkyl chemicals and male reproductive health: Do PFOA and PFOS increase risk for male infertility? *Int J Environ Res Public Health* 2021 ; 18 : 3794. Doi : 10.3390/ijerph18073794

DOI : 10.1684/ers.2021.1602

ASSOCIATION ENTRE EXPOSITION MATERNELLE AUX SUBSTANCES PERFLUOROALKYLÉES ET POLYFLUOROALKYLÉES ET RISQUE D'ISSUE DE GROSSESSE INDÉSIRABLE : REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 20, numéro 6, Novembre-Décembre 2021

Selon cet article, l'exposition maternelle pendant la grossesse au sulfonate de perfluoro-octane (PFOS), agent tensioactif présent dans certains savons et cosmétiques, pourrait augmenter le risque de naissance prématurée. Pour les autres substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées testées, les résultats des études ne convergent pas.

CONTEXTE

Les substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées (PFAS) sont largement utilisées dans les produits de consommation en raison de leurs propriétés amphiphiles : elles comprennent à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe (chaîne de carbone fluorée). Les PFAS, en particulier le sulfonate de perfluoro-octane (PFOS) et l'acide perfluoro-octanoïque (PFOA), sont ubiquitaires, bioaccumulables et persistants dans l'environnement. Ils peuvent se propager sur de longues distances et ces polluants organiques sont reconnus comme

des perturbateurs endocriniens (PE). Les études de biosurveillance indiquent une exposition généralisée de la population à ces substances, détectées dans quasiment tous les échantillons sanguins analysés. Des études épidémiologiques suggèrent une association entre exposition maternelle aux PFAS et issue de grossesse indésirable, mais les arguments ne sont pas convergents, et les preuves d'une association causale manquent. L'objectif de cette revue de la littérature avec méta-analyse est de tester cette association.

MÉTHODE

Vingt et une études sur ce sujet, publiées avant 2020, ont été identifiées après recherche dans trois bases de données ;

parmi elles, cinq études cas-témoins et 16 études de cohortes. La qualité, l'hétérogénéité et la possibilité de biais de publi-

1. PATHOLOGIES

cation des études incluses ont été évaluées par l'échelle de Newcastle-Ottawa, la statistique Q et le test de Begg, respectivement. Les *odds ratios* (OR) regroupés avec des intervalles

de confiance (IC) de 95 % ont été obtenus au moyen de modèles de méta-analyse à effets aléatoires.

RÉSULTATS

L'exposition maternelle au PFOS pourrait être associée à une augmentation du risque de naissance prématurée (OR = 1,20 ; IC 95 % : 1,04-1,38). Les OR groupés suggèrent également une association entre exposition maternelle à l'acide perfluorononanoïque (PFNA) et une augmentation du risque de fausse couche (OR = 1,48 ; IC 95 % : 0,92-2,38) avec une évidente hétérogénéité ($I^2 = 93,9$; $p < 0,01$). Aucune association significative n'a été trouvée entre les autres PFAS et les événements indésirables, tels que fausse couche, mortalité et naissance prématurée. Les analyses en sous-groupes montrent que les études portant sur la relation entre exposition maternelle aux PFAS et fausse couche ont été menées essentiellement dans des pays développés.

Toutes les études incluses ont été considérées comme de bonne qualité, cependant dans trois des quatre études cas-témoins, les cas n'ont pas été sélectionnés de manière aléatoire et dans deux études le taux de non-réponse n'a pas été indiqué. En ce qui concerne les seize études de cohortes, douze n'ont pas obtenu le score maximal parce qu'elles n'ont pas décrit précisément la source de la population non exposée, ou parce que l'évaluation des résultats manquait de rigueur. Pour réduire l'impact de ces défauts, les résultats des études ont été ajustés pour contrôler d'importants facteurs de confusion, tels que l'âge maternel, le niveau d'étude et la profession de la mère.

CONCLUSION

La méta-analyse indique que l'exposition maternelle aux PFOS pourrait augmenter le risque de naissance prématurée. Pour les autres associations testées, les résultats des études incluses ne convergent pas et les effets des PFOS sur

la grossesse restent donc incertains. D'autres études portant sur des échantillons de taille suffisante sont nécessaires pour vérifier ces résultats.

COMMENTAIRE

Une seule méta-analyse publiée a évalué les effets de l'exposition *in utero* aux PFAS. Elle portait sur le risque de survenue chez l'enfant de syndrome d'hyperactivité-déficit d'attention [1]. Le travail présenté est la première revue systématique de la littérature avec méta-analyse sur le thème des effets des PFAS pendant la grossesse sur le risque de fausse couche, de mortalité ou de naissance prématurée. Les études ont été sélectionnées, entre autres critères, sur la précision et la sensibilité des méthodes de mesure des polluants dans les échantillons biologiques. L'âge de la grossesse lors du prélèvement importe également, et c'était avant 12 semaines dans toutes les études. D'autres critères de sélection permettent de considérer cette méta-analyse

comme correctement menée, mais les résultats restent peu probants. Le nombre encore insuffisant d'études publiées peut expliquer ce résultat, mais d'autres difficultés inhérentes à ce type d'études sont à souligner, en particulier lorsqu'il s'agit d'évaluer le risque de fausse couche, quand on sait qu'une part importante de ces événements reste non détectée par les questionnaires. Le caractère ubiquitaire des polluants étudiés rend enfin très incertaines les comparaisons entre individus exposés et non exposés.

[1] Forns J., Verner M.A., Iszatt N. Early life exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and ADHD: a meta-analysis of nine european population-based studies. *Environ Health Perspect.* 2020;128:57002.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Deji Z, Liu P, Wang X, Zhang X, Luo Y, Huang Z. Association between maternal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and risks of adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis.

Sci Total Environ 2021 ; 783 : 146984. Doi : 10.1016/j.scitotenv.2021.146984.

DOI : 10.1684/ers.2021.1603

2.

CONTAMINANTS

LE NUTRI-SCORE, UN SOLIDE OUTIL DE PRÉVENTION PRIMAIRE

Virginie Halley des Fontaines

Membre du Haut Conseil
de la santé publique, HCSP,
Présidente de la commission
spécialisée maladies
chroniques, Paris

virginie.halleydesfontaines@sante.gouv.fr

Conçu pour orienter les choix nutritionnels du consommateur, le logo Nutri-Score adopté largement en Europe est un moyen de prévenir la survenue de pathologies chroniques et éviter la mortalité prématurée.

Le Nutri-Score, lancé en 2017, est désormais connu : c'est un logo figurant sur les emballages des aliments, un système d'étiquetage à cinq niveaux, allant de A à E et du vert au rouge. Établi en fonction de la valeur nutritionnelle d'un produit alimentaire, il est destiné à guider le choix de l'acheteur mais il incite également l'industrie alimentaire à améliorer la qualité de ses produits. En cela, il se présente comme un véritable instrument de santé publique qui implique le libre choix des parties prenantes. Il vient en complément de la déclaration nutritionnelle obligatoire fixée par la réglementation européenne.

Présentation du Nutri-Score

L'objectif premier du Nutri-Score est de donner à l'acheteur les moyens d'apprécier la contribution à une alimentation équilibrée d'un produit alimentaire le plus souvent vendu transformé. À partir de la composition nutritionnelle du produit, l'enjeu principal est d'offrir une lecture simple de sa capacité à répondre aux recommandations nutritionnelles pour la santé. Il oriente le choix du consommateur qui conserve la décision de son régime alimentaire. Ce score est évidemment utile lorsque les produits sont composés de plusieurs éléments. La qualité d'un aliment est appréciée par une valeur unique allant de - 15 à + 40 sur une échelle ordinale. Le Nutri-Score traduit le score nutritionnel par une échelle graphique colorée en cinq classes, utilisant l'évident code couleur du rouge au vert. Ce logo est posé sur les denrées alimentaires faisant l'objet d'une déclaration nutritionnelle obligatoire standard et ne concerne, par exemple, ni les préparations pour jeunes enfants ni les préparations diététiques qui bénéficient de mentions particulières dans le système de surveillance sanitaire.

Modalités de calcul du score

Le Nutri-Score tient compte de la variabilité des compositions des produits qui comportent le plus souvent 3 à 5 classes d'éléments nutritionnels. Il s'appuie sur la dénomination légale du produit (suivant l'article 9 du règlement européen EU n° 1169/2011, dit règlement INCO, sur les règles d'infor-

mation des consommateurs sur la déclaration nutritionnelle ou la liste des ingrédients), qui inclut la valeur énergétique (Kcal/KJ), la quantité de lipides (g), la quantité d'acides gras saturés (g), la quantité de glucides (g), la quantité de sucres (g), la quantité de protéines (g), la quantité de sel (mg), les fibres (g).

Le principe est celui d'un algorithme tracé à partir de seuils pour chaque ingrédient d'un produit de 100 mg/100 mL dans le but de faire la balance entre des points positifs et négatifs. Les points négatifs (0 à 10 pour chaque composant) signifient qu'un apport en excès est considéré comme délétère pour la santé (énergie, sucres, sodium et acides gras saturés), et les points positifs (de 0 à 5 pour fruits, légumes, légumineuses, protéines et fibres, 0 à 10 pour les boissons) s'appuient sur un apport adéquat favorable à la santé. Les points pour certaines huiles (colza, noix, olive) infléchissent positivement le score. Les boissons en emballage fermé peuvent être concernées seulement lorsqu'elles entrent dans les attendus de la déclaration nutritionnelle obligatoire (valeur énergétique, teneur en sucre et en sel, alcool). Le score final est calculé par soustraction des points positifs aux points négatifs.

La marque Nutri-Score

Il s'agit d'une marque réservée aux fabricants et distributeurs de produits mis sur le marché français et/ou européen. Après s'être enregistrés auprès de Santé publique France, ils reçoivent de l'agence un tableur leur permettant de calculer leurs scores. Le commerçant s'engage à apposer le logo Nutri-Score sur les emballages de tous les produits d'une même marque et sur tous les supports, modes ou espaces de vente. Des règles de communication et de promotion commerciale sont données au commerçant lorsqu'il s'agit de décider de l'utilisation d'un ou de plusieurs modules des quatre couleurs, de même taille. Aujourd'hui plus de 7 300 produits bénéficient de cet étiquetage qui n'est pas obligatoire.

Le logo et les comportements des consommateurs

Les associations de consommateurs sont en majorité favorables au logo. La dernière étude de suivi menée par Santé publique France, 3 ans après son adoption, publiée en février 2021, a porté sur la notoriété et l'impact du logo sur les achats déclarés (<https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/nutriscorebilan3ans.pdf>) : 53 % des personnes interrogées estiment avoir été influencées par le Nutri-Score dans leurs comportements d'achat. L'étude relève que le logo a conduit 39 % des consommateurs à changer de marque pour un même produit (+ 16 points par rapport à mai 2019), 36 % à choisir un produit avec un meilleur score plutôt qu'un autre au sein d'un même rayon (+ 12 points), 34 % à limiter l'achat de produits avec de moins bons scores (+ 11 points), 35 % à changer durablement certaines habitudes alimentaires (+ 10 points).

La même étude constate que le logo est bien compris des consommateurs, en ce sens qu'il leur permet d'identifier et de classer la qualité nutritionnelle d'une série de produits. Ce constat est vrai pour tous, y compris par les personnes ayant un faible niveau d'études ou de revenus, et peu ou pas de connaissances en nutrition [1].

Les enjeux du Nutri-Score pour la santé publique

Initialement prévu pour pénétrer le champ de la consommation, le Nutri-Score a parallèlement fait l'objet de protocoles de recherches en santé publique. Si chacun des éléments nutritionnels pris en compte dans le calcul du Nutri-Score a une justification scientifique solide, la pertinence et la fiabilité de l'algorithme global, donc le choix des éléments incorporés dans l'allocation des points et le calcul final, ont été validés par plusieurs études, selon la méthode de suivi de cohortes.

Plusieurs études observationnelles prospectives ont été réalisées au sein de larges cohortes françaises afin d'évaluer la potentielle association entre l'algorithme du Nutri-Score et le risque de maladies chroniques. Selon ces études, à niveau de preuve moyen, compte tenu de la méthode retenue, les personnes consommant des aliments les mieux classés auraient un risque significativement moins élevé de morbidité liée aux cancers quel qu'en soit le type.

En revanche, deux études épidémiologiques réalisées dans le cadre de la cohorte européenne EPIC, qui inclut plus de 500 000 participants dans 10 pays européens suivis pendant plus de 15 ans, appuient les résultats des études antérieures développées en France, dans le cadre des cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé, au Royaume-Uni (Whitehall II et EPIC-Norfolk) et en Espagne (cohorte SUN). La première étude publiée en 2018 a recherché des associations entre le score qui sous-tend le Nutri-Score et le risque de cancer. Les participants consommant en moyenne plus d'aliments moins bien classés sur l'échelle du Nutri-Score présentaient un risque accru de 7 % de développer un cancer du côlon-rectum, des voies aérodigestives supérieures et de l'estomac, du poumon chez les hommes, du foie et du sein chez les femmes. La deuxième étude publiée en 2020 visait à rechercher des associations entre le score de qualité nutritionnelle qui sous-tend le logo Nutri-Score des aliments consommés et la mortalité par maladies chroniques. Au cours du suivi (17 ans), les participants qui consommaient en moyenne plus d'aliments avec un score reflétant les aliments moins bien classés par le Nutri-Score présentaient une mortalité accrue (mortalité totale et mortalité liée au cancer et aux maladies des appareils circulatoire, respiratoire et digestif) [2].

La diffusion du Nutri-Score

Le PNNS (Programme National Nutrition Santé)

Le Nutri-Score est évalué dans le « bilan à mi-parcours du PNNS 2019-2023 (axe 2, objectif 6) » [3]. Ce bilan reprend les actions : 16 : étendre le Nutri-Score aux produits en vrac, 17 : développer le Nutri-Score en France et à l'étranger et 18 : promouvoir le Nutri-Score au niveau international. Ainsi l'action 16 finalise le cahier des charges sur les directives pour les denrées alimentaires vendues en vrac et non préemballées.

L'Observatoire de l'alimentation (Oqali)

Le suivi du Nutri-Score est assuré après son adoption par l'Oqali (Analyse à trois ans, édition 2020). Il étudie la diffusion du score en fonction des produits, des lieux de distribution, y compris le e-commerce, et en fonction des parts de marché (marques des distributeurs/marques nationales). Les grandes marques assurent bien cette diffusion : 89 % des produits porteurs de Nutri-Score sont vendus en grandes et moyennes surfaces ou par des distributeurs spécialisés. La classe A est la plus représentée (31,7 %) alors que la classe E est la moins fréquente (9,6 %) [4].

La diffusion en Europe

Après la France, six autres pays européens ont choisi le Nutri-Score : la Belgique, l'Espagne, l'Allemagne, la Suisse, les Pays-Bas et le Luxembourg. Des discussions sont en cours dans de nombreux autres pays qui souhaitent adopter un logo nutritionnel. Citons l'appel de juillet 2021 des parlementaires européens « *Nous, les députés soussignés du Parlement européen (eurodéputés), nous joignons à l'appel de 398 scientifiques européens et 30 associations d'experts demandant à la Commission européenne d'adopter Nutri-Score en tant qu'étiquette nutritionnelle front-of-pack (FOPNL) harmonisée et obligatoire dans toute l'Europe d'ici 2023* ». Afin d'aider les consommateurs à faire des choix alimentaires

soucieux de leur santé, la Commission européenne a annoncé dans sa stratégie « de la Ferme à la Table », le 21 octobre 2021, l'adoption prévue d'un FOPNL (*front-of-pack nutrition labelling schemes*) obligatoire avant la fin de 2022, selon un format qui correspond de fait au Nutri-Score [5].

Acceptabilité du Nutri-Score

Industriels et producteurs

Au démarrage du Nutri-Score en 2017, nombreux sont les représentants de l'industrie agroalimentaire qui se sont opposés fermement à ce type d'étiquetage. Aujourd'hui 500 exploitants y sont favorables, contre 70 en 2018. En revanche, les producteurs, et en particulier les représentants de la charcuterie et des produits laitiers, ont profité du débat pour défendre leurs intérêts dont les tenants sortent le Nutri-Score du cadre initialement établi. Une campagne anti-Nutri-Score menée en France, avec souvent l'approbation tacite des artisans du terroir, a suscité en réaction un manifeste pour le développement du Nutri-Score à l'échelle de l'Europe, adressé au gouvernement par 42 sociétés savantes et associations de santé, le 17 décembre 2022.

Actions parlementaires

Depuis fin 2021, des parlementaires français, à partir des constats de ces mêmes sociétés savantes, proposent de renforcer l'outil Nutri-Score par un score d'ultratransformation. L'argumentaire suivant est développé : le logo ne permet d'identifier que partiellement le niveau de qualité des aliments mais surtout ne prend pas en compte l'altération de la qualité d'un produit suite aux processus de transformation qu'il subit. Si la consommation d'aliments dits ultratransformés augmentait de 10 %, une majoration de 12 % serait à craindre pour la plupart des cancers, de même qu'augmenteraient l'incidence de l'obésité, du diabète, de l'hypertension artérielle et la survenue de maladies cardiovasculaires (étude française NutrinetSanté, février 2018).

La proposition de résolution vise à pondérer le calcul actuel du Nutri-Score par des informations sur le modèle de l'indice SIGA (indice scientifique évaluant le niveau de transformation des aliments).

Conclusion : la maturité du Nutri-Score

Les études de validation nécessaires pour sélectionner et évaluer un logo nutritionnel ont montré que le Nutri-Score est cohérent avec les concepts nutritionnels de l'OMS dont il suit les recommandations.

Ce logo s'est imposé en France et en Europe, tant auprès des consommateurs que de nombreux industriels et distributeurs. Son usage progressif a montré une relative efficacité pour inciter à diminuer la quantité et la fréquence de consommation des aliments qu'il classe en catégorie D ou E.

Mais il ne faudrait pas attendre du Nutri-Score plus qu'il ne peut offrir : il serait naïf de s'en servir pour suivre un régime alimentaire ou assurer une meilleure gestion du panier de courses. Cet outil de mesure, tel qu'il est conçu, a un rôle limité qui n'englobe ni la qualité, ni le goût des produits, tient une place modeste dans l'éducation nutritionnelle et n'est pas configuré pour entrer en concurrence avec la publicité et le marketing. Il faut aussi rester vigilant sur un système qui renforcerait les inégalités en termes de pouvoir d'achat.

Comment réduire le différentiel des coûts entre produits bien classés et produits classés D et E, achetés par les consommateurs moins fortunés et plus exposés ? Mais aussi comment relier le logo aux choix proposés par l'agriculture durable, et plus encore le reprendre avec le dispositif national sur

l'éveil gustatif porté par le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation pour limiter la néophobie alimentaire et inciter à manger des aliments variés. Au-delà d'un meilleur usage du logo, ces questions appellent d'autres développements.

Références

- [1] Sarda B, Julia C, Serry AJ, Ducrot P. Appropriation of the Front-of-Pack Nutrition Label Nutri-Score across the French Population: Evolution of Awareness, Support, and Purchasing Behaviors between 2018 and 2019. *Nutrients* 2020 ; 12 : 2887.
- [2] Hercberg S, Touvier M, Salas-Salvado J and on behalf of the Group of European scientists supporting the implementation of Nutri-Score in Europe. A public health tool based on rigorous scientific evidence aiming to improve the nutritional status of the population, July 27, 2021. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000722>
- [3] Bilan à mi-parcours du Programme national nutrition santé 2019-2023. Ministère des solidarités et de la santé, mai 2021 : 100 p (axe 2, objectif 6, action 16, 17, 18, p. 29-30).
- [4] Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E, et al. Nutri-Score: the results 3 years after its official adoption In France. *Rev Prat* 2021 ; 71 : 151-4.
- [5] Andreeva VA, Egnell M, Touvier M, Galan P, Julia C, Hercberg S. International evidence for the effectiveness of the front-of-package nutrition label called Nutri-Score. *Cent Eur J Public Health* 2021 ; 29 : 76-9.

EXPOSITION DE LA POPULATION FRANÇAISE PAR LES MÉTAUX ET MÉTALLOÏDES : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN 2014-2016

Clémence Fillol,
Amivi Oleko

Santé publique France, Direction
santé environnement travail,
Saint-Maurice
clemence.fillol@santepubliquefrance.fr

L'exposition de la population aux métaux concerne l'ensemble de la population française : adultes et enfants. Compte tenu des effets néfastes de certains métaux sur la santé et de l'augmentation des niveaux d'imprégnation par plusieurs d'entre eux, il est encore aujourd'hui nécessaire de poursuivre les mesures visant à diminuer les expositions de la population générale à ces substances.

Introduction

La biosurveillance humaine permet de surveiller les expositions chimiques *via* la présence de substances dans l'organisme. Elle consiste à prélever des matrices biologiques comme le sang, l'urine, les cheveux et à y doser les substances recherchées, ainsi appelées « biomarqueurs ». La mesure qui est faite intègre les contributions de toutes les sources d'exposition, quelles que soient les voies d'entrée des substances dans le corps humain et quels que soient les lieux d'exposition, les activités ou la nature des produits. Elle dépend des caractéristiques physiopathologiques des sujets et n'est pertinente que pour des expositions à des substances qui peuvent pénétrer l'organisme. Menée à l'échelle d'une population, la biosurveillance humaine est un outil permettant d'évaluer le degré d'imprégnation de cette population aux substances chimiques.

En France, la loi Grenelle de l'environnement (n° 2009-967 du 3 août 2009) a conduit à l'élaboration d'un programme national de biosurveillance de la population française, inscrit dans le plan national santé environnement. Il repose sur la mise en place de deux études :

- le volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance, 2011). L'objectif était notamment d'estimer l'exposition des femmes enceintes à certains polluants présents dans l'environnement et les déterminants de ces niveaux d'imprégnation [1] ;
- l'étude nationale transversale en population générale âgée de 6 à 74 ans, nommée Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition). La phase de collecte des données de l'étude Esteban a eu lieu d'avril 2014 à mars 2016.

Un processus de priorisation des biomarqueurs à analyser a été développé pour ce programme [2]. La famille des métaux et métalloïdes a été retenue car un certain nombre d'entre eux ont des effets sanitaires (cancérogènes, osseux, rénaux, cardiovasculaires, neurotoxiques, etc.), et pour les autres par opportunité grâce à la méthode analytique employée qui permettait de disposer des dosages pour 27 d'entre eux simultanément.

Ainsi les objectifs principaux de l'étude Esteban concernant les métaux étaient notamment les suivants :

- décrire les niveaux de 28 métaux dans la population française ;
- étudier les variations temporelles et géographiques des niveaux d'imprégnation par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger, et notamment depuis l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) réalisée en 2006-2007 ;
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population par les biomarqueurs suivants : arsenic total, Asi + MMA + DMA, mercure, cadmium, chrome, nickel, cuivre urinaire, mercure dans les cheveux et plomb sanguin.

L'objectif de cette synthèse est de résumer la méthode et les principaux résultats pour l'ensemble des métaux analysés dans l'étude Esteban.

Méthode

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face-à-face par un enquêteur au domicile des participants et par autoquestionnaires). Il s'agissait de données démographiques, socioéconomiques, sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, les habitudes et modes de vie, l'environnement résidentiel et professionnel, la santé générale et la consommation de soins. Par ailleurs, l'ensemble des mesures et des prélèvements biologiques (sang, premières urines du matin, mèche de cheveux) a été recueilli dans le cadre d'un examen de santé. Tous les laboratoires de dosage des biomarqueurs ont été sélectionnés dans le cadre de marchés publics par appel d'offres, notamment selon des critères d'assurance qualité.

Le laboratoire Chemtox a réalisé le dosage de la créatinine par la méthode de Jaffé, du plomb sanguin et de 27 éléments métalliques urinaires par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) : aluminium, antimoine, arsenic total, baryum, béryllium, bore, cadmium, césium, chrome, cobalt, cuivre, étain, iridium, lithium, manganèse, mercure, molybdène, nickel, or, palladium, platine, sélénium, thallium, tungstène, uranium, vanadium et zinc. Le laboratoire LEA Vendée a réalisé le dosage de la spéciation de l'arsenic : l'arsenic inorganique et ses deux métabolites (Asi + MMA + DMA) par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (HPLC - ICP/MS). Le Centre national de toxicologie du Québec a réalisé l'analyse du mercure dans les cheveux par ICP-MS.

Le plan de sondage de l'étude Esteban était stratifié à trois degrés. Au premier degré, un échantillon de communes ou de regroupements de communes (unité primaire) a été tiré au sort. Au deuxième degré, dans chaque unité primaire, des ménages ont été tirés au sort par échantillonnage téléphonique. Au troisième degré, un seul individu (adulte ou enfant) a été tiré au sort parmi les membres éligibles du ménage (méthode Kish).

Les données manquantes des variables issues des différents questionnaires et les valeurs censurées à gauche des biomarqueurs (niveaux biologiques inférieurs à la limite de détection) ont été imputées en utilisant la méthode d'imputation multiple par équations chaînées. L'étude des déterminants liés aux niveaux d'imprégnation par les métaux a été réalisée à partir d'un modèle linéaire généralisé (GLM) prenant en compte le plan de sondage sur 7 biomarqueurs urinaires, capillaires ou sanguins : arsenic total, Asi + MMA + DMA, cadmium, chrome, cuivre, mercure, nickel et plomb.

Résultats

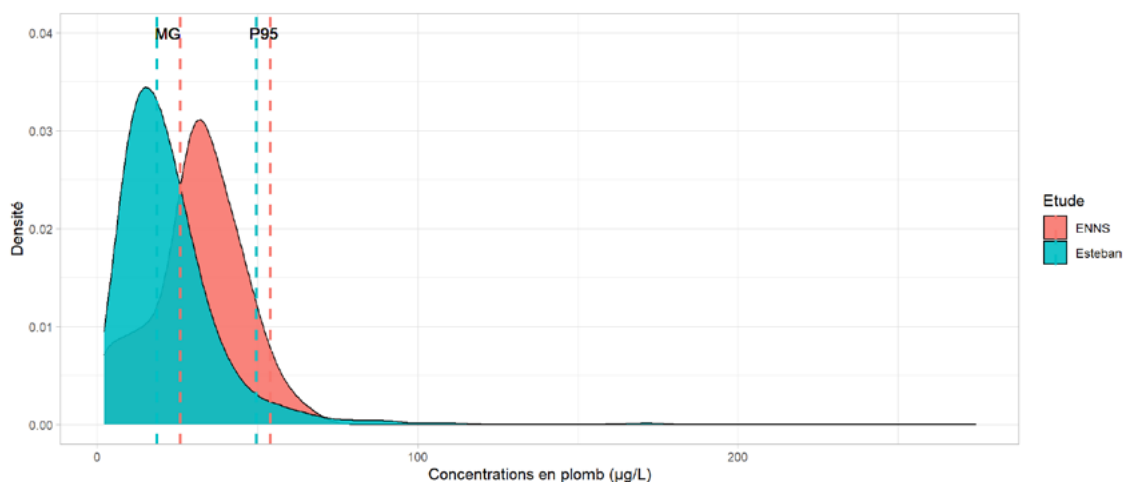
Sur les 30 biomarqueurs, seuls 4 étaient quantifiés à moins de 90 % dans la population des adultes : béryllium (4,2 %), iridium (42 %), palladium (83,8 %) et platine (62,3 %), et 3, dans la population des enfants : béryllium (10,9 %), iridium (51,8 %) et platine (88,1 %).

Les niveaux mesurés chez les adultes étaient similaires en mercure dans les cheveux, étain urinaire et nickel urinaire par rapport à ceux mesurés dans l'étude ENNS (2006-2007). En revanche, les niveaux mesurés chez les adultes étaient plus élevés en antimoine, Asi + MMA + DMA, cadmium, chrome, cobalt et uranium que ceux mesurés en 2006-2007. Cette évolution était cohérente pour le cadmium et le chrome avec d'autres observations qui montraient également des évolutions à la hausse de concentrations, telles que celles montrées par l'Anses dans les études de l'alimentation totale (EAT) [3]. Seuls les niveaux mesurés pour le vanadium et le plomb avaient diminué depuis 2006-2007.

Si on s'intéresse plus particulièrement à la plombémie en population générale chez les adultes, on observe une diminution de 27 % de la moyenne géométrique (MG) et de 31 % du percentile 95 des concentrations en plomb entre 2006-2007 (ENNS) et 2014-2016 (Esteban) (figure 1). Ces résultats indiquent un progrès important dans la réduction de l'exposition au plomb de la population, dont les explications pourraient être :

- la prise de différentes mesures réglementaires d'utilisation du plomb : le décret du 5 avril 1995 a interdit la mise en place de canalisations en plomb dans les installations de distribution d'eau (publics et intérieurs) et l'arrêté du 10 juin 1996 celui de l'emploi de soudures contenant du plomb ;

Figure 1. Distribution de la plombémie de la population adulte française en 2006-2007 (ENNS) et en 2014-2016 (Esteban).



- une diminution importante des émissions de plomb dans l'air liée à l'abandon de l'essence plombée, puis à la suppression de l'utilisation de plomb tétraéthyle dans les essences depuis le 1^{er} janvier 2000 ;
- la mise en place du diagnostic plomb pour la location ou la vente des logements construits avant le 1^{er} janvier 1949 ;
- un cadre réglementaire concernant les mesures préventives des risques professionnels d'exposition au plomb (décret du 5 novembre 2001).

Si l'on compare les résultats de l'étude Esteban avec les études à l'étranger, les niveaux mesurés en France pour l'arsenic total, l'Asi + MMA + DMA, le cadmium, le chrome, le cuivre, le mercure et le nickel étaient plus élevés que ceux retrouvés dans la plupart des pays étrangers (Europe et Amérique du Nord), sauf pour le nickel et le cuivre.

Les déterminants de l'exposition analysés pour les biomarqueurs d'exposition cités précédemment étaient principalement alimentaires et similaires à ceux observés dans la littérature :

- la consommation de poissons et de produits de la mer augmentait les concentrations en arsenic, cadmium, mercure et plomb ;
- la consommation de céréales, celles en cadmium, et lorsqu'elles provenaient de l'agriculture biologique, celles en cuivre ;
- la consommation de légumes issus de l'agriculture biologique, celles en cuivre ;
- la consommation d'eau du robinet, de boissons alcoolisées, de pain et de produits de la panification, l'autoconsommation de produits d'élevage, celles en plomb.

D'autres déterminants connus ont également été observés :

- la consommation de tabac augmentait les concentrations en cadmium, cuivre et plomb ;
- les implants médicaux, celles en chrome ;
- les amalgames dentaires, celles en mercure urinaire ;
- l'année de construction du logement, celles en plomb ;
- l'activité professionnelle des parents, celles en plomb chez les enfants.

Des dépassements de valeurs-guide sanitaires ont été observés au sein de la population pour l'arsenic, le mercure capillaire, le plomb et plus particulièrement le cadmium, avec un peu moins de la moitié de la population adulte française qui présentait une cadmiurie supérieure à la valeur recommandée par l'Anses [4]. Pour les autres métaux, il serait souhaitable de pouvoir disposer de valeurs-guide sanitaires.

Une analyse de corrélation a été menée en considérant les mesures d'imprégnation urinaire obtenues pour les différents biomarqueurs. Contrairement aux constats effectués lors des analyses de déterminants, les concentrations en métaux qui ont certaines sources d'exposition communes, comme la consommation de poissons ou de produits de la mer (arsenic, mercure, cadmium, chrome), ne sont pas corrélées. En revanche, les corrélations obtenues semblaient le reflet de l'exposition aux métaux sous forme d'alliages comme le cobalt et le nickel, le zinc et le cuivre ou le molybdène et le tungstène, le vanadium et le chrome.

Conclusion

Les résultats sur les métaux s'ajoutent à ceux déjà publiés concernant les substances issues des produits du quotidien [5]. Concernant l'exposition de la population générale française aux métaux, l'étude Esteban a permis pour la première fois de décrire l'exposition à 28 métaux chez les enfants vivant en France métropolitaine en 2014-2016. L'exposition de la population à ces métaux concerne l'ensemble des participants adultes et enfants. Compte tenu des effets néfastes des métaux sur la santé, de l'augmentation des niveaux d'imprégnation par l'arsenic, le cadmium et le chrome entre ENNS et Esteban, il est encore aujourd'hui nécessaire de poursuivre les mesures visant à diminuer les expositions de la population générale à ces substances, en agissant en particulier sur les sources d'exposition. Ces résultats montrent avec l'exemple du plomb que la mise en place de différentes mesures de gestion même antérieures à ENNS et Esteban, ont permis de réduire les expositions de presque 30 % entre ces deux études.

Références

- [1] Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, *et al.* Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int* 2016 ; 97 : 56-67.
- [2] Fillol C, Garnier R, Mullot JU, *et al.* Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program. *Biomonitoring* 2014 ; 1 : 95-104.
- [3] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses). Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), 2011. Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-œstrogènes. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf>
- [4] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses). AVIS de l'Anses relatif à l'Exposition au cadmium – Propositions de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques et de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales. Anses, 2019 : 44 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140.pdf>
- [5] Fillol C, Oleko A, Saoudi A, *et al.* Exposure of the French population to bisphenols, phthalates, parabens, glycol ethers, brominated flame retardants, and perfluorinated compounds in 2014-2016: Results from the Esteban study. *Environ Int* 2021 ; 147 : 106340.

LES IMPACTS SANITAIRES LIÉS À LA CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT PAR LES MICRO- ET LES NANO-PLASTIQUES : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Valérie Pernelet-Joly - Volume 20, numéro 1, Janvier-Février 2021

Cette revue dresse un bref panorama des différents types et utilisations de plastiques, de leur occurrence dans divers compartiments de l'environnement et de leurs effets sur la santé de plusieurs espèces animales. Les travaux de recherche disponibles et rapportés dans cette revue montrent plusieurs signaux qui doivent inciter à davantage d'investigations pour mieux cerner les dangers liés à la pollution par les micro- et nano-plastiques (MNP) et contrôler leur dispersion dans l'environnement.

Les plastiques sont des produits de synthèse faits de polymères organiques et d'autres additifs chimiques, tels que des bisphénols, des phtalates, des retardateurs de flamme, qui procurent aux produits plastiques différentes propriétés. Ils sont utilisés dans un large éventail de produits commerciaux, du fait de leur faible coût, de leur facilité de production, de leur polyvalence et de leur hydrophobicité. La production de plastiques augmente d'année en année. On estime que 6,3 milliards de tonnes de déchets plastiques ont été générés dans le monde entre 1950 et 2015. Si cette tendance se poursuit, ce chiffre grimpera à 26 milliards de tonnes d'ici 2050. Seulement 21 à 26 % des déchets plastiques seraient correctement recyclés ou incinérés ; le reste conduit à une pollution des eaux marines et douces, des sols, de l'air, etc.

En plus des produits manufacturés en plastique, de minuscules particules de plastique sont utilisées dans des produits de consommation tels que des produits de soin, qui sont à

leur tour jetés en fin d'usage et contribuent ainsi également à la pollution de l'environnement par les plastiques.

Une première source de micro- et nano-plastiques (MNP) dans l'environnement est liée aux micro- ou nano-billes de plastiques qui sont contenues dans différents produits, tels que des cosmétiques, des détergents, des dentifrices, des médicaments, etc., et qui se retrouvent facilement dans l'environnement après utilisation. La seconde source de MNP dans l'environnement est liée à la dégradation de plus larges pièces de plastiques du fait de radiations UV, de biodégradations environnementales, de dégradations thermiques ou encore d'usures physiques.

La revue présente une synthèse des publications de 2016 à 2020 qui fournissent des données sur les quantités et gammes de tailles des MNP retrouvées dans différents compartiments de l'environnement. C'est le compartiment aquatique/aqueux (eaux marines, eaux douces et eaux de

2. CONTAMINANTS

boisson) qui fait l'objet du plus grand nombre d'études. Quelques études se sont intéressées aux sols et sédiments et au sel de table. Les régions investiguées se répartissent sur différents continents : Europe, Asie et Amérique du Nord. Il ressort que très peu des études recensées se sont intéressées aux formes nanométriques ; cette lacune est attribuée au fait que les techniques analytiques appliquées pour les formes microscopiques ne sont pas appropriées. Par rapport à un travail de revue précédent [1] qui avait ciblé les publications disponibles jusqu'en 2015, il ressort que les dernières études se focalisent davantage sur des matrices pouvant exposer directement l'homme, telle que l'eau de boisson ou le sel de table.

Les impacts sur la santé sont brièvement décrits pour différentes catégories animales : des animaux marins, des organismes d'eau douce et des espèces mammifères terrestres, ces dernières étant investiguées pour approcher au mieux d'éventuels impacts sur la santé humaine.

Concernant les animaux marins, les résultats des études analysées montrent que différentes tailles de MNP peuvent être absorbées et accumulées. La plupart des organismes filtrants ingèrent des MNP de taille inférieure à 10 μm , qui s'accumulent dans l'intestin pour être ensuite absorbés dans le système circulatoire. Des impacts sur le développement, des malformations et une baisse de la fertilité de ces organismes sont rapportés. Outre des organismes filtrants, certaines études se sont également intéressées à des annélides, mais sans montrer d'effet biologique particulier. Dans l'ensemble, ces études suggèrent que plus les particules de plastique sont de petite taille, plus elles s'accumulent dans les organismes, et plus leur toxicité est importante.

Plusieurs études s'intéressent de plus en plus aux organismes d'eau douce (daphnies et poissons-zèbres). Elles montrent que différentes concentrations de MNP dans cet écosystème ont différents degrés d'impact sur la croissance, le développement, le comportement, la reproduction et la mortalité de ces organismes.

Concernant les mammifères, de récentes recherches sur la souris montrent l'accumulation de MNP dans les reins, le foie

et l'intestin, ainsi qu'un impact sur le métabolisme lipidique. Sur la base de ces résultats, les auteurs estiment qu'il est plausible d'envisager une contamination et une accumulation de MNP dans l'organisme humain et des impacts sur la santé consécutifs, du fait principalement de la chaîne alimentaire.

Différentes études se sont également intéressées aux effets associés à des substances chimiques adsorbées à la surface des MNP. Par exemple, des métaux ou des polychlorobiphényles (PCB) peuvent s'adsorber sur les MNP, qui une fois ingérés, facilitent leur transfert dans l'organisme.

Enfin, les nombreux additifs que l'on peut trouver dans la composition des matières plastiques (bisphénols, phtalates, retardateurs de flamme, etc.) peuvent être libérés de la matrice plastique, du fait de facteurs environnementaux (température, radiation UV, salinité des eaux marines, etc.) et être à l'origine d'impacts néfastes sur les organismes exposés.

En conclusion, les auteurs rappellent qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de données conclusives quant à l'impact sur la santé humaine des MNP. Cependant, leur capacité à s'accumuler dans les organismes et à atteindre la circulation systémique doit interpeller. De nouvelles études s'avèrent nécessaires pour faire progresser les connaissances dans ce champ. Enfin, si les compartiments aquatiques, les sols et quelques aliments sont investigués, il ne ressort aucune information quant à la potentielle contamination de l'air par ces MNP.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Jiang B, Kauffman AE, Li L, et al. Health impacts of environmental contamination of micro- and nanoplastics: a review. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2020 ; 25 : 29. Doi : 10.1186/s12199-020-00870-9

DOI : 10.1684/ers.2020.1511

[1] Bouwmeester H., Hollman P.C., Peters R.J. Potential health impact of environmentally released micro- and nanoplastics in the human food production chain: Experiences from nanotoxicology. *Environ Sci Technol* 2015;49:8932-8947.

TRANSLOCATION DES PARTICULES ULTRAFINES À TRAVERS LE PLACENTA, UNE REVUE DES RÉSULTATS OBTENUS *IN VITRO*, *EX VIVO* ET *IN VIVO*

Analyse rédigée par Olivier Joubert - Volume 20, numéro 2, Mars-Avril 2021

Le développement du fœtus est un moment crucial, où l'exposition à des toxiques peut avoir des conséquences néfastes sur la santé. Le placenta sert de barrière entre la mère et le fœtus, mais sa capacité de barrière aux nanoparticules reste méconnue, principalement pour des raisons techniques et éthiques. Cette revue présente les résultats les plus récents en la matière.

Les femmes enceintes et les embryons/fœtus en développement constituent une population particulièrement vulnérable, car les nanoparticules (NP) présentes dans la circulation sanguine peuvent atteindre le placenta et éventuellement le fœtus. Une telle exposition *in utero* pourrait non seulement influencer le développement du fœtus et induire des problèmes durant la grossesse, mais elle pourrait aussi nuire à la santé plus tard dans la vie, car l'étiologie des maladies à l'âge adulte pourrait avoir une origine fœtale.

Cette revue est la première revue systématique synthétisant toute la littérature concernant le transfert materno-fœtal de particules (ultra) fines et de NP dans des modèles *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*, et cliniques. L'examen systématique vise à :

- évaluer la translocation des particules (ultra) fines et des NP vers et à travers le placenta, dans des modèles *in vitro* de barrières, *ex vivo* de perfusion placentaire, des études *in vivo* et cliniques ;
- résumer les techniques analytiques exploitées pour déterminer la translocation materno-foetale des NP ;
- identifier les données manquantes et donc les besoins en recherche.

Soixante-treize (73) études sur la translocation placentaire des particules, dont 21 études *in vitro/ex vivo*, 50 études sur les animaux, et deux études humaines sur le transfert de particules transplacentaires ont été incluses.

Diverses méthodes analytiques ont été utilisées pour quantifier (marquage radioactif, fluorescent, spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif [ICP-MS] ou spectroscopie d'émission atomique [-OES], etc.) et/ou visualiser (microscopie confocale, électronique à transmission, ou à balayage, aux rayons X, etc.) le transfert des particules par leur identification dans les tissus pertinents (par exemple, le tissu placentaire ou fœtal). Ces techniques ont été utilisées individuellement ou en combinaison dans 29 études.

Cet examen systématique indique que les particules peuvent traverser le placenta comme observé dans différents modèles :

- les monocouches et les co-cultures *in vitro* de différentes cellules placentaires (par exemple, les trophoblastes, les cellules fibroblastiques et les cellules endothéliales) ;
- les modèles de perfusion placentaire *ex vivo* ;
- les modèles *in vivo* de rongeurs et de lapins ;
- les modèles cliniques.

2. CONTAMINANTS

Presque tous les types de particules testées, qu'elles soient d'origine ambiante ou artificielle, semblent pouvoir atteindre et/ou franchir la barrière materno-fœtale, certaines simplement à l'état de traces. Le transport transplacentaire des particules est affecté par la taille des particules, la composition chimique des particules, leur dose, leur potentielle dissolution et la modification de surface, ainsi que la voie d'administration des NP et le stade gestationnel du modèle employé.

Les résultats sur le transfert des NP au niveau placentaire doivent cependant être interprétés avec prudence, étant donné les différences entre toutes les études incluses :

espèces et complexité du modèle appliqué ainsi que les propriétés des particules et les voies d'exposition aux NP.

On sait peu de choses sur la cinétique et la biodisponibilité des NP. Cela souligne la nécessité de valider des méthodes pour quantifier l'accumulation fœtoplacentaire de faibles quantités de particules.

Il est ainsi indispensable de poursuivre les recherches sur la toxicocinétique des particules au niveau du placenta pour prévoir l'exposition potentielle du fœtus et leurs effets néfastes sur la santé pendant le développement du fœtus, et plus tard dans la vie.

COMMENTAIRE

Il faut garder en tête que les particules ultrafines et les NP ne sont pas forcément d'origine anthropique. Elles sont présentes dans l'atmosphère, et ont pour origine la nucléation de gaz, mais aussi l'érosion éolienne, les feux de forêt, etc. On peut également citer des NP biologiques, telles les virus. Ces particules représentent donc pour l'organisme et son système immunitaire une menace « connue ». Néanmoins, l'explosion des nanotechnologies depuis une quinzaine d'années pose différents problèmes. Premièrement, il y a une très grande diversité des NP produites, métalliques, oxydes métalliques ; il existe aussi des dizaines de types de nanotubes de carbone différents, auxquels l'organisme n'a jamais été confronté. Deuxièmement, la quantité des nano-objets produits, bien que certainement inférieure aux prédictions, est en augmentation exponentielle. Ces deux points résument pour les professionnels les dangers dont il faut pouvoir limiter l'exposition au maximum et

gérer le risque. Aussi, *quid* de la population générale qui manipule quotidiennement des objets en contenant (cosmétique, matériels de sport ou électronique, etc.) ? Enfin, posons aussi la question de la fin de vie de tous ces objets. Le relargage de ces différents nano-objets dans l'environnement a forcément un impact écologique.

Pour en revenir à ce travail, l'obtention de résultats substantiels et complémentaires sur les toxicités suite à une exposition prénatale est nécessaire. Il sera pour cela essentiel de tester des doses et des voies d'exposition réalistes (extrapolées à partir d'études sur la population). Le nombre d'études sur le transfert du NP transplacentaire reste limité. Les études en la matière sont primordiales et en particulier sur l'exposition par inhalation, car il s'agit de la principale voie d'exposition environnementale et professionnelle et elle est en grande partie sous-étudiée.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Bongaerts E, Nawrot TS, Van Pee T, Ameloot M, Bové H. Translocation of (ultra)fine particles and nanoparticles across the placenta; a systematic review on the evidence of *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* studies. *Particle and Fibre Toxicology* 2020 ; 17: 56. Doi : 10.1186/s12989-020-00386-8.

DOI : 10.1684/ers.2021.1534

EXPOSITION PRÉNATALE AUX SUBSTANCES PER- ET POLY-FLUOROALKYLÉES, MÉTHYLATION DE L'ADN DANS LE SANG DU CORDON, ET INDICATEURS CARDIOMÉTABOLIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ : L'ÉTUDE « *HEALTHY START* »

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 20, numéro 3, Mai-Juin 2021

Une étude a montré que les enfants de femmes exposées aux substances per- et poly-fluoroalkylées (PFAS) pendant leur grossesse avaient un risque accru de certaines pathologies regroupées sous le terme de syndrome cardiométabolique. Cet effet pourrait passer par des modifications de méthylation de l'ADN.

Les substances per- et poly-fluoroalkylées (PFAS, de l'anglais *per- and polyfluoroalkyl substances*) sont des composés synthétiques organofluorés comportant un ou plusieurs groupes fonctionnels alkyle per- ou poly-fluorés. Selon l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), il existe au moins 4 730 PFAS différentes. Certaines sont toxiques et écotoxiques. Les PFAS sont persistantes dans l'environnement et détectables chez une grande partie des femmes en âge de procréer ; les enfants exposés *in utero* pourraient présenter des effets indésirables. L'hypothèse formulée dans cet article est que l'exposition prénatale aux PFAS pourrait provoquer des modifications de méthylation de l'ADN du fœtus, avec pour les enfants un risque de syndrome dit cardiométabolique. L'étude présentée a pour but de rechercher un lien entre l'exposition prénatale aux PFAS et la méthylation de l'ADN dans le sang du cordon. Les auteurs ont évalué les associa-

tions entre méthylation à divers niveaux de l'ADN et divers indicateurs d'atteinte cardiométabolique de l'enfant. Le protocole de l'étude a constitué une cohorte prospective de 583 couples mère-enfant, et cinq PFAS ont été mesurées dans le sang maternel (médiane d'âge gestationnel : 27 semaines). La méthylation de l'ADN du sang du cordon a été évaluée à l'aide de la matrice dite *Illumina Human Methylation Array*. Des positions différemment méthylées (DMP) ont été recherchées avec un taux de fausse découverte (FDR) inférieur à 5 % et des régions différemment méthylées (DMR) ont été identifiées à l'aide de la méthode Comb-p (Šidák-ajustée $p < 0,05$). Pour les sites candidats DMP et DMR (position sur l'ADN ou région), on a recherché des associations entre méthylation et divers paramètres chez l'enfant : poids de naissance, adiposité, ainsi que les taux de glucose, d'insuline, de lipides et de leptine dans le sang de cordon. Les résultats montrent que les concen-

2. CONTAMINANTS

trations sériques maternelles de PFAS sont inférieures à la médiane de celles des femmes de la population générale des États-Unis. Des corrélations modérées à élevées ont été observées entre les concentrations de diverses PFAS et des sites de méthylation ($q = 0,28-0,76$). La méthylation à la DMP cg18587484, au niveau du gène *TJAP1*, a été associée à l'exposition au perfluoro-octanoate (PFOA) avec un FDR $< 0,05$. La méthode Comb-p a détecté entre 4 et 15 DMR pour chaque PFAS. Des gènes associés, dont certains sont communs à plusieurs PFAS, sont impliqués dans diverses fonctions fœtales dont la croissance (*RPTOR*), l'homéostasie lipidique (*PON1*, *PON3*, *CIDEA*, *NR1H2*), l'inflammation et

l'activité immunitaire (*RASL11B*, *RNF39*). Il semble que deux loci liés aux PFAS (cg09093485, cg09637273) sont respectivement associés aux triglycérides du sang du cordon et au poids de naissance (FDR $< 0,1$). Il apparaît donc que la méthylation de l'ADN dans le sang du cordon a été associée à la présence de PFAS dans le sang maternel pendant la grossesse, ce qui suggère des liens avec la croissance fœtale, le métabolisme et les fonctions immunitaires. Les auteurs concluent que des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer que les changements de méthylation de l'ADN interviennent dans l'association entre exposition prénatale aux PFAS et certaines pathologies de l'enfant.

COMMENTAIRE

Chez les mammifères, la méthylation de l'ADN peut influencer l'expression des gènes et joue un rôle clé dans de nombreux processus biologiques, comme le développement embryonnaire et la cancérogenèse. C'est le champ de l'épigénétique, mécanisme le plus probable par lequel les polluants organiques persistants ubiquitaires que sont les PFAS induisent diverses pathologies. Cependant, les gènes régulés par la méthylation de l'ADN au cours du développement embryonnaire

sont encore mal connus. L'intérêt de ce travail est qu'il examine, grâce à des techniques très récentes, des sites et positions précis de méthylation de l'ADN sur le génome, avec peut-être à terme la possibilité de prévenir des maladies chroniques qui affectent les adultes mais trouvent leur origine dans des événements survenus *in utero*. L'étude présentée entre dans le cadre des recherches sur les causes et les mécanismes de l'épidémie mondiale d'obésité.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Starling A, Liu C, Shen G, *et al.* Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances, umbilical cord blood DNA methylation, and cardio-metabolic indicators in newborns: The Healthy Start Study. *Environ Health Perspect* 2020 ; 128 : 127014. Doi : 10.1289/EHP6888

DOI : 10.1684/ers.2021.1552

LA TRANSMISSION DES VIRUS RESPIRATOIRES DANS LES ENVIRONNEMENTS INTÉRIEURS

Fabien Squinazi (1),
Évelyne Géhin (2)

(1) Médecin biologiste,
membre du Haut Conseil de
la Santé Publique, Paris
fabien.squinazi@gmail.com

(2) Professeur des Universités,
CERTES Université Paris-Est Créteil,
Créteil
gehin@u-pec.fr

Un virus respiratoire peut être transmis d'une personne infectée à une personne exposée selon plusieurs voies : par contact direct entre ces deux personnes, par l'intermédiaire de surfaces ou d'objets contaminés (nommés *fomites* en anglais), par projection de grosses gouttelettes contaminées sur les conjonctives ou les muqueuses respiratoires de la personne exposée se trouvant à proximité (mode de transmission dit « gouttelettes ») ou par inhalation de particules en suspension dans l'air de moins de 100 µm sous forme d'aérosol. Les mécanismes de cette dernière voie font l'objet de cet article.

Il est primordial, pour chaque virus respiratoire, d'identifier parmi ces quatre modes de transmission ceux qui ont une contribution significative et si un mode est prépondérant au regard des autres afin d'adapter les mesures de protection contre la propagation de l'infection. Dans le cas du virus respiratoire SARS-CoV-2 (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère), agent responsable de la maladie Covid-19 (*coronavirus infectious disease 2019*), l'accent a été mis au début de la pandémie sur une transmission de proximité, contact direct de personne à personne, par les surfaces et par la projection directe de grosses gouttelettes émises par une personne infectée, tandis que la transmission par voie aérosol était peu envisagée. En effet, le taux de reproduction de la Covid-19 (R_0 compris entre 1,4 et 8,9) était considéré comme incompatible avec une transmission par voie aérosol, car beaucoup plus faible que le taux de reproduction d'autres maladies à transmission par voie aérosol, comme par exemple la rougeole (R_0 compris entre 12 et 18) [1]. Dès avril 2020, s'appuyant sur les publications montrant que le virus SARS-CoV-2 était retrouvé dans l'air des chambres de patients infectés et sur les études montrant la conservation du potentiel infectieux de ce virus durant plus de 1 heure après aérosolisation, cette voie de transmission a été considérée comme très probable par le Haut Conseil de la santé publique [2], conduisant à la recommandation du port du masque dans les environnements intérieurs. Cette recommandation avait notamment pour objet de contenir les émissions oropharyngées et d'éviter la mise en suspension d'aérosols infectieux dans les environnements intérieurs. La démonstration de cette transmission par voie aérosol a été possible par la suite grâce à l'étude

d'événements particuliers, de type cluster en environnements intérieurs, pour lesquels les autres voies de transmission (contact direct, projections et *fomites*) étaient insuffisantes pour expliquer l'ensemble des contaminations observées [3, 4]. Actuellement, la contribution d'une transmission par voie aérosol n'est plus remise en cause, et certaines études avancent que cette voie de transmission pourrait même être majoritaire [4].

Cette crise sanitaire a mis en lumière les ambiguïtés engendrées par la classification mode « gouttelettes » et mode « aérosol » qui est utilisée dans le domaine médical pour définir les mesures de protection à adopter. En effet, cette transmission en mode « gouttelettes » est un mode de transmission qui a lieu lorsque la personne infectée et la personne exposée sont à courte distance (inférieure à 1-2 m), or à cette distance l'exposition aux aérosols émis (gouttes de taille inférieure à 100 µm et résidus secs) est également importante. De plus, cette période a été l'occasion de remettre en question, de clarifier et d'unifier le vocabulaire utilisé par les différentes communautés scientifiques, notamment en ce qui concerne le terme « aérosol » dont les définitions variaient d'une publication à l'autre (particules de diamètre inférieur à 5 µm dans certaines publications et 10 µm dans d'autres), alors que le terme est parfaitement défini depuis de nombreuses années par la communauté des scientifiques travaillant dans le domaine (voir, par exemple, le site de l'Association Française d'Etudes et de Recherches sur les Aérosols [5]) comme étant une suspension, dans un milieu gazeux, de particules solides et/ou liquides dont le diamètre est inférieur à 100 µm, limite conventionnelle pour laquelle les particules ont un temps de résidence en suspension dans l'air suffisamment long et sont inhalables. Avec cette définition, on voit que le terme gouttelettes utilisé en opposition à aérosol est problématique puisque les gouttelettes peuvent former un aérosol.

Le processus de transmission aéroporté d'un virus implique trois étapes principales [6] : un processus d'émission lors de l'exhalation, un transfert (transport vers la personne exposée) puis une inhalation par la personne exposée. Pour déclencher la maladie, il faut que tout au long de ces processus le virus reste infectieux et que l'inhalation du virus permette d'atteindre les sites cibles du virus. Ce processus est complexe et implique de nombreux mécanismes physicochimiques, biologiques et physiologiques qui sont résumés dans les paragraphes suivants.

Les mécanismes de la transmission aéroportée des virus respiratoires

Lorsqu'une personne respire, parle, crie, chante, tousse ou éternue, elle émet un jet d'air humide, chaud et turbulent par le nez et/ou la bouche. Les vitesses d'air en sortie du nez ou de la bouche sont d'environ 1 m/s pour la respiration, environ 5 m/s pour la vocalisation et jusqu'à 10 m/s pour une toux. Ce flux d'air transporte des gouttes de salive et de mucus de taille comprise entre 100 nanomètres (nm) et plus de 100 micromètres (µm). Elles sont principalement composées d'eau, de sels, de composés organiques et éventuellement de virus ou de bactéries. Ces gouttes sont générées par différents mécanismes dans l'arbre respiratoire [7] :

- par les forces de cisaillement produites par l'écoulement d'air sur le fluide tapissant les voies respiratoires à l'inspiration et à l'expiration ;
- par la déstabilisation du fluide lors de la réouverture de petites voies aériennes et des alvéoles pendant la respiration ;
- par l'émission de mucus recouvrant les cordes vocales due à l'adduction et aux vibrations de celles-ci lorsqu'une personne parle ou chante ;
- par l'émission de gouttes de salive due aux mouvements de la bouche, des lèvres et de la langue.

La granulométrie (distribution en taille) et le nombre de gouttes émises en fonction du type d'exhalation ont fait l'objet d'études depuis de nombreuses années, avec cependant une dispersion dans les résultats assez importante provenant, d'une part, de la variabilité interindividus et, d'autre part, des méthodes expérimentales très variées utilisées [8]. Le nombre de virus présents dans les gouttes émises dépend de la concentration en virus dans le fluide mis en suspension (salive ou mucus). Cette concentration est bien entendu très variable et dépend du virus, de la phase de la maladie et de l'individu. Une revue bibliographique très complète recensant les différentes données issues de la littérature concernant la taille, le taux d'émission et le contenu en virus a été réalisée récemment par Wang *et al.* [1].

Après émission, les gouttes peuvent sécher conduisant à la formation de résidus secs d'un diamètre d'environ deux à quatre fois inférieur à la taille de la goutte initiale (une goutte de 40 µm donne un résidu de diamètre compris entre 10 et 20 µm). Une revue bibliographique sur le sujet a été faite récemment par Bagheri *et al.* [9]. Les grosses gouttes (supérieures à 100 µm) vont être projetées ou sédimenter sur les surfaces alentour (y compris les muqueuses d'une personne qui serait à proximité). Les gouttes de diamètre compris entre environ 50 µm et 100 µm vont être entraînées dans le jet d'émission mais du fait de leur poids vont rapidement se déposer sur les surfaces alentour. Il faut noter cependant que ces particules peuvent être inhalées par une personne qui se trouverait à proximité (à une distance inférieure à 1-2 m). Les gouttes de diamètre inférieur à environ 50 µm vont sécher très rapidement (à titre indicatif une goutte d'eau pure de 25 µm de diamètre met 1 seconde pour s'évaporer dans l'air ambiant) et former des résidus secs. Ces résidus secs, dont le poids est très inférieur à celui des gouttes d'origine, peuvent être transportés à plus longue distance et inhalés par une personne.

La transmission par voie aérosol peut être classifiée en quatre catégories :

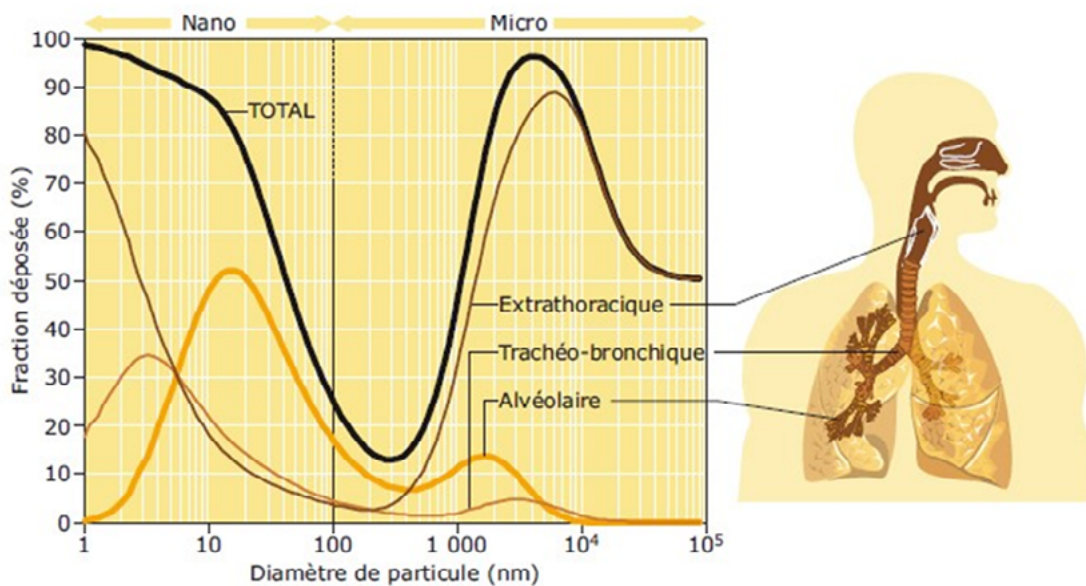
- transmission en champ proche (*short range airborne transmission*) : lorsque la personne infectée et la personne exposée sont à une distance inférieure à 1-2 m, sans obstacle. Dans ce cas, les flux respiratoires des deux individus sont très rapprochés, et la concentration en aérosols est maximum. En champ proche, la personne exposée peut inhaler des gouttes en cours de séchage et des résidus secs ;
- transmission en champ lointain dans une même pièce (*shared-room airborne transmission*) : lorsque la personne infectée et la personne exposée sont à une distance supérieure à 1-2 m mais dans une même pièce. Dans ce cas, l'exposition aux aérosols contenant des virus va dépendre très fortement de la taille de la pièce, de l'hygrométrie, des flux d'air dans la pièce et des conditions de ventilation. Dans ce cas, comme dans les cas suivants, l'aérosol viral est composé uniquement de résidus secs ;
- transmission en champ lointain dans des pièces différentes d'un même bâtiment : dans ce cas, les aérosols émis peuvent se disperser dans le bâtiment en fonction des flux d'air présents et/ou être redistribués par les systèmes de ventilation ;
- transmission en champ très lointain (*longer distance airborne transmission*) : dans ce cas, les aérosols sont emportés par des panaches d'air issus de systèmes d'aération (ou autres flux d'air) et vont entrer dans un autre bâtiment à proximité. Ce mode de transmission a été rapporté dans un complexe d'appartements à Hong-Kong en 2003 [10].

Une fois transféré à proximité de la personne exposée, l'aérosol va pouvoir être inhalé. Dans ce cas, il est entraîné dans les voies respiratoires, et les particules peuvent se déposer à différents niveaux en fonction de leur taille (modèle International Commission on Radiological Protection [11]). L'efficacité de dépôt dans les différentes zones de l'appareil respiratoire dépend de plusieurs méca-

nismes physiques (impaction inertielle, sédimentation, interception, diffusion brownienne, etc.) et des paramètres anatomiques et physiologiques (nature de l'activité respiratoire, par exemple, respiration calme ou profonde, etc.). La *figure 1*, basée sur le modèle ICRP 66, montre que les particules de diamètre compris entre 50 et 100 μm vont pouvoir se déposer dans la partie extrathoracique mais ne peuvent pas se déposer dans la partie trachéobronchique et alvéolaire, tandis que les particules de 1 μm vont se déposer majoritairement dans les voies supérieures mais peuvent également se déposer dans la zone alvéolaire et dans une moindre mesure dans la zone trachéobronchique. **Contrairement à ce qui est souvent indiqué dans la littérature, il est faux de dire que plus les particules sont petites plus elles peuvent atteindre les zones profondes de l'arbre respiratoire sans limite sur les tailles considérées.** En effet, on voit par exemple qu'en dessous de 10 nanomètres les particules se déposent de moins en moins dans la zone alvéolaire au profit d'un dépôt dans la partie extrathoracique du fait du mouvement brownien.

Pour que la transmission de la maladie soit effective, il faut donc que les particules transportant du virus soient inhalées et déposées sur une zone de l'arbre respiratoire réceptive au virus et en quantité suffisante pour déclencher la maladie.

Figure 1. Fraction de particules déposées en fonction de la taille des particules
(© Illustratek pour l'INRS, reproduction autorisée par l'INRS).



Les mesures de protection d'une transmission virale aéroportée en environnements intérieurs

Le Haut Conseil de la santé publique a défini une doctrine sanitaire de prévention contre la transmission des viroses respiratoires reposant sur sept mesures barrières à appliquer lors d'une circulation active du virus dans la population [12]. La réduction maximale du risque de transmission est atteinte lorsque les sept mesures sont associées simultanément. Parmi ces mesures barrières, quatre d'entre elles ont pour objet de réduire la transmission aéroportée ; il s'agit de deux mesures individuelles, dépendant du comportement des personnes, et de deux mesures collectives ou environnementales,

dont la mise en œuvre relève de décisions administratives ou de consignes réglementaires ou de la responsabilité des gestionnaires de bâtiments :

- 1. Le respect de la distanciation physique interindividuelle de 2 mètres : cette mesure permet d'éviter la transmission par projection directe de grosses gouttes et d'éviter de se trouver dans la zone où la concentration en aérosols est la plus élevée, ce qui limite de fait la transmission par voie aérosol en champ proche ;
- 2. Le port d'un masque efficace, respirant et bien ajusté, dès l'âge de 6 ans dans tous les établissements recevant du public, en espace clos, le plus longtemps possible. Cette mesure permet de bloquer une grande partie des gouttes dès leur émission et d'éviter qu'elles forment des résidus secs pouvant se disperser dans les environnements intérieurs (réduction de la contamination à la source). Le masque protège également, dans une certaine mesure suivant son type, celui qui le porte d'une partie des aérosols viraux éventuellement présents dans l'air ;
- 3. Le renouvellement de l'air des locaux par apport d'air neuf extérieur, qui assure la dilution et l'élimination des aérosols viraux. La mesure du CO₂, émis par la respiration humaine, est utilisable comme indicateur du renouvellement de l'air dans un espace clos sans processus de combustion. Une valeur supérieure à 800 ppm doit conduire à agir en termes d'aération/ventilation et/ou de réduction du nombre de personnes présentes ;
- 4. La gestion de la densité de personnes dans un espace clos. Cette mesure permet de réduire statistiquement la possibilité qu'une personne infectée soit présente et si une personne infectée est présente de réduire le nombre de personnes exposées aux aérosols.

Références

- [1] Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021 ; 373 : eabd9149.
- [2] HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : risque de transmission du virus sous formes d'aérosols en milieu intérieur et extérieur, Rapport de l'HCSP. Paris : Haut Conseil de la santé publique, 2020.
- [3] Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020 ; 71 : 2311-3.
- [4] Peng Z, Rojas ALP, Kropff E, et al. Practical Indicators for Risk of Airborne Transmission in Shared Indoor Environments and Their Application to COVID-19 Outbreaks. *Environ Sci Technol* 2022 ; 56 : 1125-37.
- [5] ASFERA - Association Française d'Etudes et de Recherches sur les Aérosols. <https://www.asfera.org/fr>
- [6] Le Cann P, Wallet F. Covid-19 et transmission par aérosols : état des lieux. *Environnement Risques et Santé* 2021 ; 20 : 290-4.
- [7] Morawska L, Johnson GR, Ristovski ZD, et al. Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *J Aerosol Sci* 2009 ; 40 : 256-69.
- [8] Mahjoub Mohammed Merghani K, Sagot B, Gehin E, Da G, Motzkus C. A review on the applied techniques of exhaled airflow and droplets characterization. *Indoor Air* 2021 ; 31 : 7-25.
- [9] Bagheri G, Schlenczek O, Turco L, et al. 2021. Exhaled particles from nanometre to millimetre and their origin in the human respiratory tract. medRxiv, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.01.21264333>

- [10] Yu IT, Li Y, Wong TW, *et al.* Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1731-9.
- [11] ICRP, 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Ann. ICRP 24 (1-3).
- [12] [HCSP. Le point sur La Covid-19, 2020. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur?clef=2>

GÉNOTOXICITÉ DU DIOXYDE DE TITANE : UNE REVUE DES RÉSULTATS PUBLIÉS AU COURS DES SIX DERNIÈRES ANNÉES

Analyse rédigée par Francelyne Marano - Volume 20, numéro 2, Mars-Avril 2021

L'analyse d'une soixantaine d'articles scientifiques publiés ces six dernières années sur la génotoxicité du dioxyde de titane (TiO₂) souligne l'intérêt de ce sujet encore largement controversé. Cette revue montre que le TiO₂, que ce soit sous la forme de nano- et microparticules, produit des dommages à l'ADN sur de nombreux types cellulaires et tissus même à des doses faibles qui correspondent aux situations d'exposition réelle, ce qui va dans le sens du classement cancérigène possible (2B), donné par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et conforte le récent classement européen comme cancérigène possible par inhalation.

Les particules de dioxyde de titane (TiO₂) sont largement utilisées dans de très nombreux produits de consommation, y compris des cosmétiques dont les crèmes solaires pour leur propriété absorbante aux UV. L'industrie agroalimentaire les utilise comme additif (E171) dans de nombreux aliments transformés dont la confiserie comme colorant blanc, de sorte que les enfants sont tout particulièrement exposés. On les trouve aussi dans les systèmes de purification de l'eau et de l'air, les surfaces autonettoyantes (verre, béton) pour leurs propriétés photo-catalytiques, et enfin en grande quantité dans les peintures. Le TiO₂ a été longtemps considéré comme inerte. Cependant, sa très large utilisation a conduit les scientifiques à se reposer la question de sa toxicité, en particulier sa génotoxicité, en relation avec le risque cancer, dans la mesure où les rares études épidémiologiques chez les travailleurs exposés donnent des résultats contradictoires et présentent souvent des biais.

Cette revue bibliographique, qui couvre les six dernières années, est consacrée essentiellement aux publications qui étudient la génotoxicité des nano- et des micropar-

ticules de TiO₂ en se limitant à deux voies d'exposition : l'inhalation et l'ingestion. Les recherches analysées ici ont été pour la plupart consacrées à l'identification de l'impact sur l'ADN. Elles concernent à la fois des études in vitro et in vivo, conduites au niveau du poumon et de l'intestin qui sont les cibles premières des particules de TiO₂. Dès l'introduction, les auteurs pointent la forte exposition des consommateurs qui se fait à la fois par voie respiratoire et digestive. La voie digestive est prépondérante chez les enfants, de 1 à 3 mg/kg/jour, alors que chez les adultes elle est de 0,1 à 1 mg/kg/jour. L'historique de la réglementation pour l'usage des poudres de TiO₂ comme additif alimentaire montre que, dès 1969, le produit chimique sous forme de poudre est autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et en Europe sous le numéro E171. Aucune dose journalière acceptable (DJA) n'est donnée, la seule limite étant « une bonne pratique manufacturière », et en 2016 l'European Food Safety Authority (EFSA) n'a pas pu déterminer de DJA par manque d'étude correcte sur la reproduction ! Pour l'exposition par inhalation, qui concerne essentiellement les travailleurs, des valeurs limites variables ont été proposées

allant de 0,3 mg/m³ pour les nanoparticules (NP) à 10 mg/m³ pour la poudre totale. Cependant, les recherches sur la génotoxicité du TiO₂ se sont intensifiées quand le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) l'a classé comme cancérigène possible (2B) en 2006.

Les publications d'avant 2013 ont été pour beaucoup réalisées sur des cultures de cellules de différentes origines, dont respiratoires, intestinales et cutanées, avec des résultats pouvant être contradictoires. En effet, la réponse biologique dépend de différents facteurs dont la nature cristalline du TiO₂, rutile ou anatase, la dose et le temps d'exposition. Les critiques de l'approche *in vitro* portaient sur la difficulté du contrôle rigoureux de l'exposition car les NP ont tendance à s'agréger dans les milieux biologiques rendant difficile l'évaluation de la dose. Par ailleurs, elles interfèrent avec les réactifs biologiques, les protéines, les colorants rendant les interprétations difficiles sauf si les auteurs ont pris en compte rigoureusement ces artefacts possibles. Cependant, il est actuellement admis que les particules de TiO₂, et tout particulièrement sous la forme nanoparticulaire (au moins une dimension égale ou inférieure à 100 nm), ont pour conséquence d'induire un stress oxydant et une réponse inflammatoire pouvant conduire, mais pas systématiquement, à des lésions de l'ADN. Les études *in vivo* chez le rat par inhalation étaient beaucoup moins nombreuses, le TiO₂ étant considéré comme inerte et pouvant servir de contrôle négatif. Cependant, des études anciennes de cancérogénèse par inhalation avaient montré l'apparition de tumeurs pulmonaires après deux ans d'exposition.

L'analyse des publications des dernières années montre que l'intérêt grandissant pour les NP de TiO₂ a conduit les laboratoires à des recherches le plus souvent collaboratives, où les aspects techniques liés aux propriétés des NP ont été mieux pris en compte. Tout d'abord, des études *in vivo* par inhalation, instillation intratrachéale et ingestion se sont multipliées. L'EFSA, dans le cadre de sa dernière réévaluation de l'autorisation du TiO₂ comme additif alimentaire, a pu sélectionner 12 études d'exposition par voie orale ou par gavage. Les experts ont considéré qu'elles ne permettaient pas de conclure à un risque de génotoxicité pour les deux formes de TiO₂, en partie car certaines ne répondaient pas aux protocoles réglementaires. Par contre, dans les études d'exposition par inhalation ou instillation intratrachéale, une réponse inflammatoire est souvent décrite, pouvant être associée ou non à des lésions de l'ADN, ce qui fait conclure aux

auteurs de la revue que les mécanismes de génotoxicité des particules de TiO₂ sont sans doute essentiellement indirects. En particulier, la question de la surcharge pulmonaire quand les doses ne sont pas réalistes peut conduire à une accumulation dans les macrophages alvéolaires, une réponse inflammatoire et une génotoxicité indirecte.

Une partie importante de la revue porte sur les modèles *in vitro* utilisés pour répondre à des questions plus mécanistiques. Dans les études les plus anciennes, utilisant des protocoles d'exposition aiguë essentiellement sur des lignées cellulaires, il est montré que le TiO₂ micro- et nanoparticulaire peut induire des cassures, des lésions oxydatives des bases de l'ADN et des échanges de chromatines sœurs. Les explications généralement données passent par l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) associée à des lésions mitochondriales et un déséquilibre du système rédox cellulaire. Les recherches les plus récentes ont fait évoluer considérablement les modèles cellulaires pour les rapprocher des tissus *in vivo* : muqueuse intestinale reconstituée, épithélium bronchique ou alvéolaire exposés à leur pôle apical. Les protocoles ont également évolué vers une exposition chronique à faible dose pour mieux mimer l'exposition réelle et pour aller dans certains cas jusqu'à plusieurs mois d'exposition. L'application des approches « haut débit » et de l'analyse « omique » a permis de mieux comprendre les conséquences de ces expositions. En particulier, depuis 2013, les études *in vitro* sur des modèles cellulaires d'épithélium intestinal se sont largement développées, en particulier en utilisant l'additif E171 à doses réalistes et répétées, et mettent en évidence des lésions de l'ADN en présence de l'additif ou de TiO₂ sous forme nano-comme microparticulaire.

En conclusion, des recherches très intenses sur la génotoxicité du TiO₂ se sont développées depuis 2013. Elles ont permis d'harmoniser les protocoles d'exposition, de mieux caractériser la physico-chimie des particules afin de pouvoir comparer les résultats, de faire évoluer les modèles utilisés *in vitro* pour plus de représentativité. La cible intestinale a été tout particulièrement étudiée avec la mise en cause de l'additif E171. Malgré ces efforts, des résultats contradictoires ont encore été publiés compliquant le travail d'expertise. Cependant, l'accumulation des résultats montrant une génotoxicité des particules de TiO₂, directe comme indirecte, sous forme nano comme micro, doit conduire à une remise en question de cette utilisation à l'échelle internationale.

COMMENTAIRE

L'utilisation industrielle des poudres de TiO_2 date de la seconde moitié du XX^e siècle où elles étaient considérées comme inertes et non toxiques. Des valeurs limites d'exposition n'étaient pas fournies pour la voie alimentaire. Alors que le CIRC a classé dès 2006 la substance chimique, utilisée très largement sous forme de poudre de micro- ou nanoparticules, dans le groupe 2B (possiblement cancérigène) et que l'Union européenne l'a classée début 2020 cancérigène de type 2 par inhalation, certains industriels contestent toujours ce classement et le moratoire imposé par le Gouvernement français sur l'additif alimentaire (E171). Cependant, des études récentes chez le rongeur montrent que les particules de TiO_2 , quand elles sont de taille nanoparticulaire, peuvent franchir les barrières biologiques (alvéolo-capillaire, intestinale). Elles s'accumulent dans divers organes : le poumon, le foie, les reins, le cœur, où elles persistent du fait de leur insolubilité. Il a été également montré chez le rongeur qu'elles pouvaient franchir la barrière placentaire et se retrouver dans le fœtus. Les données concernant la génotoxicité des particules de TiO_2 , micro- comme nanoparticulaires, présentées dans cette revue devraient aller dans le sens d'une interdiction de ce colorant étant donné son absence d'intérêt alimentaire autre que celui d'augmenter l'attractivité des confiseries pour les enfants. Rappelons que l'Agence

nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) appelle à la prudence depuis près de 10 ans sur l'utilisation de NP et tout particulièrement des NP de TiO_2 dans l'alimentation. Cependant, l'EFSA a autorisé la poursuite de l'utilisation du E171 alors qu'elle ne disposait pas d'études solides permettant d'évaluer correctement les effets réels d'une consommation quotidienne sur le long terme et sur la reproduction. Or un consortium d'équipes françaises de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), du Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE), de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) vient de publier une étude qui montre la présence de particules de titane dans le placenta humain et le méconium [1]. Dans ce contexte, et en considérant une exposition chronique chez les consommateurs dès le plus jeune âge, le gouvernement français a décidé un moratoire en 2019 reconduit en décembre 2020 pour l'additif E171 dont l'utilisation est interdite dans l'agroalimentaire. Ira-t-on jusqu'à son interdiction définitive ?

[1] Guillard A., Gaultier E., Cartier C. Basal Ti level in the human placenta and meconium and evidence of a materno-foetal transfer of food-grade TiO nanoparticles in an ex vivo placental perfusion model. *Part Fibre Toxicol.* 2020;17:51.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Carriere M, Arnal ME, Douki T. TiO_2 genotoxicity: An update of the results published over the last six years. *Mutat Res Gen Tox* 2020 ; 854-855 : 503198. Doi : 10.1016/j.mrgentox.2020.503198.

DOI : 10.1684/ers.2021.1535

BILAN ET PERSPECTIVES DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES PATHOLOGIES EN LIEN AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Julien Caudeville,
Alexia Peyronnet,
Sarah Gorla,
Julie Chesneau,
Perrine de Crouy-Chanel,
Morgane Stempfelet,
Mélina Le Barbier,
Céline Ménard,
Joëlle Le Moal,
Sébastien Denys

Agence Santé publique France,
Saint-Maurice

julien.caudeville@santepubliquefrance.fr

Le programme de surveillance épidémiologique des pathologies en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens a permis de montrer une altération progressive de la santé reproductive en France. La structuration d'une démarche de surveillance intégrée est nécessaire pour la production d'indicateurs de surveillance robustes et mieux caractériser la nature du lien avec l'exposition dans un contexte d'incertitude et de connaissances lacunaires.

Perturbateurs endocriniens et santé reproductive

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques d'origine naturelle ou de synthèse retrouvés dans de nombreux objets et produits de la vie courante (produits ménagers, détergents, produits de traitement des cultures, cosmétiques, produits alimentaires, etc.). Ils sont également présents dans l'environnement du fait d'une contamination des différents milieux (eaux, sédiments, sols, air, etc.). Les études de biosurveillance de la population française ont montré une imprégnation ubiquitaire, notamment des enfants, par certains de ces PE (phtalates bisphénols, pesticides, PCB, etc.) [1]. Pour être identifiée PE, une substance doit répondre à la définition de PE telle qu'admise au niveau européen, c'est-à-dire que les données disponibles pour cette substance doivent permettre l'identification d'un effet néfaste sur un organisme intègre, d'un mode d'action PE et d'un lien de plausibilité biologique entre les deux. Il faut aussi démontrer la pertinence pour l'Homme ou sur une population des effets observés sur des modèles animaux ou cellulaires. De nombreuses études décrivent un lien probable entre l'exposition à certains de ces PE et des pathologies, notamment les troubles

de la fertilité et de la reproduction (baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies du développement des organes ou de la fonction de reproduction, abaissement de l'âge de la puberté, cancers des testicules). Depuis les années 1970, il a été observé de manière parallèle à l'augmentation de l'incidence du cancer germinal testiculaire, une augmentation de l'incidence de la cryptorchidie, de l'hypospadias et de l'hypofertilité masculine. Cela a conduit l'équipe de Niels Skakkebaek à formuler l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS), syndrome associant chez les hommes ces quatre anomalies du système reproducteur [2], et pour lequel l'exposition aux PE est suspectée. L'hypothèse en miroir de dysgénésie ovarienne (endométriose, puberté précoce, ovaires polykystiques, fibrome utérin) a été ensuite proposée pour les femmes.

Ces effets sanitaires potentiels des PE ont initialement été mis en évidence par le dysfonctionnement de la sphère reproductive, mais s'étendent aujourd'hui à de nombreux autres organes et fonctions de l'organisme (altération du système immunitaire, troubles métaboliques, de la thyroïde ou du neuro-développement, cancers hormonodépendants, etc.).

Intégration de la surveillance dans les politiques publiques

En France, l'impact potentiel des substances chimiques, et des PE en particulier, sur l'environnement et la santé constitue une source de préoccupation de plus en plus importante. Pour améliorer les connaissances sur les PE en vue de mieux protéger les citoyens et l'environnement contre leurs effets néfastes, soit par le renforcement de la réglementation, soit par l'amélioration de la prévention, la France a lancé en 2014 une première stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE). La deuxième stratégie [3], élaborée en associant l'ensemble des parties prenantes, a été lancée en 2019. Partie intégrante du quatrième plan national santé environnement (PNSE 4) et placée sous pilotage interministériel des ministères chargés de l'environnement et de la santé, elle structure la vision et l'action du gouvernement sur les PE.

Inscrit dans la SNPE, Santé publique France développe un programme de surveillance épidémiologique et d'analyse d'indicateurs de santé reproductive, sélectionnés pour leur lien avéré ou suspecté avec l'exposition aux PE.

Principe et bilan de la surveillance sanitaire

La surveillance épidémiologique des pathologies en lien avec les PE est jusqu'alors axée sur l'analyse des variations spatiotemporelles d'indicateurs sanitaires d'intérêt, sur la discussion des hypothèses causales et la description d'une éventuelle altération globale de la santé reproductive. La finalité de cette surveillance est de fournir des connaissances scientifiques robustes en appui aux politiques publiques de gestion, en particulier pour aider à estimer l'impact sanitaire et guider l'action publique en termes d'actions de prévention, ou émettre des hypothèses sur les déterminants pour orienter des travaux de recherche. La démarche de surveillance passe par plusieurs étapes : de la conception (choix des indicateurs pertinents et des données nécessaires) à la diffusion des résultats, en passant par la collecte des données, leur analyse et leur interprétation.

Un premier bilan a récemment été publié, avec une analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire [4] (*tableau 1*), présentant une altération progressive de la santé reproductive masculine en France, et ce probablement depuis les années 1970 en ce qui concerne la qualité du sperme.

Tableau 1. Chiffres clés de la surveillance santé reproductive.

	Nbre cas*/an	Évolution incidence	Taux d'incidence* (/10 000)	Période d'analyse
Cryptorchidie	7 000	+ 2,6 % par an	25,7 (garçons de moins de 7 ans)	2002-2014
Hypospadias	3 000	Pas d'évolution	10,1 (garçons de moins de 7 ans)	2002-2014
Qualité du sperme		- 1,9 % par an (baisse de la concentration spermatique)	Chez les hommes de 35 ans	1989-2005
Cancer du testicule	2 000	+ 1,5 % par an	0,65	1998-2014
Endométriose	30 000	+ 1,2 % par an	9,85 (femmes âgées de 10 ans et plus)	2011-2017
Fibrome utérin	36 000	Biaisée par l'augmentation de la prise en charge par médicament	11,7 (femmes âgées de 10 ans et plus)	2013-2017
Puberté précoce centrale idiopathique	1 500	+ 4,5 % par an	2,68 chez les filles de moins de 8 ans et 0,24 chez les garçons de moins de 9 ans	2007-2017

* Cas et incidences estimés à partir des cas traités ou opérés, enregistrés dans le SNDS (système national des données de santé). Ils ne représentent pas l'exhaustivité des cas rencontrés dans la population générale.

La dégradation des indicateurs suivis semble globalement en adéquation avec celle constatée au niveau international. Elle peut être soit le témoin d'une augmentation de l'incidence des pathologies, soit de la sensibilisation des populations voire des médecins à certaines maladies (meilleures connaissances, détectations et prises en charge des pathologies), ou une combinaison de ces hypothèses.

Les résultats obtenus en France métropolitaine ne montrent pas de convergence spatiale évidente entre les indicateurs. Les régions affichant une détérioration plus marquée de la qualité du sperme sur la période 1989-2005 sont différentes de celles où l'on observe des surincidences de cancer du testicule, de cryptorchidie et d'hypospadias en 2014.

Les premiers résultats de la surveillance de l'endométriose et des fibromes utérins à partir des données de prise en charge médicale en France ont été publiés en 2022 [5, 6] (tableau 1). Un indicateur reflétant les cas incidents d'endométrioses diagnostiquées à l'hôpital a été construit, permettant d'estimer un taux d'incidence annuel à 9,85/10 000 personnes-années chez les femmes de 10 ans et plus, de 2011 à 2017. Pour les fibromes utérins, un indicateur reflétant les cas incidents traités par médicament et/ou hospitalisés avec un acte chirurgical associé a été construit, permettant d'estimer l'incidence à 11,7/10 000 personnes-années chez les femmes de 10 ans et plus, de 2013 à 2017. À l'international, il existe une grande variabilité de méthodes et d'estimations d'incidence. Les résultats en France sont situés plutôt dans une fourchette basse, les indicateurs de prise en charge médicale sous-estimant les incidences réelles, mais ils sont du même ordre de grandeur que dans les études utilisant des méthodes similaires. Une augmentation du risque est observée sur la période d'étude pour les deux pathologies. Une hétérogénéité géographique a été mise en évidence, avec des zones de sursurrisque d'endométriose et de fibrome utérin dispersées sur le territoire. Il est prématuré à ce stade de discuter d'éventuelles

hypothèses environnementales à partir de ces premiers résultats descriptifs, même si une contribution environnementale au risque de fibrome utérin et d'endométriose est plausible au regard de la littérature de plus en plus fournie, notamment concernant le lien avec les PE.

Le programme de surveillance a pu montrer l'augmentation de l'incidence des maladies chroniques (*tableau 1*) vraisemblablement attribuées, au moins en partie, aux PE (même si l'état actuel des connaissances de telles études descriptives ne peut être évidemment que générateur d'hypothèses). À ce stade, attribuer une part des incidences à une exposition aux PE par ces approches, même qualitativement, reste compliqué. Hormis pour la qualité du sperme, les indicateurs sont construits à partir des données disponibles dans la base de données du système national des données de santé (SNDS), seules données produites en continu et couvrant tout le territoire. Ces indicateurs ne reflètent que les cas pris en charge, en sous-estimant de façon importante le problème de santé publique car le nombre de patients souffrant de ces pathologies est bien plus important. Plusieurs limites liées à la méthode de repérage des cas *via* le SNDS peuvent également être listées : variations de codage, diversité des pratiques médicales, de diagnostic ou de prise en charge, etc. Les analyses spatiotemporelles à une résolution infra-départementale (commune, code postal, canton) facilitent l'identification d'hypothèses sur les potentiels facteurs de risque, ou sur l'impact des disparités territoriales de prise en charge médicale. L'intégration d'autres sources de données complémentaires (cohortes, registres, données locales de terrain, etc.) permettra d'améliorer la robustesse des indicateurs et de compléter les données en population générale.

Vers une démarche intégrée de la surveillance

Santé publique France a été initialement saisie par le ministre en charge de la santé sur les indicateurs de santé reproductive du TDS. La collaboration avec le réseau européen Hurgent en 2016, piloté par Santé publique France, a permis d'effectuer une première priorisation des indicateurs clés pour la santé reproductive, basée sur le poids des preuves. Néanmoins, les nouvelles connaissances scientifiques mettent en lumière de possibles nouveaux effets des PE sur la santé. Des atteintes neurologiques, comme l'autisme, la baisse de quotient intellectuel ou des troubles métaboliques, comme le diabète ou l'obésité, sont également suspectés d'être associés à une exposition aux PE pendant les périodes de vulnérabilité. Afin d'intégrer les nouvelles connaissances scientifiques, l'agence souhaite définir une nouvelle stratégie de surveillance des effets des PE (élargir la surveillance à d'autres pathologies en lien avec les PE : action 46 de la SNPE 2) en se basant sur des effets préalablement priorités.

Le projet de priorisation des effets sanitaires dans le cadre du programme de surveillance en lien avec les perturbateurs endocriniens de Santé publique France (projet PEPS'PE) est basé sur une consultation large d'experts et de parties prenantes du champ des PE *via* la méthode de consensus Delphi, qui tient compte à la fois de critères scientifiques, épidémiologiques et également sociétaux [7]. Une cinquantaine d'effets sanitaires ont été pris en compte dans cette étude afin d'être priorités. La consultation s'organise autour de deux questionnaires, un questionnaire interrogeant le volet scientifique et un autre le volet sociétal. Pour participer à cette consultation, Santé publique France a sollicité un large panel d'acteurs. Conformément au processus itératif de la méthode Delphi, plusieurs tours du questionnaire sont nécessaires pour mettre en évidence des consensus d'opinion ou des divergences. Les effets identifiés comme prioritaires à l'issue de cette consultation seront ensuite analysés au regard de la faisabilité de surveillance par l'agence. À l'issue de la consultation, commencée en 2021, les nouveaux indicateurs sanitaires devant faire l'objet d'une surveillance pour leur lien suspecté avec une exposition aux PE seront priorités d'ici fin 2022.

L'estimation des effets des PE sur la santé humaine est rendue très difficile en raison de nombreuses interrogations sur leurs mécanismes d'action, la multiplicité des substances concernées et des voies d'exposition, et sur les fenêtres d'exposition critiques. Ces produits chimiques interagissent les uns avec les autres *via* différents mécanismes, ce qui peut entraîner des effets toxiques synergiques, additifs ou antagonistes à de faibles doses dans l'environnement. Les PE, comme les hormones, peuvent exercer leurs effets physiologiques plus à faible dose qu'à forte dose (relation dose-réponse non monotone).

Couplé au concept de l'exposome, le concept de perturbation endocrinienne a conduit au développement de design d'analyse plus intégré combinant épidémiologie, expologie et toxicologie, transdisciplinarité notamment promu dans le cadre des programmes de recherche européens (FP7, H2020, Greenddeal). La déclinaison du concept d'exposome à la surveillance implique de combiner l'ensemble des données disponibles et différentes approches méthodologiques. L'émergence de nouvelles bases de données environnementales et toxicologiques permettra de mieux spatialiser la multi-exposition des populations, mais nécessite au préalable une réflexion sur les besoins techniques pour l'exploitation de données massives, la construction d'indicateurs composites d'exposition et la mise en interopérabilité des outils et des données de sources et de types différents.

Enfin, les méthodes d'évaluation du fardeau environnemental quantifiant l'impact sanitaire permettent d'utiliser conjointement les données d'incidence et des relations épidémiologiques pour traduire en coût économique les cas attribuables d'une pathologie aux différents facteurs de risque. Cette approche nécessite de décrire la prévalence d'exposition à un certain nombre de substances PE (plus ou moins avéré) à travers l'intégration de données d'imprégnation biologique que Santé publique France collecte et analyse au niveau national dans le cadre des programmes de biosurveillance.

Au sein de l'agence, les démarches d'évaluation de l'exposition et d'impact constituent deux approches complémentaires, avec leurs limites propres, pour l'appui aux politiques publiques. L'articulation de ces différentes méthodologies et outils dans une démarche globale offre des perspectives intéressantes pour identifier *in fine* des stratégies et des actions de prévention efficaces dans un contexte d'incertitude et de connaissances lacunaires.

Références

- [1] FitzGerald RE. Perspective on health effects of endocrine disruptors with a focus on data gaps. *Chem Res Toxicol* 2020 ; 33 : 1284-91.
- [2] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 972-8.
- [3] Le Moal J, Rigou A, de Crouy-Chanel P, 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. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2018 ; 22-23 : 452-63. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/article/analyse-combinee-des-quatre-indicateurs-du-syndrome-de-dysgenesie-testiculaire-en-france-dans-le-contexte-de-l-exposition-aux-perturbateurs-endocr>
- [4] Deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019-2022. <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/SNPE%202020-%20Document%20de%20r%C3%A9f%C3%A9rence.pdf>

- [5] Le Moal J, Goria S, Chesneau J, *et al.* Surveillance nationale des pathologies en lien possible avec les perturbateurs endocriniens : Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France de 2011 à 2017. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022 : 42 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/enquetes-etudes/epidemiologie-de-l-endometriose-prise-en-charge-a-l-hopital-en-france-etude-de-2011-a-2017>
- [6] Peyronnet A, Goria S, Chesneau J, *et al.* Surveillance nationale des pathologies en lien possible avec les perturbateurs endocriniens : Épidémiologie du fibrome utérin pris en charge médicalement en France de 2013 à 2017. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022 : 56 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/enquetes-etudes/epidemiologie-du-fibrome-uterin-pris-en-charge-medicalement-en-france-de-2013-a-2017>
- [7] Le Barbier M, Ménard C, Peyronnet A. Etude PEPS'PE : priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance en lien avec les perturbateurs endocriniens de Santé publique France – Rapport méthodologique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021 : 29 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/379523/3178919>

EXPOSITION AUX PHTALATES ET NEURODÉVELOPPEMENT : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSE DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES HUMAINES

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 20, numéro 2, Mars-Avril 2021

Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens, et plusieurs études suggèrent que l'exposition à ces produits chimiques pendant la vie fœtale et la petite enfance est associée à des troubles du développement neurologique. Cette revue de la littérature épidémiologique sur le sujet suggère que l'association entre l'exposition et le neurodéveloppement de l'enfant est soit faible, soit impossible à mettre en évidence, à l'exception des effets moteurs pour le butylbenzyl phtalate (chez les filles seulement), qui ont une significativité modérée.

Les phtalates font partie des perturbateurs endocriniens, et plusieurs études suggèrent que l'exposition à ces produits chimiques pendant la vie fœtale et l'enfance est associée à divers troubles du développement neurologique. La voie d'exposition est principalement la voie orale, mais peut être l'inhalation ou le contact cutané. Les phtalates sont omniprésents dans l'environnement tout au long de la vie en raison de leur utilisation généralisée pour la fabrication de nombreux produits de consommation et industriels. Dans la mesure où ils traversent le placenta, et où le développement fœtal et la petite enfance sont des périodes de grande sensibilité, il est naturel de s'intéresser aux effets indésirables potentiels des phtalates.

Cette revue de la littérature épidémiologique concerne les effets des phtalates sur le neurodéveloppement, et la recherche documentaire a concerné six phtalates : phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP), phtalate de diisononyl (DINP), phtalate de dibutyle (DBP), phtalate de diisobutyle (DIBP), butylbenzyl phtalate (BBP), et phtalate de diéthyle (DEP).

Toutes les études référencées dans les bases de données PubMed, Web of Science ou Toxline ont été incluses, et celles dont les données étaient disponibles ont été retenues. Les études ont été évaluées selon des critères définis *a priori* : deux évaluateurs ont jugé du risque de biais et de sensibilité, avec une approche par domaine. Les preuves sont présentées par type d'effet et par phtalate, et la significativité des associations présentée selon un cadre structuré. Pour les études sur les effets cognitifs et moteurs chez les enfants de moins de 4 ans, une méta-analyse des effets aléatoires a été réalisée.

Les principaux effets étudiés sont les effets cognitifs (14 études), les effets moteurs (neuf études), le comportement, y compris les troubles de type hyperactivité-déficit d'attention (20 études), le comportement du nourrisson (trois études) et le comportement social, y compris les troubles du spectre autistique (sept études). À une exception près, toutes les études incluses sont des cohortes de naissance avec un suivi de la période néonatale à l'âge de 11 ans, la taille de l'échantillon allant de 135 à 657 enfants.

Pour chaque combinaison phtalate/effet, la preuve d'une association était faible ou indéterminée, à l'exception des effets moteurs pour le BBP, et le niveau de preuve était modéré. Dans l'ensemble, on ne retrouve pas d'association claire entre l'exposition aux phtalates et les troubles du développement neurologique. Cette absence d'association significative peut s'expliquer de différentes façons : une classification incorrecte des expositions, en particulier pour les travaux étudiant les effets d'un seul phtalate pendant une période donnée de

susceptibilité accrue. Il peut aussi y avoir des effets spécifiques liés au sexe, qui n'apparaissent pas si on ne sépare pas les filles et les garçons, ou des effets de mélanges de phtalates qui ne peuvent pas être pris en compte. Tant que les études épidémiologiques ne construiront pas des protocoles tenant compte de toutes ces situations complexes, les résultats obtenus ne peuvent pas constituer des preuves d'absence d'effet des phtalates sur le développement neurologique.

COMMENTAIRE

Cette revue très complète et rigoureuse de la littérature ne parvient pas à mettre en évidence d'association forte entre l'exposition aux phtalates et le neurodéveloppement de l'enfant, et les auteurs évoquent pour expliquer cette absence de résultat probant divers manques dans les protocoles d'étude, mais l'altern-

tive pourrait être l'absence réelle d'effet. Il reste intéressant cependant de proposer des études prenant en compte les manques suggérés : analyser séparément les effets chez les garçons et les filles, analyser les mélanges de phtalates, et étudier diverses périodes d'exposition.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Radke EG, Braun JM, Nachman RM, Cooper GS. Phthalate exposure and neurodevelopment: A systematic review and meta-analysis of human epidemiological evidence. *Environ Int* 2020 ; 137 : 105408. Doi : 10.1016/j.envint.2019.105408.

DOI : 10.1684/ers.2021.1532

NOUVELLES PERSPECTIVES SUR LES MÉCANISMES DE PERTURBATION ENDOCRINIENNE PAR LES PRODUITS CHIMIQUES DANS LES MALADIES DE LA THYROÏDE : LA VOIE ÉPIGÉNÉTIQUE

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 20, numéro 2, Mars-Avril 2021

L'environnement est pollué par des produits susceptibles de modifier la sécrétion des hormones thyroïdiennes, lesquelles jouent un rôle clé dans la régulation du métabolisme, l'ossification, la contractilité du myocarde, et dans la croissance et la différenciation neuronales. Elles interviennent aussi dans la croissance fœtale. Les auteurs de cet article indiquent que les perturbations de la fonction thyroïdienne représentent un danger pour la santé publique et qu'il est important de comprendre leurs mécanismes d'action.

La préservation de l'homéostasie du système thyroïdien est essentielle pour le développement harmonieux du fœtus, mais aussi pour le maintien du bien-être psychologique et physiologique des individus après la naissance. De nombreuses études ont exploré le rôle de différentes catégories de toxiques dans l'apparition et la gravité des maladies de la thyroïde, mais les grandes études épidémiologiques sont limitées et seuls quelques travaux expérimentaux (*in*

vivo et *in vitro*) ont tenté d'identifier des mécanismes d'action. Les mécanismes épigénétiques sont exposés dans cette revue de la littérature. Il s'agit d'altérations de la fonction des gènes, qui sont héréditaires mais réversibles et n'entraînent pas de modification de la séquence nucléotidique. C'est un terme général qui définit différents processus, dont la méthylation de l'ADN, la modification de la queue des histones, et les ARN non codants.

PERTURBATEURS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE ET DÉVELOPPEMENT FŒTAL

Le fœtus dépend exclusivement des hormones thyroïdiennes (HT) maternelles, puisque la thyroïde ne commence à être fonctionnelle chez le fœtus qu'autour de 16-20 semaines, pour atteindre son fonctionnement normal que peu avant la naissance. Ainsi, l'homéostasie fœtale dépend du transport actif des HT maternelles (principalement la thyroxine [T4]), et en cas d'exposition maternelle à des composés susceptibles de perturber le fonctionnement thyroïdien (pesticides organochlorés, éthers diphényles polybromés [PBDE] ou

biphényles polychlorés [PCB]) il semble que les xénobiotiques pourraient agir chez la mère et le fœtus par des mécanismes épigénétiques : on a montré une association entre exposition prénatale à certains polluants organiques persistants (POP) et la méthylation de trois gènes codants pour des protéines cruciales pour le transport transplacentaire d'HT. Ces résultats vont dans le même sens que des recherches antérieures, qui ont montré une relation négative significative entre les concentrations de POP dans le sang du cordon ou le sang

maternel et le taux d'HT chez le nouveau-né, alors qu'une association positive significative a été observée lors d'études

utilisant la TSH (*thyroid-stimulating hormone*) des buvards de dépistage de l'hypothyroïdie.

POLLUANTS ET CANCERS DE LA THYROÏDE

Le cancer de la thyroïde est le cancer endocrinien le plus fréquent, et son incidence augmente partout dans le monde. Même si l'augmentation d'incidence peut en partie être attribuée aux progrès de l'imagerie qui permet d'identifier même les petits nodules, les produits chimiques de l'environnement jouent probablement un rôle crucial. Les preuves épidémiologiques manquent cependant, et même pour les PCB, qui ont été le plus largement étudiés, les résultats sont contradictoires. Le cadmium, le plomb, les retardateurs de flamme tels que les PBDE sont aussi des facteurs de risque évoqués expérimentalement, mais à ce jour pas prouvés pour l'espèce humaine. Le bisphénol A (BPA) a été associé à un risque accru de nodules thyroïdiens, ce qui confirme les résultats expérimentaux. Le soufre et le sélénium pourraient être responsables de l'incidence plus élevée dans les zones volcaniques. La pollution de l'eau par les nitrates utilisés comme engrais et particulièrement présents en zones agricoles est aussi un facteur de risque reconnu de cancer de la thyroïde.

L'homologie de structure entre certaines substances toxiques, comme les PBDE ou le BPA et les HT, suggère que ces polluants se lient de manière compétitive aux récepteurs des HT, ce qui entraîne une réduction de la circulation des HT et une prolifération anormale du tissu thyroïdien, et à terme le développement tumoral. Pesticides, nitrates et benzène semblent augmenter la susceptibilité aux ruptures chromosomiques. Les nitrates pourraient être cancérigènes par surproduction d'oxyde nitrique, connu pour favoriser l'instabilité génomique. Enfin, les nitrates pourraient interférer avec l'absorption des sels d'iode par la thyroïde et, par conséquent, avec la production d'HT. On a montré que des changements épigénétiques, tels qu'une méthylation aberrante ou la modification d'ARN non codants ou des proto-oncogènes, pouvaient être corrélés à des cancers thyroïdiens chez des individus sensibles. D'autres mécanismes tels que la dysrégulation du cytochrome P450 et le stress oxydant sont évoqués pour expliquer l'effet cancérigène des PBDE et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX ET THYROÏDITES AUTO-IMMUNES

La thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow sont les formes les plus courantes de maladies auto-immunes de la thyroïde. Elles sont les archétypes de l'auto-immunité spécifique à un organe ; leur étiologie est encore mal connue. Une susceptibilité génétique a été démontrée en particulier avec un taux de concordance élevé sur des cohortes de jumelles.

Une prévalence plus élevée de ces maladies a été signalée chez des travailleurs d'une usine produisant des biphényles polyhalogénés, et d'autres études ont montré que les PBDE,

mais aussi les métaux lourds, sont des facteurs de risque, les femmes étant beaucoup plus souvent atteintes.

Les mécanismes épigénétiques sont aussi impliqués dans les maladies auto-immunes, comme l'a montré l'inhibition chimique de la méthylation de l'ADN dans les cellules T CD4+ de la souris. Les altérations de la méthylation de l'ADN et les micro-ARN interviennent non seulement comme facteurs de risque de ces maladies, mais aussi dans la réponse aux traitements.

COMMENTAIRE

Cette revue très complète de la littérature confirme que les modifications épigénétiques sont l'un des mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens. À ce jour, on n'a pas démontré d'association entre une maladie thyroïdienne spécifique et une modification épigé-

nétique. Le nombre d'études est encore trop limité, qu'il s'agisse d'études épidémiologiques ou de modèles animaux, et la multiplicité des rôles des HT rend les études très complexes à réaliser.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Pitto L, Gorini F, Bianchi F, Guzzolino E. New insights into mechanisms of endocrine-disrupting chemicals in thyroid

diseases: the epigenetic way. *Int J Environ Res Public Health* 2020 ; 17 : 7787. Doi : 10.3390/ijerph17217787.

DOI : 10.1684/ers.2021.1533

PESTICIDES ET SANTÉ : QUE RETENIR DE LA NOUVELLE EXPERTISE DE L'INSERM DE 2021 ?

Xavier Coumoul

T3S, Inserm UMR-S 1124,
Université Paris Cité,
Paris
xavier.coumoul@u-paris.fr

Depuis plusieurs décennies, les pesticides sont suspectés d'exercer des effets néfastes sur la santé des populations et des écosystèmes. Leur utilisation est soumise à une réglementation, et les autorisations sont délivrées par l'ANSES, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. En 2013, l'Inserm a été saisi par plusieurs instances pour délivrer une expertise sur les liens entre pesticides et santé [1]. Celle-ci a identifié quatre pathologies (voir ci-après) dont l'incidence augmente en lien avec une exposition aux pesticides en milieu professionnel chez l'adulte et plusieurs pathologies chez l'enfant (en lien avec une exposition à cette population sensible pendant la période périnatale). En 2018, l'Inserm a été à nouveau saisi par cinq directions ministérielles pour mettre à jour l'expertise collective de 2013. Ce sont ces données qui sont présentées ci-après [2]. Cette mise à jour de l'expertise Inserm de 2013, sur le même thème, identifie deux nouvelles pathologies chez l'adulte et plusieurs pathologies chez l'enfant avec une présomption forte de lien avec l'exposition à des pesticides de nature variée.

Introduction : définitions et méthodologie

Les pesticides sont des molécules utilisées pour détruire, repousser ou limiter le développement d'organismes jugés nuisibles. Très utilisées dans le domaine agricole, elles présentent d'autres applications (ex. : médecine vétérinaire, nettoyage des voies ferroviaires, etc.). Ce sont des molécules toxiques toujours utilisées sous forme de formulations qui sont vendues aux utilisateurs. Du fait de cette toxicité, elles suscitent des inquiétudes légitimes en cas d'exposition car elles ne sont pas spécifiques d'une espèce, du fait de la conservation, parfois importantes, de nombreux systèmes physiologiques.

Par ailleurs, les niveaux de contamination de l'environnement peuvent être importants ; à titre d'exemple, 80 % des eaux souterraines sont contaminées. Ainsi, hormis les milieux professionnels, la population générale est exposée *via* l'alimentation (les pesticides sont présents dans plus d'un tiers des aliments [3], l'eau du robinet (10 % de la population consomme une eau non conforme à un moment de l'année). En conséquence, 100 % de la population générale a des niveaux d'au moins une famille de pesticides détectables dans l'organisme.

Il est important de rappeler que les pesticides sont utilisés avant le début du XX^e siècle avec des molécules depuis interdites, comme l'arsenic, le mercure et la nicotine. Toutefois, le déploiement de leur utilisation massive débute dans les années 1940, avec une diversification des familles de molécules. Le suivi de leur effet sur l'environnement et la santé des populations se développe alors rapidement et conduit à l'interdiction de certaines de ces familles dans certaines régions du monde, comme les organochlorés (dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT], chlordécone), utilisés principalement comme insecticides (interdits dans l'Union européenne [UE]), et de nombreux organophosphorés (comme le chlorpyrifos interdit dans l'UE). De nouvelles familles de pesticides sont alors développées et autorisées car considérées comme moins toxiques. L'expertise collective de l'Inserm de 2013 actualisée en 2021 répond au besoin d'analyse exhaustive de la littérature scientifique dans un domaine de forte attente sociétale.

Pour la mise à jour de l'expertise collective publiée en 2021, plus de 5 300 documents ont été analysés par un groupe d'experts multidisciplinaire (sociologie, expologie, épidémiologie, toxicologie). Cette multidisciplinarité a permis une approche holistique de la question du lien entre pesticides et effets sur la santé, et de poser des présomptions de liens entre exposition aux pesticides (dans certains cas à des familles précises, voire à des molécules) et la survenue de plusieurs pathologies. Trois niveaux ont été retenus : présomption forte, moyenne ou faible. Ces niveaux dépendaient notamment de la puissance des études menées (par exemple, plusieurs études de bonne qualité menées par des études différentes sur des populations différentes et allant toutes globalement vers les mêmes conclusions, c'est-à-dire une association positive).

Conclusions de l'expertise de 2013 : toutes confirmées [2]

L'expertise de 2013 avait identifié une présomption forte d'un lien entre exposition aux pesticides et quatre pathologies : trois cancers (lymphome non hodgkinien [LNH], myélome multiple, cancer de la prostate) et une maladie neurodégénérative (maladie de Parkinson). Les populations identifiées étaient en grande majorité des professionnels (applicateurs, ouvriers de l'industrie de production), avec toutefois pour la maladie de Parkinson l'inclusion de non-professionnels.

Cette expertise s'était aussi intéressée aux populations sensibles, notamment les enfants du fait de leur plus grande sensibilité (systèmes de détoxification et barrières physiologiques moins matures comme la barrière hématoencéphalique) et de leur exposition potentielle pendant et après la grossesse. Elle concluait à une présomption forte pour des pathologies cancéreuses (leucémies et tumeurs cérébrales) et des maladies du développement (malformations, croissance pondérale et neurodéveloppement), avec des expositions recensées comme étant professionnelles ou résidentielles en fonction des pathologies.

Toutes ces conclusions étaient soutenues et appuyées par des mécanismes toxicologiques. Elles ont été confirmées par l'expertise de 2021 qui a apporté des éléments nouveaux.

Nombreuses nouvelles données pour l'expertise de 2021 [2]

L'expertise de 2021 a :

- *pour les adultes* :
 - précisé certains liens ; ainsi, pour le LNH, des familles de pesticides (organophosphorés) ou des substances actives de diverses familles (malathion, diazinon, lindane, DDT, etc.) ont été clairement associées à la pathologie. Pour la maladie de Parkinson, ces associations ont été précisées pour les insecticides organochlorés ;
 - identifié de nouvelles pathologies : deux dans le domaine respiratoire (la bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], pathologie irréversible, et la bronchite chronique) et une dans le domaine neurologique (troubles cognitifs, en cas d'exposition avec les organophosphorés) ;
- *pour les enfants* : deux familles d'insecticides (les organophosphorés, de plus en plus interdits, et les pyréthri-noïdes, les substituants des organophosphorés) ont été identifiées en lien avec de nombreuses pathologies, grâce notamment aux études de cohortes mères-enfants. Ainsi, en plus des tumeurs du système nerveux central (pesticides sans distinction) et des leucémies aiguës myéloïdes (pesticides sans distinction mais en cas d'exposition résidentielle), les organophosphorés sont présumés altérer les capacités motrices, sensorielles et cognitives, tandis que les pyréthri-noïdes impacteraient le comportement (notamment en lien avec des troubles internalisés, dont l'anxiété). L'utilisation domestique de pesticides dans les lieux de vie (bombes insecticides...) serait à surveiller.

Par ailleurs, des présomptions moyennes (cohérence des études moins forte ou moins d'études convergentes) ont pu être posées. Elles portent essentiellement sur des expositions professionnelles : maladie d'Alzheimer, troubles anxiodépressifs, pathologies thyroïdiennes et respiratoires (asthme), et autres cancers (leucémie, système nerveux central, vessie, rein, sarcomes des tissus mous).

Les résultats pour les présomptions fortes, sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Pathologie	Type d'exposition
Enfants	
Altération des capacités motrices, cognitives et sensorielles	Exposition pendant la grossesse aux organophosphorés (sans distinction)
Troubles du comportement, en particulier de type internalisé (anxiété)	Exposition pendant la grossesse aux pyréthri-noïdes (sans distinction)
Tumeurs du système nerveux central	Exposition aux pesticides (sans distinction) durant la période prénatale
Leucémies aiguës myéloïdes	Exposition domestique aux pesticides (sans distinction)
Adultes	
Troubles cognitifs	Exposition aux pesticides organophosphorés
Maladie de Parkinson	Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction)
Cancer de la prostate	Exposition au chlordécone
Lymphome non hodgkinien	Pesticides organophosphorés (++), dont diazinon (++)
Myélome multiple	Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction)
BPCO, bronchite chronique	Exposition aux pesticides sans distinction

Un focus sur quelques molécules ou familles de molécules [2] :

- *chlordécone* : une présomption forte d'un lien entre l'exposition à cet insecticide organochloré, utilisé en Martinique et Guadeloupe pour lutter contre le charançon du bananier, et la survenue de cancers de la prostate a été posée ;
- *glyphosate* : l'expertise 2021 a pu conclure à une présomption moyenne d'un lien entre l'exposition à cet herbicide et un risque accru de LNH. Les autres associations ont été considérées comme moins solides (présomption faible). L'expertise a souligné l'importance d'étudier d'autres mécanismes de toxicité, notamment la perturbation des microbiotes (êtres humains et écosystèmes) ;
- *SDHI (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase)* : pour ces inhibiteurs de la respiration utilisés comme antifongiques, s'il n'existe à ce jour pratiquement aucune donnée épidémiologique, les premiers résultats toxicologiques indiquent un manque de spécificité pouvant entraîner un ciblage d'autres espèces, la SDHI étant ubiquitaire d'un point de vue évolutif. L'expertise a recommandé d'améliorer l'évaluation de leurs potentiels effets sur la santé en lien avec leur cible cellulaire, la mitochondrie.

Conclusion

De nombreuses présomptions de lien entre expositions à des pesticides et pathologies ont été confirmées et identifiées par l'expertise Inserm 2021. Les expositions professionnelles ont été privilégiées du fait des données de la littérature scientifique. Toutefois, la population générale et les populations riveraines des zones agricoles sont aussi concernées par certains des effets identifiés. Bien que moins exposées que les professionnels, ces populations sont soumises à une variété d'expositions (alimentation, zones riveraines, etc.) qui devraient faire l'objet d'investigations plus poussées quant à leurs effets potentiels.

Une préoccupation de plus en plus forte concerne les écosystèmes. L'impact des pesticides sur ces derniers peut agir indirectement sur la santé humaine (baisse des pollinisateurs -> baisse des récoltes -> problèmes d'alimentation). Le concept intégratif « One Health » (santés des écosystèmes, des plantes, des animaux et des êtres humains) devra permettre le développement d'approches de recherches plus holistiques et ainsi aider les prises de décisions en matière de santé globale.

Références

- [1] Inserm (dir.). Pesticides : Effets sur la santé. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001 p. - (Expertise collective). <http://hdl.handle.net/10608/4820>
- [2] Inserm. Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2021. <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2021-07/inserm-expertisecollective-pesticides2021-rapportcomplet-0.pdf>
- [3] ANSES. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT2), 2011. Tome 1 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf>) et Tome 2 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra2.pdf>). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 21 juin 2011. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361.pdf>

CHAMP MAGNÉTIQUE 50 HZ ET LEUCÉMIES DE L'ENFANT : UNE NOUVELLE MÉTA-ANALYSE

Analyse rédigée par Martine Souques - Volume 20, numéro 4, Juillet-Août 2021

Cette publication coréenne est une revue exhaustive des études épidémiologiques sur les cancers de l'enfant et l'exposition au champ magnétique 50 Hz publiées de 1988 à 2019. L'accent a été mis sur les leucémies de l'enfant car c'est dans ce domaine que les études sont les plus nombreuses. Les auteurs calculent un risque de 1,26 (1,06-1,49) pour les expositions $\geq 0,2 \mu\text{T}$ et de 1,72 (1,25-2,35) pour les expositions $\geq 0,4 \mu\text{T}$. Ces résultats sont similaires aux méta-analyses précédemment publiées, avec les mêmes limites. Aucune augmentation du risque n'est mise en évidence pour les tumeurs du système nerveux central. Cette nouvelle méta-analyse n'apporte rien de plus que ce l'on sait déjà.

CONTEXTE

La question de l'augmentation du risque de cancer liée à une exposition au champ magnétique 50 Hz agite la communauté scientifique depuis la fin des années 1970, sans que la réponse ne soit tranchée. Les auteurs de cette nouvelle analyse arguent que c'est la première fois que toutes les études épidémiologiques sont incluses dans une méta-analyse.

Pour rappel, la première méta-analyse a été publiée en 1996 par Meinert [1] et la dernière avant celle analysée ici l'a été en 2018 par Amoon [2]. Certaines concernent les études sur la distance par rapport aux lignes électriques haute tension, et d'autres les expositions évaluées en μT (mesure ou calcul). Les résultats de ces études précédentes sont résumés dans le *tableau 1*. Les *odds ratio* (OR) varient de 0,8 à 2,4 selon l'indicateur d'exposition choisi.

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie indique que toutes les études épidémiologiques basées sur des mesures ou des calculs, portant sur les cancers de l'enfant et publiées en langue anglaise jusqu'à janvier 2020, ont été incluses. Les études de cohorte ont

été exclues de la méta-analyse mais font partie de la revue systématique. Les auteurs ont suivi les recommandations Cochrane et PRISMA pour conduire leur méta-analyse. Les calculs ont été faits avec le logiciel RevMan de Cochrane.

Tableau 1. Résultats des méta-analyses publiées jusqu'en 2019 sur l'exposition au champ magnétique basse fréquence et les leucémies de l'enfant.

Auteur	Évaluation de l'exposition	OR (IC 95 %)	Nb de cas	Nb cas exposés (% du Nb cas)
Meinert, 1996 [1]	d < 50 m	1,3 (0,9-1,9)		
	≥ 0,2 μT (mes résid ou calc)	1,9 (1,1-3,1)		
Angellino, 1999 [11]	distance < 50 m	1,2 (0,7-2,2)	406	125 (30,8%)
	spot mes ≥ 0,2 μT	1,1 (0,7-1,8)	376	31 (8,2%)
	mes résid 24h ≥ 0,2 μT	1,6 (1,1-2,2)	843	94 (11,1%)
	calc ≥ 0,2 μT	1,6 (0,7-3,3)	1 053	14 (1,3%)
Ahlbom, 2000 [12] LLA seulement	mes résid ≥ 0,2 μT	1,1 (0,9-1,5)	1 959	
	mes résid ≥ 0,4 μT	1,9 (1,1-3,2)	1 959	36 (1,8%)
	calc > 0,2 μT	0,8 (0,3-2,3)	745	
	calc ≥ 0,4 μT	2,1 (0,9-4,9)	745	8 (1,1%)
Greenland, 2000 [13]	toutes leuc ≥ 0,3 μT	1,7 (1,2-2,3)	2 656	50 (1,9%)
Wartenberg, 2001 [14]	mes résid ≥ 0,2 μT	1,3 (1,0-1,7)		
	calc ≥ 0,2 μT	1,3 (0,8-2,0)		
	distance < 50 m	1,4 (0,7-2,7)		
Schüz, 2007 [15]	mes résid ≥ 0,4 μT	2,0 (1,2-3,4)	1 842	7 (0,4%)
	0,2 ≥ mes résid < 0,4 μT	1,2 (0,9-1,6)		
Zhao, 2014 [16]	≥ 0,2 μT	1,3 (1,1-1,6)	11 699	201 (1,7%)
	≥ 0,4 μT toutes leucémies	1,6 (1,0-2,4)	11 530	51 (0,4%)
	≥ 0,4 μT LLA	2,4 (1,3-4,6)	991	46 (4,6%)
Kheifets, 2010 [17]	≥ 0,3 μT	1,4 (0,9-2,4)	10 848	26 (0,2%)
	≥ 0,4 μT	1,5 (0,8-2,7)	?	?
	distance < 50 m	1,6 (1,0-2,5)	?	35
Ammon, 2018 [2]	distance < 50 m	1 (0,8-2)	29 049	198 (0,7%)
	distance < 50 m et > 200 kV	1,3 (0,9-1,9)		50 (0,2%)

Mes résid : mesures dans la résidence, peuvent être ponctuelles (spot) ou moyennes ; calc : calcul à partir de la distance par rapport à la ligne haute tension la plus proche et l'intensité moyenne annuelle dans cette ligne ; LLA : leucémie lymphoïde aiguë.

Le risque de biais dans chaque étude a été évalué sur l'échelle Newcastle-Ottawa (NOS) de 0 à 9 étoiles, 0 étoile représentant la meilleure méthodologie (minimisation des biais). L'hétérogénéité a été étudiée avec le Q test ; si $p < 0,1$, on retient une hétérogénéité entre le résultat des études. Le test I^2 a été utilisé pour quantifier cette hétérogénéité ; si $I^2 > 50\%$, on retient qu'elle est grande. Le risque de biais de publication a été examiné visuellement par le graphique en entonnoir de la taille de l'effet d'une étude par rapport à l'erreur stan-

dard (*funnel plot*) ; si p (bilatéral) $< 0,05$, le biais a été considéré comme statistiquement significatif.

Un graphique décrit parfaitement le déroulement de la sélection des études à partir des bases de données (de 1946 à la semaine 3 de 2020), EMBASE (de 1988 à la semaine 3 de 2020), et *Web of Science* (de 1995 à la semaine 3 de 2020). Trente-trois études ont ainsi été incluses, dont 30 études cas-témoins : 12 traitent de tous les cancers, 18 seulement des leucémies, et une seulement des tumeurs cérébrales.

RÉSULTATS

La revue de la littérature rapporte les résultats pour chaque étude en fonction des niveaux d'exposition retenus qui vont de $\geq 0,13$ à $\geq 1,3 \mu\text{T}$ (en moyenne) en considérant que les expositions des sujets pris comme témoins vont de $0,001$ à $< 0,45 \mu\text{T}$ (par exemple, Ba Hakim [3] n'a que deux classes d'exposition, $< 0,3$ et $\geq 0,3 \mu\text{T}$, de même que Feizi [4] dont le seuil est à $0,45 \mu\text{T}$). Les trois études de cohorte ont rapporté des augmentations de risque non significatives.

La méta-analyse porte sur les 30 études cas-témoins sur les 33 sélectionnées qui regroupent 186 223 participants. Il s'agit en fait de plusieurs méta-analyses, une par pathologie (leucémies, tumeurs cérébrales, tous cancers). Les mesures ponctuelles et les mesures sur un plus long terme (moyenne de 20 min à 48 heures selon les études) ne sont pas différenciées. Les mesures qualifiées de « plus long terme » sont des mesures qui ont été moyennées sur quelques minutes à quelques heures, le plus souvent 24 heures. La méta-analyse n'a pas été réalisée pour les quatre études qui portent sur les lymphomes de l'enfant.

LEUCÉMIE

La méta-analyse porte sur 27 études qui regroupent un total de 45 029 cas et 55 376 témoins. Les études qui ont le plus de poids sont des études ayant une bonne méthodologie, validées par les pairs et, le plus souvent, reprises dans les expertises collectives : Linet [5] et Mc Bride [6], ainsi que celle de Jirik [7] (pour les expositions $\geq 0,4 \mu\text{T}$). Les résultats sont présentés dans le *tableau 2*. Les auteurs indiquent qu'il n'y a ni hétérogénéité des résultats, ni biais de publication. Ils considèrent qu'une relation dose-effet existe.

Tableau 2. Résultats de la méta-analyse coréenne pour les leucémies de l'enfant.

Auteur	Évaluation de l'exposition	OR (IC 95 %)	Nb de cas	Nb cas exposés	Nb études prises en compte ^a
Seomun, 2021*	$\geq 0,2 \mu\text{T}$	1,26 (1,06-1,49)	36 442	297 (0,8 %)	16
	$\geq 0,3 \mu\text{T}$	1,22 (0,93-1,61)	1 844	113 (6,1 %)	7
	$\geq 0,4 \mu\text{T}$	1,72 (1,25-2,35)	37 969	101 (0,3 %)	14

^a Les études incluses dans chaque classe d'exposition sont différentes, mais certaines sont dans plusieurs classes.

Tableau 3. Résultats de la méta-analyse coréenne pour les tumeurs cérébrales de l'enfant.

Auteur	Évaluation de l'exposition	OR (IC 95 %)	Nb de cas	Nb cas exposés	Nb études prises en compte ^a
Seomun, 2021*	$\geq 0,2 \mu\text{T}$	0,95 (0,59-1,56)	12 298	28 (0,2 %)	7
	$\geq 0,4 \mu\text{T}$	1,25 (0,45-3,45)	21 272	10 (0,05 %)	6

^a Les études incluses dans chaque classe d'exposition sont différentes, mais certaines sont dans plusieurs classes.

Un test de sensibilité a été réalisé sur un groupe de 11 études dont l'indicateur d'exposition est la mesure directe du champ magnétique, en excluant les études de Kroll [8] et de Bunch [9] dont « le nombre de cas identifiés étaient très faibles parmi tous les participants », c'est-à-dire peu de cas exposés dans les études ayant inclus le plus grand nombre de sujets ! Les résultats montrent alors un OR de 1,27 (IC 95 % : 1,05-1,53) pour une exposition $\geq 0,2 \mu\text{T}$ et de 1,44 (IC 95 % : 0,95-2,17) pour une exposition $\geq 0,4 \mu\text{T}$.

TUMEURS CÉRÉBRALES

La méta-analyse porte sur 10 études qui regroupent un total de 21 582 cas et 29 463 témoins. Les résultats sont présentés dans le *tableau 3*. Les tests montrent une hétérogénéité des résultats pour les expositions $\geq 0,4 \mu\text{T}$, et pas de biais de publication. Il n'y a pas d'augmentation du risque de tumeurs cérébrales chez les enfants : pour une exposition $\geq 0,2 \mu\text{T}$, l'OR est de 0,95 (IC 95 % : 0,59-1,56) sur sept études, et pour une exposition $\geq 0,4 \mu\text{T}$, l'OR est de 1,25 (IC 95 % : 0,45-3,45) sur six études.

TOUS CANCERS

La méta-analyse porte sur huit études qui regroupent un total de 8 322 cas et 20 264 témoins. L'hétérogénéité entre les résultats des études est modérée et l'analyse montre un biais de publication. Il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer chez les enfants : pour une exposition $\geq 0,2 \mu\text{T}$, l'OR est de 1,1 (IC 95 % : 0,70-1,75) sur quatre études, et pour une exposition $\geq 0,4 \mu\text{T}$, l'OR est de 2,10 (IC 95 % : 0,89-4,52) sur un groupe de quatre autres études.

CONCLUSION

Pour les auteurs, cette méta-analyse de l'ensemble des analyses publiées montre une association « forte » entre l'exposition au champ magnétique des lignes de transport et le risque de leucémie de l'enfant, avec une relation dose-effet. Pour les tumeurs cérébrales, ils estiment que leurs résultats

sont du même ordre de grandeur que les publications précédentes, et c'est la première fois qu'est réalisée une méta-analyse « tous cancers » pour les enfants. Dans cette conclusion, on ne parle plus « que » de 36 000 cas de leucémies incluses.

COMMENTAIRES

La méthodologie de cette étude semble rigoureuse et bien conduite. Toutefois, les chiffres varient d'un chapitre de la publication à l'autre et il est difficile de s'y retrouver.

De notre point de vue, mettre ensemble des études dont la définition des témoins diffère est difficilement compréhensible. Comment comparer des témoins avec une exposition nulle (oui, cela existe dans certaines publications) avec des témoins dont l'exposition est $< 0,1 \mu\text{T}$, $< 0,3$ ou $0,4 \mu\text{T}$? Il n'y a pas que l'homogénéité globale entre les résultats des études qui intervient.

L'indicateur de l'exposition est, une fois encore, un amalgame de plusieurs indicateurs entre des mesures ponctuelles (une fois dans l'habitation), des mesures « long terme » qui sont le plus souvent une mesure dans la chambre de l'enfant quelques minutes ou heures, un jour ou une nuit, censées représenter une exposition tout au long de l'année... de l'habitation, etc.

Enfin, le test de sensibilité est-il bien choisi ? Prendre en compte toutes les mesures réellement effectuées en excluant l'exposition calculée est une bonne chose. Mais, d'une part, cet indicateur est loin d'être un indicateur d'exposition long terme, et d'autre part, l'exclusion des études de Bunch [9] et Kroll [8] ne se justifie pas. Cela augmente artificiellement le niveau de l'OR car ces études montrent que l'exposition telle que définie est très rare. Les expositions $\geq 0,2 \mu\text{T}$ concernent 2,59/10 000 enfants dans l'étude de Kroll et 2,61/10 000 enfants dans l'étude de Bunch. Celles $\geq 0,4 \mu\text{T}$ concernent 1,55/10 000 enfants dans l'étude de Kroll et 0,78/10 000 enfants dans l'étude de Bunch, ce qui confirme la rareté de l'exposition. Une méta-analyse sera toujours dépendante d'une étude ayant un résultat élevé, en l'occurrence ici, l'étude de Dockerty [10]. Les refaire en ajoutant d'autres études n'y changera rien !

Cette brève est tirée de l'article suivant : Seomun G, Lee J, Park J. Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2021 ; 16(5) : e0251628. Doi : 10.1371/journal.pone.0251628.

DOI : 10.1684/ers.2021.1576

- [1] Meinert R., Michaelis J. Meta-analyses of studies on the association between electromagnetic fields and childhood cancer. *Radiat Environ Biophys* 1996 ; 35 : 11-18.
- [2] Amoon A.T., Crespi C.M., Ahlbom A. Proximity to overhead power lines and childhood leukaemia: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2018 ; 119 : 364-373.
- [3] Ba Hakim AS, Rahman NB, Mokhtar MZ, et al. ELF-EMF correlation study on distance from overhead transmission lines and acute leukemia among children in Klang Valley, Malaysia. In: *IEEE conference on biomedical engineering and sciences (IECBES), 2014*. IEEE, 2014 : 710-4.
- [4] Feizi A.A., Arabi M.A. Acute childhood leukemias and exposure to magnetic fields generated by high voltage overhead power lines - a risk factor in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007 ; 8 : 69-72.
- [5] Linet M.S., Hatch E.E., Kleinerman R.A. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1-7.
- [6] McBride M.L., Gallagher R.P., Thériault G. Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *Am J Epidemiol.* 1999 ; 149 : 831-842.

- [7] Jirik V, Pekarek L, Janout V, Tomaskova H. Association between childhood leukaemia and exposure to power-frequency magnetic fields in middle Europe. *Biomed Environ Sci* 2012 ; 25 : 597-601.
- [8] Kroll M.E., Swanson J., Vincent T.J., Draper G.J. Childhood cancer and magnetic fields from high-voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 1122-1127.
- [9] Bunch KJ, Keegan TJ, Swanson J, Vincent TJ, Murphy MFG. Residential distance at birth from overhead high-voltage powerlines: childhood cancer risk in Britain 1962-2008. *Br J Cancer* 2014 ; 110 (5) : 1402-8.
- [10] Dockert J.D., Elwood J.M., Skegg D.C., Herbison G.P. Electromagnetic field exposures and childhood cancers in New Zealand. *Cancer Causes Control* 1998 ; 9 : 299-309.
- [11] Angelillo I.F., Villari P. Residential exposure to electromagnetic fields and childhood leukaemia: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1999 ; 77 : 906-915.
- [12] Ahlbom A., Day N., Feychting M. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 692-698.
- [13] Greenland S., Sheppard A.R., Kaune W.T. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood leukemia-EMF study group. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 624-634.
- [14] Wartenberg D. Residential EMF exposure and childhood leukemia: meta-analysis and population attributable risk. *Bioelectromagnetics* 2001 ; 22 (S5) : S86-S104.
- [15] Schüz J., Svendsen A.L., Linet M.S. Nighttime exposure to electromagnetic fields and childhood leukemia: an extended pooled analysis. *Am J Epidemiol* 2007 ; 166 : 263-269.
- [16] Zhao L., Liu X., Wang C. Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: a meta-analysis based on 11,699 cases and 13,194 controls. *Leuk Res* 2014 ; 38 : 269-274.
- [17] Kheifets L., Ahlbom A., Crespi C.M. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 1128-1135.

ANALYSE POOLÉE DES ÉTUDES RÉCENTES SUR LE CHAMP MAGNÉTIQUE ET LES LEUCÉMIES DE L'ENFANT

Analyse rédigée par Martine Souques - Volume 20, numéro 6, Novembre-Décembre 2021

Cette nouvelle analyse poolée concerne les études sur les leucémies de l'enfant et le champ magnétique du réseau de transport de l'électricité publiées depuis 2010. Elle se compare aux analyses poolées précédemment publiées en 2000 et 2010 et ne confirme pas l'élévation du risque publiée précédemment. Elle retrouve une diminution du risque au cours du temps.

CONTEXTE

Les études se suivent et ne se ressemblent pas ! Dans la dernière méta-analyse de Seomun [1] les auteurs concluaient à une augmentation du risque de leucémie de l'enfant avec l'exposition au champ magnétique (CM) des lignes haute tension. C'est le contraire dans cette analyse poolée de l'équipe de Kheifets, chercheuse aguerrie dans ce domaine de recherche puisqu'elle publie depuis bientôt 40 ans sur le risque de leucémie de l'enfant et l'exposition au CM lié au transport électrique.

Cette équipe a publié en 2010 [2] une analyse poolée des études publiées depuis les années 2000, dans l'optique de

se comparer aux analyses poolées d'Alhobom [3] et de Greenland [4] de 2000. Rappelons que ces deux dernières publications ont été à la base de la classification des champs électriques et magnétiques de très basses fréquences par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 2001.

De nouvelles études épidémiologiques ont été publiées depuis 2010, avec des résultats variables, c'est-à-dire des *odds ratios* (OR) tantôt > 1 , tantôt < 1 . Cette nouvelle analyse poolée porte sur ces études, tout en reprenant la même méthodologie que les publications de 2000 et 2010 (indicateur d'exposition, seuil), ce qui les rend comparables.

MÉTHODOLOGIE

Les auteurs ont retrouvé neuf études épidémiologiques sur les leucémies de l'enfant et le CM de très basse fréquence publiées depuis 2000, parmi lesquelles quatre ont été incluses dans l'analyse poolée [5-8]. Les études incluses ont été conservées sur des critères rigoureux et bien décrits. Les études non incluses [9-13] l'ont été car elles présentaient de nombreux biais méthodologiques : dans la constitution du

groupe témoin, parfois absence de donnée sur le CM (étude sur la distance seulement) ou faible nombre de sujets.

Les quatre études incluses sont des études cas-témoins, appariées *a minima* sur le sexe et l'âge et ont des informations sur le statut socio-économique (SES). Les études californienne, danoise et anglaise utilisent comme indicateur d'exposition

le CM calculé, qui prend en compte la distance par rapport à la ligne la plus proche et le courant moyen annuel dans cette ligne. L'étude italienne utilise comme indicateur le CM mesuré dans la chambre de l'enfant pendant au moins 24 heures, voire 48 heures dans 80 % de cas. Toutes ont choisi la moyenne géométrique comme indicateur représentatif de l'exposition, CM mesuré ou calculé. Les études californienne et anglaise sont basées sur l'adresse de naissance. L'étude

italienne est basée sur l'adresse un an avant le diagnostic, qui était souvent la même que l'adresse de naissance, et l'étude danoise sur celle neuf mois avant le diagnostic.

Les analyses ont pris en compte divers ajustements : âge, sexe, SES, CM mesuré ou calculé, en les combinant entre eux. Les seuils d'exposition sont classiques : < 0,1 μT (référence) ; 0,1-0,4 μT , $\geq 0,4 \mu\text{T}$; les classes d'âge étudiées également : 0-4 ans, 5-9 ans, ≥ 10 ans.

RÉSULTATS

Cette analyse poolée porte donc sur 22 128 cas de leucémie de l'enfant, dont seulement 60 ont une évaluation de l'exposition $\geq 0,4 \mu\text{T}$, et 27 587 témoins. Deux des études incluses montrent un OR > 1 (les études californienne et danoise) et deux montrent un OR < 1 (les études anglaise et italienne), mais dans tous les cas, les résultats sont « imprécis » (d'après les auteurs de l'analyse poolée), c'est-à-dire que le seuil de significativité n'est pas atteint (tableau 1).

Les analyses poolées, quels que soient les facteurs d'ajustements pris en compte, ont des résultats similaires : « *Bien que le nombre de sujets soit faible dans les études individuelles pour les catégories les plus élevées, les résultats sont remarquablement cohérents et ne montrent pas d'association pour la catégorie $\geq 0,4 \mu\text{T}$.* » Les OR varient entre 0,95 et 1,08, tous sont « imprécis » et non significatifs.

Il n'y a pas d'augmentation du risque pour les expositions les plus élevées, quel que soit le type de leucémie, en particulier les leucémies lymphoïdes aiguës (LLA) – type de leucémie le plus fréquent chez l'enfant –, la période de naissance (selon

les décennies), l'âge au diagnostic et le type d'indicateur (CM calculé ou mesuré). Cette étude ne retrouve pas de risque pour les enfants de moins de 10 ans pour tenir compte des différences potentielles de comportement des sujets liées à l'âge, ni pour le groupe d'âge de 0-4 ans, où l'incidence des LLA est maximum. Il n'y a pas d'augmentation de risque, même pour les expositions les plus élevées ($\geq 0,65 \mu\text{T}$), les risques sont même plus faibles, indiquant des résultats incompatibles avec une relation dose-effet.

En revanche, les auteurs notent un effet période, le risque étant plus élevé pour les périodes de diagnostic les plus anciennes qui sont également celles où les sujets sont moins nombreux et les évaluations d'exposition moins précises. La période la plus ancienne, 1953-1983, montre un OR = 1,54 (0,38-6,28) alors que la plus récente, 1995-2010, montre un OR = 0,71 (0,32-1,55). La même observation est retrouvée en comparant les trois analyses poolées de Ahlbom [3], Kheifets [2] et celle-ci qui ont utilisé des méthodologies comparables (tableau 2).

Tableau 1. Caractéristiques et résultats des études incluses dans l'analyse poolée.

Auteur	Nb cas / Nb témoins	Période et âge d'inclusion	Indicateur d'exposition	Catégorie la plus élevée	OR (IC 95 %)
Kheifets, 2017 (États-Unis) [6]	5 788 / 5 788	1988-20080 - < 16 ans	CM calculé Lignes 60-500 kV	$\geq 0,4 \mu\text{T}$	1,52 (0,71-3,25)
Pedersen, 2015 (Dk) [7]	1 536 / 3 072	1968-20030 - < 16 ans	CM calculé Lignes 132-400 kV	$\geq 0,4 \mu\text{T}$	1,67 (0,51-5,46)
Salvan, 2015 (Italie) [8]	601 / 893	1998-20010 - 10 ans	CM mesuré	> 0,2 μT	0,88 (0,38-2,00)
Bunch, 2016 (UK) [5]	16 604 / 20 976	1962-20100 - < 16 ans	CM calculé Lignes 132-400 kV	$\geq 0,4 \mu\text{T}$	0,50 (0,15-1,32)

Tableau 2. Résultats des analyses poolées comparables.

Exposition	Ahlbom, 2000 [3]	Kheifets, 2010 [2]	Amoon, 2021*	Estimation combinée
< 0,1 μT	1 (Réf)	1 (Réf)	1 (Réf)	
0,1 - < 0,2 μT	1,08 (0,89-1,21)	1,07 (0,81-1,41)	1,10 (0,80-1,53)	
0,2 - < 0,4 μT	1,11 (0,84-1,47)	1,22 (0,78-1,89)	0,75 (0,46-1,21)	
$\geq 0,4 \mu\text{T}$	2,00 (1,27-3,13)	1,46 (0,80-2,68)	1,01 (0,61-1,66)	1,46 (0,95-2,20)

CONCLUSION

La conclusion des auteurs est donc claire : « Contrairement aux analyses poolées précédentes, nous n'avons trouvé aucun risque accru de leucémie chez les enfants exposés aux CM les plus importants dans cet échantillon. [...] Nos résultats ne confirment

PAS ceux des précédentes analyses poolées et montrent une diminution de l'effet jusqu'à l'absence d'association entre le CM et la leucémie infantile ».

COMMENTAIRE

Le fait que la méthode utilisée et les critères d'inclusions soient comparables entre les trois analyses poolées permet une véritable comparaison des résultats, ce qui est remarquable.

Les résultats montrent une diminution du risque au cours du temps, ce qui avait déjà été montré par l'étude de Bunch en 2014 [14]. Il n'y a pas d'explication évidente à ce résultat. Si la méthodologie des études individuelle était critiquable dans les années 1980, elle s'est grandement améliorée depuis les années 1990. Et si le risque était réel, cette amélioration de la méthodologie aboutirait à une augmentation du risque, s'il était réel, ce qui n'est pas le cas.

Elle ne peut s'expliquer non plus par une décroissance de l'exposition de la population, la consommation d'électricité a augmenté depuis les années 1950. Si tel était le cas, l'exposition diminuerait chez les cas et chez les témoins de la même façon, aboutissant donc à un risque stable. Certes, le nombre de sujets dans la catégorie la plus élevée est faible, mais il l'a toujours été.

Les autres facteurs de risque de leucémie de l'enfant étudiés, comme les infections, le trafic routier ou l'exposition au benzène, ne sont pas certains et n'ont pas été considérés comme des facteurs confondants dans les études sur l'exposition au CM qui les ont pris en compte.

De même, les lois de la physique des champs électromagnétiques n'ont pas changé ! Comme l'indiquait

l'étude de Bunch : « Il est peu probable qu'un risque diminuant au fil du temps résulte d'un effet physique des lignes électriques et résulte plus probablement de l'évolution des caractéristiques de la population parmi les personnes vivant à proximité des lignes électriques ».

Cette étude, et surtout les commentaires des auteurs, tranche avec le discours habituellement tenu sur le risque de leucémie de l'enfant lié au CM des lignes à haute tension. La conclusion des trois analyses poolées et reproduite ci-dessous :

- Ahlbom, 2000 [3] : « En résumé, pour une exposition jusqu'à 0,4 μT , nos données démontrent des risques relatifs proches du niveau sans effet. Pour la très faible proportion (0,8 %) de sujets dont l'exposition est supérieure à 0,4 μT , les données montrent une multiplication par deux, ce qui est peu susceptible d'être dû à une variabilité aléatoire. L'explication de l'estimation du risque élevé est inconnue, mais le biais de sélection peut avoir expliqué une partie de l'augmentation. »
- Kheifets, 2010 [2] : « En conclusion, nos résultats sont en accord avec les précédentes analyses groupées montrant une association entre l'exposition résidentielle aux champs magnétiques et la leucémie infantile, mais l'association est plus faible dans les études récentes et imprécise en raison du petit nombre d'individus fortement exposés. [...] Par conséquent, nos résultats corroborent les conclusions de l'OMS [15] et du Comité scientifique de l'Union européenne sur les

risques sanitaires émergents et nouvellement identifiés [16] que les études récentes sur les champs magnétiques et la leucémie de l'enfant ne modifient pas l'évaluation précédente selon laquelle les champs magnétiques sont peut-être cancérigènes pour l'homme. »

- Amoon, 2021* : « En conclusion, nos résultats ne montrent pas l'augmentation du risque observée dans l'analyse combinée précédente et, au fil du temps, montrent une diminution de l'effet jusqu'à aucune

association entre le CM et la leucémie infantile. Cela pourrait être dû à des problèmes méthodologiques, au hasard ou à une véritable découverte de la disparition d'un effet. Les implications de ce résultat sur la santé publique sont, bien entendu, très différentes selon que la meilleure estimation du risque réel est considérée comme la preuve la plus récente (essentielle-ment aucune preuve d'un risque élevé) ou comme la preuve agrégée sur l'ensemble de la période (un petit risque élevé). »

Cette brève est tirée de l'article suivant : Amoon AT, Swanson J, Magnani C, Johansen C, Kheifets L. Pooled analysis of recent studies of magnetic fields and childhood leukemia. *Environmental Research* 2021 ; 204 : 111993. Doi : 10.1016/j.envres.2021.111993.

DOI : 10.1684/ers.2021.1604

- [1] Seomun G., Lee J., Park J. Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2021 ; 16 : e0251628.
- [2] Kheifets L., Ahlbom A., Crespi C.M. A pooled analysis of extremely low-frequency magnetic fields and childhood brain tumors. *Am J Epidemiol* 2010 ; 172 : 752-761.
- [3] Ahlbom A., Day N., Feychting M. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 692-698.
- [4] Greenland S., Sheppard A.R., Kaune W.T., Poole C., Kelsh M.A. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 624-634.
- [5] Bunch K.J., Swanson J., Vincent T.J., Murphy M.F.G. Epidemiological study of power lines and childhood cancer in the UK: further analyses. *J Radiol Prot* 2016 ; 36 : 437-455.
- [6] Kheifets L., Crespi C.M., Hooper C. Residential magnetic fields exposure and childhood leukemia: a population-based case-control study in California. *Cancer Causes Control* 2017 ; 28 : 1117-1123.
- [7] Pedersen C., Johansen C., Schüz J. Residential exposure to extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukaemia, CNS tumour and lymphoma in Denmark. *Br J Cancer* 2015 ; 113 : 1370-1374.
- [8] Salvani A., Ranucci A., Lagorio S., Magnani C., SETIL Research Group. Childhood leukemia and 50 Hz magnetic fields: findings from the Italian SETIL case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2015 ; 12 : 2184-2204.
- [9] Auger N., Bilodeau-Bertand M., Marcoux S., Kosatsky T. Residential exposure to electromagnetic fields during pregnancy and risk of child cancer: a longitudinal cohort study. *Environ Res* 2019 ; 176 : 108524.
- [10] Jirik V., Pekarek L., Janout V., Tomaskova A. Association between childhood leukaemia and exposure to power-frequency magnetic fields in middle Europe. *Biomed Environ Sci* 2012 ; 25 : 597-601.
- [11] Nunez-Enriquez J.C., Correa-Correa V., Flores Lujano J. Extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia in a city with high incidence of leukemia and elevated exposure to ELF magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2020 ; 41 : 581-597.
- [12] Sohrabi M.R., Tarjoman T., Abadi A., Yavari P. Living near overhead high voltage transmission power lines as a risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010 ; 11 : 423-427.
- [13] Tabrizi M.M., Bidgoli S.A. Increased risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) by prenatal and postnatal exposure to high voltage power lines: a case control study in Isfahan, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015 ; 16 : 2347-2350.
- [14] Bunch K.J., Keegan T.J., Swanson J., Vincent T.J., Murphy M.F.G. Residential distance at birth from overhead high-voltage powerlines: childhood cancer risk in Britain 1962-2008. *Br J Cancer* 2014 ; 110 : 1402-1408.
- [15] World Health Organization. *Extremely low frequency fields. Environmental Health Criteria 238. Environmental Health Criteria Monograph*. Genève: World Health Organization, 2007.
- [16] Scientific Committee on emerging and newly identified health risks. *Possible effects of electromagnetic fields (EMF) on human health*. Bruxelles : European Commission, 2007.

3.

MILIEU DE VIE

ANALYSE MULTIDIMENSIONNELLE DU CHANGEMENT CLIMATIQUE MONDIAL : UNE SYNTHÈSE

Analyse rédigée par Jean-Claude André - Volume 20, numéro 4, Juillet-Août 2021

La Terre a depuis longtemps des évolutions thermiques qui évoluent dans le temps avec des périodes glaciaires et des réchauffements. Le développement technique, associé à une augmentation sans précédent de la population mondiale, conduit en particulier à la production de gaz à effet de serre, qui a pour effet une pollution et une élévation de la température de la planète. Ces phénomènes sont maintenant bien admis avec de nombreux effets largement documentés.

CADRE

Avant de parler de développement durable, les auteurs rappellent quels peuvent être les effets du réchauffement climatique sur la vie quotidienne, la nourriture, la santé, l'accès à l'eau, la biodiversité, etc., avec tous les effets rebattus, présentés depuis des années par les journaux et autres médias. Sous la pression de perspectives environnementales calamiteuses que les auteurs accumulent à l'envi, l'opposition actuelle entre partisans de la croissance ou de la décroissance remet au milieu du tapis la question des finalités : pour quoi produire ? Pour quelle forme de vie individuelle et

collective ? Yves Citton [1] fait état des hyper-objets. Il écrit : « *Les hyper-objets ne sont nulle part isolables comme des objets classiques parce que leur existence est inter-objective : leur mode d'existence se constitue de relations entre les choses que nous identifions comme des objets (un glacier, un niveau d'eau, une récolte, un thermomètre). Qu'on les appelle "systèmes", "attracteurs", "réseaux", "intrications", peu importe : ils existent et opèrent en tant que tissu de relations conditionnant le comportement des objets sur lesquels se focalise notre attention* ».

RÉSULTATS SIGNIFICATIFS

En l'absence d'approche système (cf. hyper-objets), on reste dans une présentation d'une suite de lieux communs avec de surcroît une bibliographie, certes relativement importante, mais plutôt ancienne. Avec sept auteurs, on pouvait espérer

un peu mieux que de faire acte de présence sur un sujet ô combien sérieux qui mérite beaucoup mieux... (Facteur d'impact : environ 3 contre 43 pour *Nature*, même si l'éditeur en chef est français !).

Cette brève est tirée de l'article suivant : Bandh SA, Shafi S, Peerzada M, *et al.* Multidimensional analysis of global climate change: a review. *Environmental Science and Pollution Research* 2021 ; 28 : 24872-88. Doi : 10.1007/s11356-021-13139-7.

DOI : 10.1684/ers.2021.1577

- [1] Citton Y. Accélérer notre attention collective aux hyper-objets. *In* : de Sutter L. *Accélération !* Paris : PUF Ed, 2016 : 205-24.

LA VENTILATION DES BÂTIMENTS EN FRANCE

**Fabien Squinazi (1),
Christian Feldmann (2)**

(1) Médecin biologiste,
membre du Haut Conseil de la
Santé Publique, Paris
fabien.squinazi@gmail.com

(2) Ingénieur du
Conservatoire national des
arts et métiers, consultant-
REHVA Fellow
ch.feld@yahoo.com

Les fines particules virales, émises lors de la parole ou d'un effort respiratoire par une personne infectée par le virus SARS-CoV-2, responsable de la maladie Covid-19, ont mis en exergue le rôle du renouvellement de l'air des locaux. L'apport d'air extérieur permet la dilution et l'élimination de ces particules virales qui restent longtemps en suspension dans l'air. Le rôle de la ventilation dans le bâtiment a ainsi pris une grande importance pour réduire les risques de transmission de virus ou d'autres agents infectieux aéroportés.

Les objectifs de la ventilation des locaux

La ventilation, par le renouvellement de l'air qu'elle génère, a pour objectifs, d'une part de préserver la santé des occupants et de maintenir des conditions propices aux activités, et d'autre part d'assurer la préservation du cadre bâti.

Dans un espace clos comme un logement, un établissement recevant du public ou des locaux tertiaires, l'air se charge de différentes substances liées au métabolisme humain (dioxyde de carbone ou CO₂, vapeur d'eau, effluents) et aux émissions du bâti et des activités (utilisation de produits chimiques, produits de combustion, process divers).

La ventilation a pour objet d'introduire dans les locaux un débit d'air extérieur (appelé « air neuf ») suffisant pour maintenir les différents polluants à un niveau de concentration acceptable du point de vue sanitaire. L'intensité de cet apport d'air neuf est caractérisée par le taux de renouvellement d'air ainsi défini : $T \text{ (h}^{-1}\text{)} = \text{débit d'air neuf (m}^3\text{/h)}/\text{volume du local (m}^3\text{)}$.

Les systèmes de ventilation

Le cas des locaux d'habitation

Le lien entre la santé des occupants d'un bâtiment d'une part, et la pratique du renouvellement de l'air d'autre part, s'établit progressivement au cours de la première moitié du XX^e siècle. La lutte contre les risques d'intoxication au monoxyde de carbone, liés à la mauvaise combustion des appareils de chauffage placés à l'intérieur même des pièces d'habitation, sera l'une des motivations de l'administration à fixer un cadre réglementaire, alors que le renouvellement de l'air était assuré par le défaut d'étanchéité de l'enveloppe du bâtiment et des fenêtres. Le Règlement sanitaire départemental type (RSDT) imposera, dès le 1^{er} avril 1937, de mettre en place une entrée libre de 100 cm² dans chacune des pièces principales disposant d'un conduit de fumée.

À partir des années 1950, lors de la reconstruction qui suivit la Seconde Guerre mondiale, sera introduite la notion de balayage partiel par une aération générale et permanente. L'aération doit se faire par ouverture des fenêtres, les pièces de service doivent disposer d'un ouvrant donnant sur l'extérieur, d'un orifice d'amenée d'air en partie basse et une évacuation en partie haute.

La réglementation de 1982/1983, toujours en vigueur, interviendra dans le contexte des premières éditions de la réglementation thermique qui suivirent les chocs pétroliers des années 1970. Elle introduira la règle du balayage général et permanent, et fixera des valeurs de débits d'air extrait en fonction du nombre de pièces d'un logement sur la base d'un niveau théorique de productions métaboliques de CO₂ et de vapeur d'eau liées à la présence des occupants. Cette démarche qui se fonde sur le souci de minimiser les dépenses d'énergie, mais sans prise en compte de l'état réel de salubrité de l'air intérieur des logements, induira la généralisation de la ventilation mécanique contrôlée par extraction (VMC), tant dans l'habitat individuel que dans l'habitat collectif.

La VMC se décline en trois versions qui dominent le marché de la ventilation depuis quatre décennies :

- le système d'origine dit « VMC autoréglable » équipé de bouches régulant le débit d'entrée d'air à une valeur constante, quelle que soit la pression exercée par le vent sur la façade du bâtiment ;
- la VMC simple flux « Hygro A » qui régule le débit d'air extrait en fonction de l'humidité relative régnant dans les pièces de service ;
- la VMC « Hygro B » dont les bouches d'entrée d'air permettent un contrôle plus fin du débit d'air, en le régulant en fonction des conditions régnant dans les pièces où elles se trouvent installées.

D'autres solutions sont également disponibles :

- la ventilation double-flux qui implique un double réseau de conduits, l'un pour l'amenée d'air neuf, l'autre pour la reprise et l'extraction de l'air ayant circulé dans les locaux. Ce système permet la filtration de l'air neuf et, par la mise en place d'un échangeur, la récupération de chaleur sur l'air extrait. Il reste cependant peu développé en France ;
- la ventilation mécanique contrôlée par insufflation (VMCI), introduite sur le marché depuis le milieu des années 1980 permet d'assurer la modulation des débits tout en assurant la filtration de l'air neuf. Elle s'est développée dans l'habitat neuf dans les territoires où les hivers sont plus tempérés (zone climatique H2) et dans les territoires du pourtour méditerranéen (zone climatique H3), la réglementation de 1982 n'autorisant pas son utilisation dans les territoires où les températures hivernales sont les plus froides (zone climatique H1). Cependant l'évolution du cadre réglementaire initiée dans un premier temps par l'arrêté du 29 juillet 2019 ouvrant des possibilités

d'expérimentation sans limite de nombre de ce procédé dans les zones H1a (ex. : Île-de-France) H1b (ex. : Alsace) et H1c (ex. : Auvergne-Rhône-Alpes), puis introduisant la notion de « solutions d'effet équivalent » dans le nouveau livre 1^{er} du Code de la construction et de l'habitation, devrait permettre d'étendre son utilisation dans toutes les zones du territoire métropolitain.

Les bâtiments autres que les locaux d'habitation

Les exigences concernant ces bâtiments relèvent de deux dispositifs réglementaires distincts : le Code du travail et le Règlement sanitaire départemental. Cette situation conduit à une interprétation difficile du fait d'exigences différenciées selon que, à l'intérieur d'un même type de local, cohabitent des occupants salariés et des occupants non salariés.

Les bâtiments « anciens », c'est-à-dire ceux construits jusqu'à la fin des années 1970 environ, ne disposent pas d'un système spécifique de ventilation. Le renouvellement de l'air est obtenu par l'ouverture des fenêtres, ce qui est notamment le cas des établissements scolaires. Dans les années 1980, les grands bâtiments sont fréquemment équipés de systèmes de ventilation de type double-flux souvent associés à un système de climatisation « tout-air » assurant le chauffage des locaux l'hiver et leur refroidissement en été. Les bâtiments de petites surfaces, en cas de rénovation notamment, sont équipés de systèmes de ventilation soit de type VMC simple flux en extraction, soit en ventilation double-flux avec ou sans récupération de chaleur. La ventilation mécanique contrôlée par insufflation trouve dans ce type d'établissements (écoles et crèches notamment) de nouveaux champs d'application.

Les exigences et recommandations en matière de qualité de l'air intérieur

Le cadre réglementaire concernant la qualité de l'air intérieur reste encore très peu contraignant en France.

Le Règlement sanitaire département type (RSDT)

La concentration en CO₂ dans l'air intérieur, une molécule produite par la respiration humaine, est l'un des critères qui fondent la réglementation en matière de renouvellement de l'air des locaux. L'article 64 des Annexes du RSDT prescrit, pour les bâtiments non résidentiels, un seuil en CO₂ de 1 000 ppm dans des conditions habituelles d'occupation, avec une tolérance à 1 300 ppm dans les locaux où il est interdit de fumer, sans fondement sanitaire explicite de ces deux valeurs.

Le Code de l'environnement

La loi Grenelle 2 a rendu obligatoire la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans certains établissements recevant un public sensible (articles L. 221-8 et R. 221-30 et suivants du Code de l'environnement). Sont concernés notamment les bâtiments accueillant des enfants mineurs : crèches et haltes-garderies, écoles maternelles et élémentaires, collèges et lycées.

Le dispositif réglementaire encadrant la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans ces établissements comporte : (1) une évaluation des moyens d'aération qui peut être effectuée par les services techniques de l'établissement et au choix (2) une autoévaluation de la qualité de l'air intérieur à l'aide d'un guide pratique ou une campagne de mesures de polluants (formaldéhyde, benzène, CO₂ pour évaluer le confinement des locaux, et éventuellement perchloréthylène pour les établissements contigus à un pressing) par un organisme accrédité.

Le Plan national santé environnement 4 (PNSE4)

Le PNSE4 (action 14 : *Améliorer la qualité de l'air intérieur au-delà des actions à la source sur les produits ménagers et les biocides*) préconise un nouveau dispositif de surveillance des établissements accueillant des populations sensibles, afin de permettre une amélioration continue de la qualité de l'air intérieur et faciliter son appropriation par les acteurs concernés. Il s'appuiera sur : (1) l'évaluation annuelle et simple des moyens d'aération, par les gestionnaires de bâtiment, accompagnée de conseils d'entretiens, (2) la réalisation d'un autodiagnostic régulier de la qualité de l'air intérieur à répéter au cours du temps, et (3) de mesures des polluants réglementaires (formaldéhyde, benzène, CO₂, perchloréthylène pour les établissements contigus à un pressing) obligatoires réalisées à certains « moments clés de la vie » des bâtiments par un organisme accrédité (construction et aménagements ou rénovations majeurs, travaux de modification de la structure du bâtiment). Il pourrait être ajouté des modifications d'usages ou d'activités sur un bâtiment en exploitation.

Le PNSE4 préconise également d'intégrer, lors du diagnostic de performance énergétique d'un bien en vente ou en location, une information sur les conditions d'aération et de ventilation. Il propose de rendre obligatoire, pour le maître d'ouvrage de bâtiments neufs, la vérification des installations de ventilation, selon des vérifications visuelles et des mesures (débits ou pressions d'air), opérées à la réception du bâtiment (protocole « Promevent »), dans le cadre d'un autocontrôle ou par une tierce partie.

Les protocoles proposés par l'Alliance HQE-GBC

L'Alliance HQE-GBC met à disposition plusieurs documents pour aider les acteurs à évaluer la qualité de l'air intérieur des bâtiments neufs ou rénovés, à réception ou en exploitation. La qualité de l'air intérieur à réception est déterminée par la mesure de sept polluants ayant une valeur de référence sanitaire, au moment du transfert de propriété au maître d'ouvrage et avant que les occupants n'intègrent le bâtiment. Dans le contexte d'une surveillance régulière des bâtiments durant leur phase de vie, six paramètres sont mesurés et comparés à des valeurs de référence permettant de détecter d'éventuels dysfonctionnements techniques du bâtiment en exploitation. Une note de cadrage sur la place des capteurs de mesure en continu lors de la réception ou l'exploitation d'un bâtiment vient compléter cette documentation.

La vérification des systèmes de ventilation dans l'habitat neuf

Pour répondre aux très nombreuses non-conformités d'installation observées dans les logements neufs, la très récente réglementation RE2020 a introduit, depuis le 1^{er} janvier 2022, une obligation de vérification des installations de ventilation de type VMC par extraction et double flux pour les bâtiments neufs d'habitation (maisons individuelles et logements collectifs). Les exigences de base restent cependant celles de l'arrêté du 24 mars 1982 modifié, déjà cité plus haut.

La maintenance des installations de ventilation

Le Règlement sanitaire départemental type donne des prescriptions relatives aux installations de ventilation et à leur fonctionnement (article 65) :

- l'encrassement des filtres doit pouvoir être contrôlé en permanence ; les filtres doivent être remplacés ou nettoyés en temps utile ;

- tous les dispositifs de traitement, autres que ceux destinés à la filtration, au chauffage, au refroidissement, à l'humidification, à la déshumidification, doivent faire l'objet d'un examen par l'autorité compétente ;
- le circuit d'aménée d'air doit être nettoyé avant la mise en service surtout s'il peut y avoir présence de gravats et d'humidité. Il est ensuite maintenu en bon état de propreté.

Le Code du travail demande un contrôle périodique des installations à l'initiative de l'employeur. Au moins une fois par an, les opérations suivantes doivent être effectuées par un organisme de contrôle agréé et leurs résultats portés sur le dossier de maintenance :

- contrôle du débit global minimal d'air neuf de l'installation ;
- examen de l'état des éléments de l'installation et plus particulièrement de la présence et de la conformité des filtres de rechange par rapport à la fourniture initiale ;
- examen de l'état des systèmes de traitement de l'air ;
- contrôle des pressions statiques ou des vitesses d'air aux points caractéristiques des installations.

La ventilation et le risque infectieux aéroporté

La norme NF EN 16798-1 (2019) sur la performance énergétique et la ventilation des bâtiments décrit le mode d'établissement des paramètres d'entrée relatifs à l'ambiance intérieure (ambiance thermique, qualité de l'air intérieur, ventilation, éclairage et acoustique) pour la conception des systèmes du bâtiment et les calculs de la performance énergétique. Cette norme utilise le concept de « valeur guide » de substances sensibles pour définir le débit de ventilation à retenir pour le dimensionnement d'une installation de ventilation.

Les travaux de recherche sur la crise sanitaire ont mis en évidence la relation étroite entre taux de renouvellement de l'air dans un local et risque infectieux aéroporté. Certaines instances internationales, comme REHVA (Fédération européenne des associations de chauffage, ventilation et conditionnement d'air), préconiseraient le surdimensionnement des installations de ventilation afin d'accroître, en cas de nécessité, les débits de ventilation pour réduire le risque infectieux aéroporté.

Pour en savoir plus

- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Caractérisation des transferts de pollution de l'air extérieur vers l'intérieur des bâtiments. ANSES, mai 2019. <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lances-relatif-%C3%A0-une-caract%C3%A9risation-des-transferts-de-pollution-de-lair>
- Mundt E, Mathisen HM, Nielsen PV, Moser M. Ventilation Effectiveness. REHVA Guidebook n° 2, 2019.
- Wargorcki P, Seppanen O, Anderson J, *et al.* Indoor Climate and Productivity in Offices. REHVA Guidebook n° 6.
- Brelh N. Ventilation rates and IAQ in national regulations. REHVA Journal, 2012.
- WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants, WHO 2010.
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI). ANSES, 2021. <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

- Ministère de la santé et des solidarités. Surveillance de la qualité de l'air intérieur dans les établissements recevant du public. <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/batiments/article/surveillance-de-la-qualite-de-l-air-interieur-dans-les-etablissements-recevant>
- Kunkel S, Kontonasiou E, Arcipowska A, Mariottini F, Atanasiu B. Indoor air quality, thermal comfort and daylight. Analysis of residential buildings regulations in eight EU member states. BPIE, 2015.
- Carrer P, de Oliveira Fernandes E, Santos H, Hänninen O, Kephelopoulos S, Wargocki P. On the Development of Health-Based Ventilation Guidelines: Principles and Framework. *Int J Environ Res Public Health* 2018 ; 15 : 1360.

DOMISCORE : UNE GRILLE MULTICRITÈRES POUR MESURER L'IMPACT DE L'HABITAT SUR LA SANTÉ

Fabien Squinazi

Médecin biologiste,
membre du Haut Conseil
de la santé publique,
Paris
fabien.squinazi@gmail.com

L'habitat est au cœur des enjeux de santé publique, au carrefour d'enjeux environnementaux, sanitaires et énergétiques. La santé dans l'habitat est déterminée par de très nombreux facteurs. Sur saisine du Directeur général de la santé, le Haut Conseil de la santé publique a élaboré un outil diagnostique pour mieux caractériser les facteurs sanitaires et définir un score santé de l'habitat. Outil de repérage simple et accessible, le Domiscore est mis à disposition d'un large spectre de professionnels, experts ou non de l'habitat, et s'inscrit dans le champ des règles sanitaires d'hygiène et de salubrité des locaux d'habitation.

Le Domiscore a été élaboré par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) dans le cadre de la préparation d'un décret portant sur les règles sanitaires d'hygiène et de salubrité des locaux d'habitation, qui crée, dans la partie réglementaire du Code de la santé publique, une section codifiant et actualisant les dispositions de certains articles du titre II de la circulaire du 9 août 1978 relative au Règlement sanitaire départemental type. Au préalable, le HCSP a publié, le 31 janvier 2019, un rapport sur les facteurs contribuant à un habitat favorable à la santé, un état des lieux des connaissances associé à des recommandations pour asseoir des politiques publiques pour un habitat sain.

Les objectifs définis pour la construction du Domiscore étaient d'obtenir un outil visant à caractériser un habitat selon son impact plus ou moins favorable sur la santé et pouvant être mis en œuvre par une variété de professionnels, experts ou non de l'habitat. Il s'agissait d'élaborer un outil multifactoriel avec une grille multicritères, à caractère universel et utilisable dans tous types d'habitat, visant une qualification globale de l'habitat, simple à utiliser, à comprendre et de lecture aisée. Le Domiscore avait aussi pour ambition d'être un outil de promotion de la santé afin d'adapter et d'améliorer l'habitat.

Le Domiscore ne prend toutefois pas en compte le comportement et le profil des occupants. En effet, l'occupation évoluant dans le temps, l'amélioration des comportements relève plus de la médiation, de la négociation et de l'accompagnement psychosocial que de la cotation. Par ailleurs, la qualification de l'habitat est volontairement sommaire, avec un classement simple face à une multiplicité de facteurs et de problématiques complexes. La construction du Domiscore a tenté de trouver un équilibre entre exhaustivité et nombre raisonnable de variables à remplir.

La construction de la grille Domiscore

Le groupe de travail « Habitat favorable à la santé » du HCSP a sélectionné 46 variables couvrant les différents effets potentiels d'un habitat sur la santé des occupants. Les objectifs étaient de limiter le nombre de variables, de les mesurer de manière pratique et sans instrument de mesure et qu'elles soient le moins dépendantes possible de la subjectivité de l'évaluateur.

Les 46 variables ont été classées en 16 thématiques :

- *protection physique* : (1) solidité du bâtiment (extérieur du logement, structure), (2) solidité des éléments propres au logement, (3) sécurité des éléments du logement, (4) protection risque naturel (inondation ou mouvement de terrain), (5) protection risque technologique, (6) protection incendie ;
- *électricité* : (7) présence de l'installation électrique, (8) état de l'installation électrique ;
- *eaux* : (9) système d'évacuation des eaux usées, (10) accès à l'eau potable, (11) accès à l'eau chaude ;
- *installations sanitaires* : (12) toilettes, (13) salle d'eau ou de bain ;
- *conditions thermiques* : (14) maîtrise du froid, (15) maîtrise de la chaleur, (16) isolation thermique (étiquette énergie) ;
- *plomb et dimension des pièces* : (17) état des surfaces : risque plomb (CREP), (18) dimension des pièces ;
- *déchets* : (19) stockage et collecte des déchets ;
- *air intérieur* : (20) aération, (21) ventilation, (22) moisissures et humidité, (23) diagnostic radon, (24) diagnostic amiante, (25) monoxyde de carbone ;
- *exposition aux nuisances environnementales dans l'air et le sol* : (26) pollution atmosphérique, (27) pesticides, (28) pollution des sols ;
- *bruit* : (29) nuisances sonores intérieures, (30) nuisances sonores extérieures ;
- *éclairage* : (31) nuisances lumineuses extérieures, (32) éclairage naturel des pièces, (33) éclairage artificiel des pièces, (34) éclairage de l'accès au logement de nuit ;
- *nuisibles* : (35) présence d'animaux nuisibles : cafards, punaises de lit, rongeurs, termites, moustiques, insectes, etc. ;
- *accessibilité et circulation* : (36) accessibilité au logement depuis l'extérieur, (37) circulation intérieure du logement + état des surfaces, (38) accessibilité à l'intérieur du logement, (39) accès aux services de base (école, poste, médecin, pharmacie, etc.) ;
- *alimentation* : (40) accès à une alimentation diversifiée à proximité (ex. : points d'accès aux fruits et légumes) ;
- *vue extérieure* : (41) vue sur l'extérieur ;
- *environnement favorable à l'activité physique et au réseau social* : (42) espaces verts, (43) espaces récréatifs ou sportifs, espaces partagés (lieux de sociabilité), (44) activités culturelles et animations, (45) voies cyclables, (46) voies piétonnes accessibles.

La notation des variables de la grille Domiscore

L'évaluateur dispose de quatre sources d'information pour remplir la grille lors de la visite de l'habitat : le recours à des diagnostics réglementaires (amiante, plomb, isolation thermique, installation électrique), le recours à des données en accès libre (georisques.gouv.fr, irsn.fr, atmo-france.fr), les observations *in situ* de l'habitat et de son environnement proche, les échanges avec l'occupant (nuisances sonores, lumineuses, accès aux services de base).

Chaque variable est notée selon quatre niveaux : (0) vert (effet favorable à la santé), (1) jaune, (2) orange, (3) rouge (effet défavorable à la santé). Une case est cochée en l'absence d'information (figures 1 et 2). Pour certaines variables tenant à la sécurité et/ou la salubrité de l'habitat, l'évaluateur devra faire un signalement aux autorités compétentes.

Figure 1. Exemple de notation d'une variable avec diagnostic réglementaire.

24. Amiante Si pas de diagnostic ou diagnostic inconnu ne pas remplir et cocher ici <input type="checkbox"/>	○	○	○	○
	Absence d'amiante dans le logement (et les parties communes le cas échéant)	Absence d'amiante dans le logement, mais présence dans les parties communes avec obligation d'évaluation périodique	Présence d'amiante dans le logement et obligation d'évaluation périodique	Présence d'amiante dans le logement et obligation ou recommandation de retrait

Figure 2. Exemple de notation d'une variable selon les observations *in situ*.

Déchets				
	0 (le plus favorable)	1	2	3 (le plus défavorable)
19. Stockage et collecte des déchets	○	○	○	○
	Présence d'un espace de stockage des déchets* et collecte régulière *local poubelle pour le collectif ou stockage séparé des pièces de vie pour l'individuel (garage ou extérieur)	Présence d'un espace de stockage des déchets, mais entretien dégradé ou collecte limitée (en fonction de la fréquence fixée par la zone)	Présence d'un espace de stockage des déchets, mais entretien dégradé et collecte limitée (en fonction de la fréquence fixée par la zone)	Absence d'espace de stockage des déchets ou absence de collecte

Score de la thématique :

Le score santé d'un habitat

Première étape : un profil santé obtenu par notation des thématiques

L'évaluation donnée à chaque thématique est conditionnée par la plus mauvaise note obtenue par au moins une variable de la thématique : (0) vert, (1) jaune, (2) orange, (3) rouge. On obtient ainsi un « profil coloré » de l'habitat mettant en exergue les thématiques problématiques.

Deuxième étape : une note globale de l'habitat

Cette note a pour but de caractériser de manière synthétique et plus globale le profil de l'habitat. Elle est calculée en additionnant les notes obtenues en multipliant le nombre de thématiques par

la note de la thématique. Exemple : 2 thématiques « verte » (2 x 0) + 4 thématiques « jaune » (4 x 1) + 7 thématiques « orange » (7 x 2) + 3 thématiques « rouge » (3 x 3) = 27.

Il est ainsi proposé, selon la note globale obtenue, quatre plages de cotation du Domiscore :

- verte (0-7) : habitat favorable à la santé et au bien-être ;
- jaune (8-15) : habitat avec certains éléments favorables ;
- orange (16-23) : habitat avec plusieurs éléments défavorables ;
- rouge (24-48) : habitat défavorable à la santé.

L'utilisation du Domiscore

Le Domiscore est destiné à une large gamme d'évaluateurs habitués à visiter des logements, comme les agents municipaux, les travailleurs sociaux et médicosociaux, les conseillers en environnement intérieur, tout intervenant en matière de logement. Il est proposé une formation au remplissage de la grille multicritères grâce à divers documents publiés par le HCSP (supports écrits et visuels, guide d'aide au remplissage, sources et informations à mobiliser). La durée moyenne d'exécution sur place a été chiffrée à environ 1 h 30 lors de la phase de test de la grille.

Plusieurs scénarios d'utilisation du Domiscore pourraient être envisagés :

- un outil de repérage de situations préoccupantes : habitats les plus dégradés, vulnérabilités des occupants constatées par l'évaluateur, signalées par des tiers ou déclarées par les occupants (une pénalité est ajoutée à la notation de la variable en fonction des facteurs de vulnérabilité des occupants) ;
- un outil d'interpellation des organismes et autorités compétents sur la base d'informations validées et partagées ;
- un outil d'aide à une politique de l'habitat et de gestion d'un parc : description de l'état du parc immobilier sur un territoire, caractérisation du profil du portefeuille de logements sociaux ou privés.

Conclusion

Le Domiscore est un outil innovant et complémentaire des autres outils existants. Il prend en compte la dimension santé de l'habitat et de son environnement proche ainsi que la vulnérabilité des occupants. Outil adaptable, non obligatoire, promouvant la qualité de l'habitat, il permet un accès à une information valide et harmonisée. Sa grille fonctionnelle et optimisée pour une approche globale des facteurs contribuant à un habitat favorable à la santé est utilisable par des évaluateurs aux profils variés.

Pour en savoir plus

- Facteurs contribuant à un habitat favorable à la santé - État des lieux des connaissances et recommandations pour asseoir des politiques publiques pour un habitat sain. HCSP, 31 janvier 2019. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20190131_facteconrunhabithfavor-lasant.pdf
- Site de la grille Domiscore : <https://www.hcsp.fr/domiscore.cgi/debut>
- Le Domiscore, caractérisation d'un habitat selon son impact sur la santé. HCSP, 2020. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=772>

IMPACT DES NOUVELLES LIGNES DIRECTRICES OMS POUR LA QUALITÉ DE L'AIR

Elsa Real,
Blandine Raux,
Alicia Gressent,
Laure Malherbe,
Augustin Colette

Ineris, Verneuil-en-Halatte,
France

elsa.real@ineris.fr
blandine.raux@ineris.fr
alicia.gressent@ineris.fr
laure.malherbe@ineris.fr
augustin.colette@ineris.fr

Le 22 septembre 2021, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiait de nouvelles recommandations sur les seuils de concentration des polluants de l'air à respecter pour préserver la santé des populations. Sur la base des cartographies nationales de référence de la pollution de fond développées par l'Ineris, la part de la population française exposée à ces nouveaux seuils a été estimée pour deux années différentes et comparée aux anciens seuils OMS (2005), ainsi qu'aux niveaux réglementaires européens actuellement en vigueur.

Le 22 septembre 2021, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis à jour ses recommandations sur les seuils de concentration des polluants de l'air à respecter pour préserver la santé des populations [1]. Établies sur la base des dernières données scientifiques disponibles relatives aux effets des polluants atmosphériques sur la santé, elles fixent des valeurs seuils pour les six principaux polluants atmosphériques (le dioxyde d'azote [NO₂], les particules [PM₁₀, PM_{2,5}], l'ozone [O₃], le dioxyde de soufre [SO₂] et le monoxyde de carbone [CO]) qu'il est recommandé de ne pas dépasser pour limiter l'exposition des populations au niveau mondial et protéger leur santé. Elles établissent également des cibles intermédiaires pour permettre une transition graduelle vers ces valeurs seuils.

Les nouvelles lignes directrices de l'OMS constituent une mise à jour des valeurs qui avaient précédemment été établies en 2005. Élaborées par une équipe d'experts internationaux, ces valeurs guides n'ont pas de caractère réglementaire mais fournissent des recommandations de référence à l'adresse des responsables politiques qui doivent opérer des choix en matière de gestion de la qualité de l'air, pouvant ainsi servir de support aux futures normes et réglementations.

L'OMS explique que depuis la dernière édition de ses lignes directrices mondiales en 2005, « la quantité de données factuelles montrant que la pollution atmosphérique a une incidence sur différents aspects de la santé a sensiblement augmenté ». En conséquence, les seuils de référence de concen-

tration des principaux polluants atmosphériques ont été révisés, en particulier pour quatre polluants critiques en Europe et en France : le dioxyde d'azote (NO₂), les particules (PM₁₀, PM_{2,5}), et l'ozone (O₃).

Les valeurs guides OMS recommandées incluent des indicateurs en moyenne annuelle, c'est-à-dire des valeurs seuils pour les concentrations moyennes calculées sur une année complète, qui sont récapitulées dans le *tableau 1*. Ces valeurs sont comparées avec les valeurs seuils réglementaires européennes qui doivent être respectées dans chaque pays européen.

Tableau 1. Comparaisons des seuils réglementaires européens (valeurs limites sur les moyennes annuelles de particules et NO₂ et valeur cible sur l'ozone) avec les lignes directrices de l'OMS.

	Indicateur	Directive européenne de la qualité de l'air (2008/50/CE)	Ligne directrice de l'OMS 2005	Ligne directrice de l'OMS 2021
PM _{2,5}	Moyenne annuelle	25 µg/m ³	10 µg/m ³	5 µg/m ³
PM ₁₀	Moyenne annuelle	40 µg/m ³	20 µg/m ³	15 µg/m ³
NO ₂	Moyenne annuelle	40 µg/m ³	40 µg/m ³	10 µg/m ³
Ozone	Maximum journalier de la moyenne glissante sur 8 heures	120 µg/m ³ (max. : 25 jours/an)	100 µg/m ³ (max. : 3-4 jours/an)	100 µg/m ³ (max. : 3-4 jours/an)

Ainsi, la valeur annuelle moyenne recommandée par l'OMS pour les particules fines PM_{2,5} passe de 10 à 5 µg/m³, soit une diminution de moitié de l'objectif santé. Les cibles intermédiaires nouvellement introduites pour les PM_{2,5} sont, elles, de 35, 25, 15 et 10 µg/m³. La valeur limite réglementaire européenne en moyenne annuelle est actuellement bien supérieure à la valeur guide OMS, avec un seuil à respecter de 25 µg/m³ pour les PM_{2,5}.

La nouvelle valeur de la moyenne annuelle recommandée par l'OMS pour les PM₁₀ est de 15 µg/m³, contre 20 précédemment, avec des cibles intermédiaires de 70, 50, 30 et 20 µg/m³. La valeur limite réglementaire européenne à respecter est quant à elle fixée à 40 µg/m³.

Pour le NO₂, la réduction est encore plus drastique : la nouvelle valeur guide OMS se trouve à 10 µg/m³ en moyenne annuelle, contre 40 µg/m³ précédemment, avec des cibles intermédiaires de 40, 30 et 20 µg/m³. Quant à la valeur limite réglementaire européenne à respecter, elle est à nouveau supérieure aux valeurs guides OMS, avec une moyenne annuelle de 40 µg/m³.

Quant à l'ozone, la valeur guide OMS en valeur maximale journalière sur 8 heures a été maintenue à 100 µg/m³ avec deux cibles intermédiaires de 160 et 120 µg/m³, à ne pas dépasser plus de 3-4 jours par an (99^e percentile). Au niveau européen, la réglementation impose actuellement de ne pas dépasser plus de 25 jours dans l'année la valeur de 120 µg/m³ en maximum journalier de la moyenne glissante sur 8 heures. Cependant, contrairement aux valeurs réglementaires européennes pour les PM₁₀, PM_{2,5} et NO₂, il ne s'agit pas de valeurs limites mais d'objectifs cibles, ayant un caractère moins contraignant pour les États membres.

Ces nouvelles valeurs guides OMS ont un impact non négligeable sur la population concernée par des niveaux de concentrations de pollution supérieurs aux recommandations. Pour cet article, cet impact a été estimé à partir de la cartothèque mise à disposition par l'Ineris, regroupant les cartes des concentrations et des indicateurs réglementaires sur la France depuis les années 2000 et permettant de mettre en lumière leurs évolutions sur plus de 20 ans [2]. Ces cartographies sont issues de

données d'observations (sites de mesures fixes répartis sur le territoire et gérés par les associations agréées de surveillance de la qualité de l'air) et de modélisation de la qualité de l'air à l'aide du modèle CHIMERE (codéveloppé par l'Ineris et le CNRS). Avec une résolution de 4 km, raffinée à 2 km pour les années postérieures à 2018, ces cartographies représentent finement les niveaux « de fond » mais ne permettent pas une représentation précise des niveaux de pollution à proximité de sources locales spécifiques d'émissions (zones de trafic routier dense, zones industrielles). Un croisement avec des données de population à l'échelle des bâtiments produite par le LCSQA à partir des données foncières MAJIC [3], permet d'estimer la population exposée à des dépassements de seuils pour cette pollution de fond. Plus de détails sur la méthodologie et sur l'exposition aux valeurs réglementaires européennes (valeurs limites ou valeur cible) sont disponibles sur le site de l'Ineris [2], ainsi que dans l'article de Real *et al.*, 2021 [4].

Il devient dès lors possible de dupliquer ces calculs d'exposition à la pollution de fond en utilisant les valeurs guides OMS proposées en 2005 ou révisées en 2021. Cet exercice a été fait pour l'année 2010 et l'année 2019 (voir *Tableau 2*), mais les résultats sont ici détaillés pour l'année 2019 uniquement.

Il est à noter que pour les particules et le NO₂, les seuils réglementaires européens en moyenne annuelle sont respectés pour l'ensemble de la population (hors zone de proximité), et seules les valeurs cibles d'ozone sont dépassées¹. Les valeurs limites PM₁₀ et NO₂ basées sur le nombre de dépassements journaliers (PM₁₀) ou horaires (NO₂) n'ont pas été étudiées ici.

En 2019, 28 % de la population était exposée à une moyenne annuelle de PM_{2,5} supérieure à 10 µg/m³, valeur guide OMS proposée en 2005. Avec les nouvelles valeurs guides proposées en 2021, c'est la totalité de la population qui aurait été exposée en 2019 à une moyenne annuelle de PM_{2,5} supérieure à 5 µg/m³.

Pour les PM₁₀, la proportion de français concernés par un dépassement de la valeur guide annuelle de 20 µg/m³ (OMS 2005) était de 4 % contre 66 % pour la nouvelle valeur guide de 15 µg/m³. Quant au NO₂, l'ancienne valeur guide de l'OMS de 40 µg/m³ (équivalent à la valeur limite réglementaire européenne) n'était jamais atteinte, alors qu'avec un seuil à 10 µg/m³, c'est 78 % de la population qui est exposée à des concentrations supérieures à la nouvelle valeur guide OMS 2021.

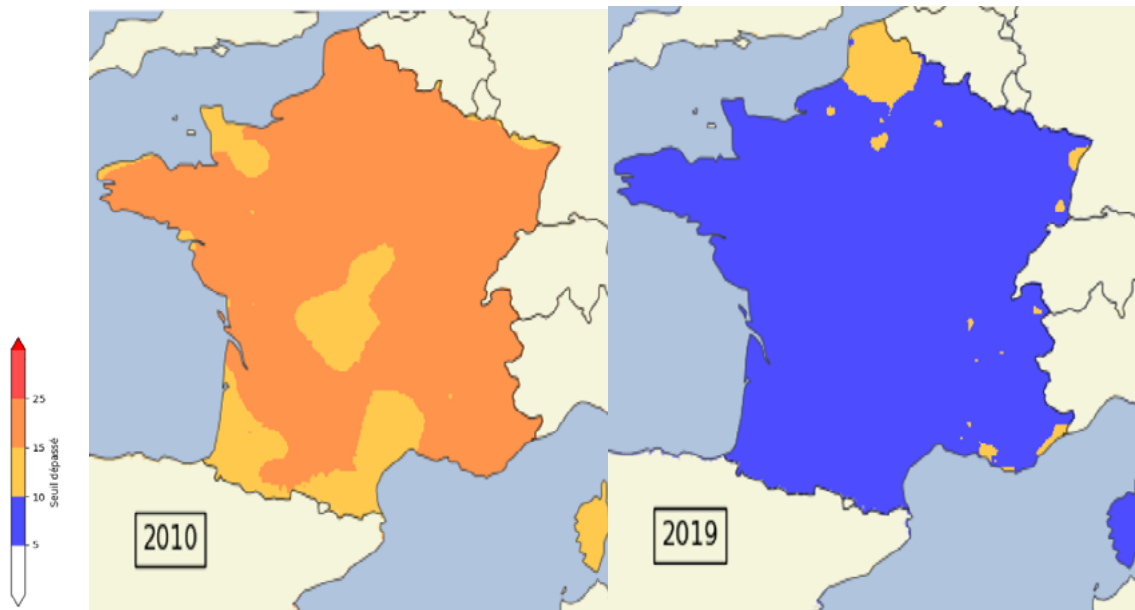
Les résultats relatifs aux maxima journaliers d'ozone montrent que l'ensemble de la population sur le territoire français est concerné par un dépassement de la valeur guide OMS, soit 100 µg/m³ plus de 3-4 jours par an, tandis que 17 % seulement de la population est exposée à un dépassement du seuil réglementaire européen (valeur cible pour l'ozone), soit 120 µg/m³ plus de 25 jours par an.

Cette évolution des recommandations est révélatrice de l'amélioration des connaissances sur les effets néfastes des polluants sur la santé et souligne l'importance de la lutte contre la pollution atmosphérique, mais ne signifie pas que la qualité de l'air se dégrade. Au contraire, l'étude rétrospective de l'exposition des populations à la pollution de l'air depuis une vingtaine d'années [2], permet de mettre en évidence une tendance à la baisse pour les concentrations annuelles des particules (PM₁₀ et PM_{2,5}) et du NO₂. Par exemple, en 2010, 100 % de la population était exposée à des concentrations dépassant les nouveaux seuils OMS en moyenne annuelle pour le NO₂ et les PM₁₀, alors qu'en 2019 c'est respectivement 78 et 66 % de la population qui est concernée.

1 La valeur limite annuelle basée sur la moyenne journalière de PM₁₀ (50 µg.m⁻³) à ne pas dépasser plus de 35 fois n'a pas été étudiée ici.

La *figure 1* illustre ainsi l'évolution des concentrations moyennes annuelles de $PM_{2.5}$ entre 2010 et 2019 vis-à-vis du seuil réglementaire européen et des nouveaux et anciens seuils OMS (avec seuils intermédiaires). Constatons que les efforts réalisés au niveau national ont permis une réduction des concentrations annuelles de $PM_{2.5}$ sur l'ensemble du territoire, ce qui est encourageant.

Figure 1. Concentrations moyennes annuelles de $PM_{2.5}$ en dépassement du seuil réglementaire européen ou des recommandations et valeurs intermédiaires proposées par l'OMS en 2021.



A contrario, les tendances d'ozone sont plutôt à la hausse. En 2010, 89 % de la population était exposée plus de 3-4 jours par an à des concentrations d'ozone supérieures à $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne maximale journalière. C'est 11 % de moins qu'en 2019 où, comme indiqué plus tôt, l'ensemble du territoire était concerné. Il est difficile de comparer directement les concentrations d'ozone de plusieurs années, du fait de la forte variabilité annuelle liée aux changements de conditions météorologiques (en particulier l'ensoleillement), mais sur ces 20 dernières années, la tendance montre que les concentrations moyennes d'ozone augmentent alors que l'amplitude des pics diminue [2]. Ces tendances sont généralement attribuées à deux phénomènes distincts :

- une diminution des concentrations de précurseurs de l'ozone (NO_x et composés organiques volatils) expliquant une baisse des pics ;
- une augmentation des niveaux d'ozone en moyenne liée au transport intercontinental de la pollution et aux concentrations qui tendent à augmenter dans les grandes villes, du fait de la baisse du phénomène de titration (consommation d'ozone lorsque les concentrations de NO_x sont très importantes).

Un facteur climatique est aussi à craindre pour les décennies à venir, avec une augmentation des vagues de chaleur qui favorisera la formation d'ozone, mais il est encore difficile dans les tendances récentes de conclure quant à l'importance de ce facteur.

Le *tableau 2* reprend les résultats de population exposée à des dépassements des seuils pour les quatre polluants ($PM_{2.5}$, PM_{10} , NO_2 et ozone), pour les années 2010 et 2019.

Tableau 2. Pourcentage de la population (France métropolitaine) concernée par un dépassement des valeurs seuils de concentrations en moyenne annuelle en 2010 et en 2019.

	Seuil réglementaire européen	Recommandation OMS 2005	Recommandation OMS 2021
PM_{2,5}	25 µg/m ³	10 µg/m ³	5 µg/m ³
2010	0	100	100
2019	0	28,2	100
PM₁₀	40 µg/m ³	20 µg/m ³	15 µg/m ³
2010	0	95	100
2019	0	4,1	65,8
NO₂	40 µg/m ³	40 µg/m ³	10 µg/m ³
2010	0	0	100
2019	0	0	78
Ozone	120 µg/m ³ *	-	100 µg/m ³ *
2010	20	-	88,7
2019	17	-	100

* Maximum journalier de la moyenne glissante sur 8 heures.

La disponibilité de cartes de référence sur la qualité de l'air constitue une étape indispensable pour conduire ce type d'analyse. En reposant sur des méthodes numériques à l'état de l'art permettant une fusion entre données d'observation collectées par les AASQA et modélisation chimie-transport, il est possible de mettre à disposition du public, des chercheurs et des autorités, des cartes d'exposition à la pollution de fond. Grâce à cette information sur la variabilité spatiale et temporelle de la pollution de l'air, mise en perspective des dernières connaissances scientifiques sur les lignes directrices à ne pas dépasser d'un point de vue sanitaire, il devient possible de mieux connaître l'exposition des populations.

Références

- [1] Organisation Mondiale de la Santé. Pollution de l'air ambiant (extérieur). [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
- [2] La qualité de l'air en France métropolitaine cartographiée de 2000 à aujourd'hui par l'Ineris. <https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/risques-chroniques/mesure-prevision-qualite-air/qualite-air-france-metropolitaine>
- [3] Letinois, L. Méthodologie de répartition spatiale de la population. LCSQA, 2014. <https://www.lcsqa.org/fr/rapport/2014/ineris/methodologie-repartition-spatiale-population>
- [4] Real E, Couvidat F, Ung A, Malherbe L, Raux B, Colette A. Historical reconstruction of background air pollution over France for 2000-2015. *Earth Syst Sci Data Discuss*, 2021. <https://doi.org/10.5194/essd-2021-182>.

PARTICULES ET ATHÉROSCLÉROSE : UN EFFET SUR LA FONCTIONNALITÉ DES LIPOPROTÉINES À HAUTE DENSITÉ ?

Analyse rédigée par Olivier Joubert - Volume 20, numéro 1, Janvier-Février 2021

La pollution de l'air ambiant est un problème majeur de santé publique et est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Plusieurs études confirment le lien entre l'exposition aux particules (PM) et la progression des maladies cardiovasculaires. Les auteurs suggèrent un effet des PM sur les lipoprotéines de haute densité par voie oxydative.

Les particules (PM) sont un mélange de particules et de gouttelettes liquides en suspension dans l'air, liées à de nombreuses substances inorganiques. Elles sont classées, selon leur diamètre aérodynamique équivalent, en PM_{10-2,5} (10 µm, > 2,5 µm), PM_{2,5-0,1} (2,5 µm, > 0,1 µm), et PM ultrafines (< 0,1 µm).

L'exposition aux PM est liée à plusieurs processus pathologiques, notamment les maladies cardiovasculaires (MCV), y compris l'athérosclérose et les dysfonctionnements vasomoteurs, à une augmentation de la formation de caillots sanguins et à des altérations du rythme cardiaque.

La théorie dominante concernant le mécanisme biologique entre les PM et les MCV serait une activation de l'inflammation et du stress oxydant. Des études humaines montrent une corrélation entre l'exposition aux PM et l'augmentation du stress oxydant, basée sur la détection de biomarqueurs, sur des altérations oxydatives des protéines, des lipides et de l'ADN, dans l'urine ou le sang. La présence d'oxydants dans le système vasculaire peut impliquer une modification oxydative des lipoprotéines plasmatiques, acteurs clés de l'athérogenèse. Il a été démontré que les PM ambiantes présentent des effets pro-inflammatoires dans les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules épithéliales, par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et le stress oxydant.

L'objectif du travail était de déterminer l'association entre la fonctionnalité des PM et des lipoprotéines de haute densité (HDL) en reprenant les résultats d'études épidémiologiques et expérimentales. Une recherche a ainsi été effectuée dans PubMed, avant le 3 avril 2020, en utilisant les termes de recherche suivants : ("Lipoproteins, HDL"[Mesh] OR "Cholesterol, HDL"[Mesh]) AND ("Particulate Matter"[Mesh] OR "Air Pollution"[Mesh] OR "Air Pollutants"[Mesh] OR "Inhalation Exposure"[Mesh]).

Les résultats *in vitro* suggèrent que les PM fines et ultrafines peuvent altérer les propriétés fonctionnelles des HDL par voie oxydative. Les études épidémiologiques et cliniques, combinées avec les études expérimentales sur les animaux et *in vitro*, soutiennent la notion que les PM fines et ultrafines peuvent favoriser le dysfonctionnement des HDL par des voies d'oxydation. Ces études suggèrent un lien de causalité entre la pollution de l'air induite par les PM, le dysfonctionnement des HDL et l'athérosclérose. Cependant, les mécanismes biologiques sous-jacents restent à déterminer. La théorie suggère que les PM favorisent l'athérosclérose en raison de ses effets oxydatifs et inflammatoires systémiques. Un milieu pro-inflammatoire pourrait affecter les lipoprotéines plasmatiques et ainsi augmenter l'effet athérogène des LDL, tout en réduisant l'effet athéroprotecteur des HDL. Les auteurs établissent aussi un lien

entre les PM et l'athérosclérose, en particulier celles qui contiennent une grande quantité de molécules organiques. Les PM pourraient réagir directement ou indirectement avec

les protéines et les composants lipidiques des HDL, entraînant un phénotype dysfonctionnel sans caractéristiques athéroprotectrices.

COMMENTAIRE

Des études récentes ont remis en question l'idée bien établie selon laquelle des niveaux plus élevés de HDL sont toujours bénéfiques et des niveaux plus faibles sont préjudiciables. Il est devenu évident que les propriétés fonctionnelles des HDL sont plus importantes que les niveaux en eux-mêmes. Comme le montre cette étude, les PM fines et ultrafines peuvent favoriser le dysfonctionnement des HDL par voie oxydative. En affectant les composants protéiques et lipidiques de la HDL, ses caractéristiques peuvent être altérées. On peut citer des protéines, telles la sérum amyloïde A ou la céruloplasmine, qui se lient aux HDL durant la phase aiguë de réponse, limitant ainsi leurs capacités d'efflux du cholestérol et leurs propriétés antioxydantes. Les données sur l'exposition aux PM et la fonction des HDL sont très limitées. Il est nécessaire de mettre en place des études expérimentales pour identifier les relations de cause à effet, les mécanismes, et l'effet de différentes

durées d'exposition. Les études ont été réalisées jusqu'à présent seulement sur des personnes en bonne santé. Il serait donc intéressant d'identifier les marqueurs génétiques des groupes sensibles ou d'autres groupes ayant un risque accru de MCV liées aux PM, comme les personnes âgées, les individus avec un syndrome métabolique et les diabétiques. Une évaluation chez les personnes fortement exposées en raison de conditions de travail (par exemple, conducteurs de camion ou soudeurs), ainsi que l'étude de l'effet de mesures préventives, comme les traitements médicamenteux (statines) ou les mesures nutritionnelles, pourraient donner des informations supplémentaires. De telles études pourraient permettre d'obtenir une meilleure compréhension de la pathogénie induite par les PM et conduire à l'identification de nouveaux biomarqueurs d'effet des PM, ainsi que de potentielles cibles thérapeutiques.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Holme SAN, Sigsgaard T, Holme JA, Holst GJ. Effects of particulate matter on atherosclerosis: a link via high-density lipoprotein (HDL) functionality? *Part Fibre Toxicol* 2020 ; 17(1) : 36. Doi : 10.1186/s12989-020-00367-x

DOI : 10.1684/ers.2020.1512

PARTICULES EN SUSPENSION DANS L'AIR : UNE ESTIMATION DU FARDEAU SANITAIRE DEUX FOIS PLUS IMPORTANTE QUE LES PRÉCÉDENTES POUR LES PM_{2,5} ISSUES DE LA COMBUSTION DES ÉNERGIES FOSSILES

Analyse rédigée par Gaëlle Guillosoy et Yelva Rouston - Volume 20, numéro 3, Mai-Juin 2021

Une étude récente estime à plus de 10 millions le nombre de décès anticipés annuellement attribuables aux PM_{2,5} issues spécifiquement de la combustion de combustibles fossiles. Fondée sur des données récentes, notamment en Asie, elle intègre de nouveaux paramètres et évalue un fardeau sanitaire deux fois plus important que les estimations précédentes, pour tous les continents.

En 2014, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquait que la pollution atmosphérique était responsable annuellement de 7 millions de décès à travers le monde [1]. En 2015, les travaux du *Global Burden of Disease* précisait que 4,2 millions de décès (soit 7,6 % du total des décès dans le monde) et 103,1 millions d'années de vie corrigées de l'incapacité (DALY) étaient chaque année attribuables aux particules fines PM_{2,5} [2].

Une étude récente [3] indique, quant à elle, que les seules PM_{2,5} issues spécifiquement des sources de combustion d'énergies fossiles seraient responsables à travers le monde, chaque année, de 10,2 millions de décès anticipés, soit plus du double des résultats précédents. L'Asie, mais aussi les États-Unis et l'Europe, subissent les plus forts impacts.

RÉSUMÉ

Le 9 février était publié en *pre-proof* dans la revue *Environmental Research*, l'article « *Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion : Results from GEOS-Chem* » de Vohra *et al.*

Ses auteurs (universités de Birmingham et de Leicester au Royaume-Uni, et de Harvard, Boston, États-Unis) ont modélisé la mortalité anticipée, sur les différents continents, ainsi que

la mortalité due aux infections des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 5 ans (continents américain et européen), associées à l'exposition aux PM_{2,5} issues spécifiquement de la combustion de combustibles fossiles.

Les concentrations d'exposition utilisées sont issues du modèle de chimie transport GEOS-Chem, intégrant les émissions (pour l'année 2012) des secteurs de la produc-

tion d'énergie, des transports, de l'extraction du gaz et du pétrole.

Les données sanitaires intégraient les résultats d'une méta-analyse [4] de 2018 incorporant des études plus récentes, portant sur une plus large gamme de concentrations d'exposition à travers les différents continents, et proposant une fonction exposition/réponse non linéaire : pente plus marquée aux faibles doses d'exposition, et diminution de celle-ci aux fortes doses.

Vohra *et al.* estiment ainsi à 10,2 millions (IC 95 % : -47,1 à 17,0) le nombre de décès anticipés annuellement attribuables aux PM_{2,5} issues de la combustion de combustibles fossiles. L'Asie (Chine : 3,9 millions de décès anticipés ; l'Inde : 2,5 millions ; Asie du Sud-Est), l'Est des États-Unis puis l'Europe sont les régions de plus fort impact. Concernant spécifiquement les décès annuels excédentaires pour infections des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 5 ans, ils sont estimés selon cette même méthodologie à 876 en Amérique du Nord, 747 en Amérique du Sud et 605 en Europe.

COMMENTAIRE

Le fardeau sanitaire présenté est plus que doublé par rapport aux résultats précédents d'un grand nombre d'études de référence publiées sur l'impact sanitaire des particules fines [2, 5], alors qu'il ne porte que sur une fraction d'entre elles, celles issues uniquement de la combustion de combustibles fossiles.

Les auteurs expliquent cela grâce à la méta-analyse d'études épidémiologiques plus récentes, couvrant une gamme de concentrations d'exposition aux particules fines plus étendue qu'auparavant : mortalité toutes causes dues à l'exposition chronique à des concentrations de PM_{2,5} inférieures à 10 µg/m³ (Amérique du Nord, Europe), et jusqu'à plus de 40 µg/m³ en Asie. On peut toutefois s'étonner de l'intervalle de confiance indiqué (IC 95 % : -47,1 à 17,0) présentant des valeurs de mortalité négatives...

La tranche d'âge de population prise en compte (14 à 64 ans pour la mortalité globale, et les moins de 5 ans pour la mortalité par infection des voies respiratoires inférieures), également plus vaste, augmenté notablement les effectifs de population considérés, notamment dans les pays d'Asie très peuplés et ceux d'Afrique, où la population est majoritairement jeune (près de 65 % de la population a moins de 25 ans). Le fardeau sanitaire global en est donc mathématiquement augmenté.

La relation dose-réponse non linéaire utilisée, issue des travaux de Vodonos *et al.* de 2018 [4], semble expliquer une large partie de la différence avec les études précédentes. Une comparaison réalisée avec une estimation basée sur une précédente relation dose-réponse (Global Exposure Mortality Model) ramène l'estimation à 6,7 millions (IC 95 % : 5,3 à 8,0).

Il est à noter que cette relation porte sur les particules fines dans leur ensemble, quelle que soit leur source

(transports, agriculture, production d'énergie, etc.), leur origine (naturelle, anthropique, primaire et secondaire), et leur composition (carbone élémentaire, organique, pollen, etc).

Elle a ensuite été appliquée aux concentrations d'exposition aux particules fines issues spécifiquement de la combustion d'énergies fossiles.

Or, ces particules de combustion présentent une composition particulière, riche en hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), black carbon, métaux de transition, quinones, sulfates, etc. Elles ont donc a priori une toxicité propre.

L'utilisation d'une relation dose-réponse spécifique des PM_{2,5} issues de sources fossiles aurait donc été plus appropriée.

Par ailleurs, les sources de combustion fossiles émettent bon nombre d'autres polluants (dioxyde de soufre [SO₂], oxyde d'azote [NOX], monoxyde de carbone [CO], composés organiques volatils [COV], HAP, métaux, etc.) dont la toxicité, bien documentée, pourrait influencer celle des particules.

Aux fortes doses, les auteurs indiquent que la relation dose-réponse utilisée résulte d'un grand nombre d'études conduites en Asie, où la pollution de l'air est bien supérieure à celle des pays occidentaux (plus forte proportion d'industries émettrices de PM_{2,5}). Elle est donc bien plus spécifique et réaliste des effets sanitaires de ces forts niveaux d'exposition aux particules fines issues de sources fossiles, très employées en Asie.

Les concentrations d'exposition utilisées reposent exclusivement sur un modèle de chimie transport contrairement à des études précédentes qui s'appuyaient sur des estimations hybrides mélangeant des informa-

tions provenant de réseaux d'observation in situ (plutôt fiables mais parcellaires), de satellites et de modèles (ayant des couvertures globales mais incorporant des incertitudes nettement plus importantes).

Ce choix réalisé permet d'isoler les émissions liées à la combustion des énergies fossiles et ainsi d'estimer la « contribution » de ces émissions. Néanmoins, les incertitudes associées aux concentrations modéli-

sées, d'origine diverses (cadastres d'émissions utilisés, représentativité spatiale, etc.) peuvent être importantes. Les résultats du modèle semblent, par exemple, surestimer d'environ 30 % les concentrations observées en Europe. C'est un « score » raisonnable pour ce type d'outil, mais à bien considérer dans une comparaison avec une méthodologie reposant sur une estimation des concentrations de nature différente.

EN CONCLUSION

Cette nouvelle publication est intéressante car elle se base sur des données récentes et intègre de nouveaux paramètres. Elle évalue un fardeau sanitaire deux fois plus important que les estimations précédentes, pour tous les continents.

Elle pointe du doigt des sources de pollution bien identifiées, sur lesquelles des actions sont déjà engagées.

La France, par exemple, a mis en place le Plan climat en 2017 et sa Stratégie nationale bas carbone (SNBC), qui prévoient notamment une prime à la transition pour remplacer les vieux véhicules, la Loi de transition énergétique en 2015, et la Programmation pluriannuelle de l'énergie (PEE) en octobre 2016, qui prévoit l'arrêt des moyens de production d'énergie au charbon d'ici 2022.

Au niveau européen, le *Green Deal* prévoit un mix énergétique à 20 % d'origine renouvelable. La Banque européenne d'investissement finançant les 28 États membres de l'Union européenne cessera de financer de nouveaux projets liés aux énergies fossiles à partir de 2022. Les transports électriques connaissent un essor sans précédent.

La Chine, qui mène également une politique de réduction de la pollution atmosphérique en voit également les bénéfices : ces dernières années, la surmortalité liée à l'exposition aux particules fines a fortement diminué suite aux mesures mises en place pour améliorer la qualité de l'air.

L'étude de Vohra *et al.* indique ainsi une baisse de 30 à 50 % des concentrations moyennes annuelles des PM_{2,5} dans tout le pays grâce aux mesures d'atténuation strictes mises en place. Le nombre de décès prématurés estimés, liés aux particules fines, est ainsi passé de 3,91 millions en 2013 à 2,36 millions en 2018. L'Inde a également engagé un strict contrôle des émissions d'origine fossile.

L'ensemble de ces initiatives, de ces politiques de contrôle et de réduction des pollutions d'origine fossile générera des bénéfices tant en termes de changement climatique (réduction des émissions de CO₂ et autres gaz à effets de serre) que de santé.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Vohra K, Vodonos A, Schwartz J, Marais EA, Sulprizio MP, Mickley LJ. Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion : Results from GEOS-Chem. *Environmental Research* 2021 ; 195 : 110754. Doi : 10.1016/j.envres.2021.110754

DOI : 10.1684/ers.2021.1550

[1] World Health Organization. *Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease*. Geneva: WHO; 2016.

[2] Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., *et al.* Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389:1907-1918.

[3] Vohra K., Vodonos A., Schwartz J. Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion: Results from GEOS-Chem. *Environ Res*. 2021;195:110754.

[4] Vodonos A., Awad Y.A., Schwartz J. The concentration-response between long-term PM(₁₀) exposure and mortality; A meta-regression approach. *Environ Res*. 2018;166:677-689

[5] Apte J.S., Marshall J.D., Cohen A.J., Brauer M. Addressing global mortality from ambient PM. *Environ Sci Technol*. 2015;49:8057-8066.

POLLUTION DE L'AIR, ACTIVITÉ PHYSIQUE ET SANTÉ : CARTOGRAPHIE DES INTERACTIONS

Analyse rédigée par Valérie Pernelet-Joly - Volume 20, numéro 3, Mai-Juin 2021

Pollution de l'air et inactivité physique sont deux facteurs de risque significatifs connus de maladies non transmissibles. Ils sont également étroitement liés : une modulation de l'un de ces facteurs peut impacter les bénéfices ou les risques liés à l'autre. C'est dans le cadre d'études relatives aux transports actifs, tel que la marche ou la pratique du vélo, que le lien entre pollution de l'air et activité physique est le plus étudié. Les interactions entre pollution atmosphérique et activité physique dépassent cependant largement ce seul champ de recherche relatif aux mobilités actives et sont plus complexes. Cette revue en propose une exploration.

Cinq grands domaines de recherche sur les liens entre la pollution de l'air et l'activité physique ont été identifiés dans la revue :

- l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le comportement vis-à-vis de l'activité physique ;
- l'exposition à la pollution de l'air lors de la pratique d'une activité physique ;
- les effets à court terme ;
- les effets à long terme sur la santé de l'exposition à la pollution atmosphérique lors de la pratique d'une activité physique ;
- et les modélisations qui ont quantifié l'effet combiné de la pollution atmosphérique et de l'activité physique.

La pollution de l'air a un impact sur le comportement des individus vis-à-vis de l'activité physique : une méta-analyse d'études américaines révèle qu'une augmentation d'un $\mu\text{g.m}^{-3}$ de la concentration de $\text{PM}_{2,5}$ était associée à une augmentation de l'inactivité physique de 1,1 % chez les adultes (les participants aux études, en particulier ceux souffrant de maladies respiratoires, déclarant eux-mêmes une réduction des activités de plein air pour atténuer les effets

néfastes de la pollution atmosphérique). D'après des études en Chine, la baisse de la qualité globale de l'air et l'augmentation de la concentration de particules fines ($\text{PM}_{2,5}$) ont été associées à une réduction de la durée quotidienne/hebdomadaire des loisirs en plein air et/ou de la mobilité active comme la marche, la course à pied et le vélo. Lors d'épisodes journaliers de pollution relayés par différents supports médiatiques, différentes études (aux États-Unis, en Australie, en Chine) ont révélé des changements de comportement : report d'activités sportives de plein air, diminution de la pratique du vélo, diminution de la fréquentation de parcs et espaces verts de proximité.

Les études portant sur les différents modes de transport montrent globalement que les piétons et les cyclistes sont moins exposés à la pollution que les voyageurs à bord de voitures ou de bus (en lien avec des polluants tels que les particules fines, carbone suie, monoxyde de carbone et particules ultrafines), mais des disparités existent entre les études. Concernant l'exposition à la pollution en lien avec les trajets empruntés, dans l'ensemble, les études suggèrent qu'il vaut mieux emprunter un itinéraire plus long mais moins pollué qu'un itinéraire plus court avec une pollution atmosphé-

rique plus élevée. À l'opposé, très peu d'études concernent des lieux d'activité physique et de loisir et la pollution de l'air qui s'y trouve. Seuls deux apparaissent plus particulièrement documentés : les patinoires et les piscines. Concernant l'étude de dose inhalée de polluant durant une activité physique, seuls des études relatives aux modes de transport s'y sont intéressées et montrent que malgré des niveaux d'exposition à la pollution moindres dans les modes actifs, une fois les taux d'inhalation pris en compte, la marche et le vélo sont clairement désavantagés par comparaison à d'autres modes de déplacement.

Trop peu d'études se sont intéressées aux effets combinés à court terme de la pollution de l'air et de l'activité physique sur la santé dans des situations réelles. Les auteurs indiquent qu'il n'est pas encore possible de tirer des conclusions fondées sur des preuves. Seuls quelques éléments suggèrent que les effets à court terme (quelques heures à quelques jours) de l'activité physique sur la santé peuvent être plus faibles, voire inexistantes, aux niveaux de pollution les plus élevés. À long terme, les résultats des études sont mitigés. Plusieurs études suggèrent qu'il n'y a pas d'interaction entre la pollution de l'air et l'activité physique sur différents indicateurs sanitaires tels que la mortalité, l'incidence de l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive et les marqueurs de l'inflammation systémique. Ces études concernent cependant des environnements peu à moyennement pollués. Quelques études suggèrent que l'activité physique peut avoir un effet bénéfique en protégeant des effets néfastes de la pollution atmosphérique sur la mortalité prématurée et la fonction pulmonaire réduite. Toutes ces études indiquent que les bénéfices à long terme de l'activité physique dans les zones urbaines restent supérieurs aux risques liés à une exposition excessive à la pollution de l'air pendant l'activité physique. Cependant, deux études chez les enfants, toutes deux dans des contextes de pollution atmosphérique relativement élevée (l'une en Californie du Sud avec une problématique liée à l'ozone et l'autre à Séoul avec une pollution

aux particules fines) suggèrent que l'activité physique dans des zones à forte pollution atmosphérique peut exacerber le risque d'asthme [1] et réduire les bénéfices liés à l'exercice en termes d'aptitude cardiaque [2], par rapport à l'exercice dans des zones où la pollution atmosphérique est plus faible.

Enfin, les modélisations de santé publique disponibles montrent que les avantages pour la santé de l'activité physique l'emportent généralement sur les risques liés à la pollution de l'air lors du passage à la marche, au vélo et aux transports publics dans les pays à revenu élevé.

Cet article est particulièrement bien structuré et intéressant. Il révèle des interactions entre pollution atmosphérique et activité physique peu étudiées et soulève des questionnements qui mériteraient des investigations complémentaires afin de ne pas limiter les connaissances sur les interactions entre pollution et activité physique à la seule étude des mobilités actives : d'autres lieux de pratiques d'activité physique (salles de sport, gymnase, etc.), d'autres polluants que les particules fines, d'autres pays que les pays développés, et des populations sensibles doivent désormais faire l'objet d'explorations pour caractériser les interactions entre pollution atmosphérique et activité physique.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Tainio M, Andersen ZJ, Nieuwenhuijsen MJ, *et al.* Air pollution, physical activity and health: A mapping review of the evidence. *Environment International* 2021 ; 147 : 105954. Doi : 10.1016/j.envint.2020.105954

DOI : 10.1684/ers.2021.1551

- [1] McConnell R., Berhane K., Gilliland F. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet*. 2002;359:386-391.
- [2] Yu I.T., Wong T.W., Liu H.J. Impact of air pollution on cardio-pulmonary fitness in schoolchildren. *J Occup Environ Med*. 2004;46:946-952.

EXPOSITION AUX POLLUANTS DE L'AIR ET RISQUE DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSE

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 20, numéro 4, Juillet-Août 2021

Ont été considérées comme éligibles pour cette méta-analyse 26 études épidémiologiques. Des associations significatives ont été trouvées entre des malformations et des polluants de l'air : risque accru de cardiopathies et fentes faciales en cas d'exposition au NO₂, au SO₂ ou aux PM_{2,5}. Ces résultats sont à vérifier avec des études où la description des cas permettrait une meilleure classification des malformations, où les méthodes d'évaluation des expositions seraient plus précises, et où les facteurs de confusion seraient mieux contrôlés.

Contrairement à d'autres facteurs de risque, infectieux par exemple, l'exposition à la pollution de l'air ne peut pas être évitée, et elle doit être étudiée comme un facteur de risque préoccupant. Il existe maintenant des arguments solides en faveur d'une association significative entre le risque de naissance prématurée, de petit poids de naissance et de mortalité infantile, et une exposition prénatale à des polluants tels que le monoxyde de carbone, le dioxyde de soufre et les particules fines. Cependant au cours des années 2010, des études ont aussi suggéré que des polluants atmosphériques pourraient avoir un rôle dans la survenue d'anomalies congénitales, ce qui constitue un enjeu de santé publique considérable. Les malformations sont l'une des principales causes de mortalité infantile, en particulier dans les pays développés (l'Organisation mondiale de la santé [OMS] estime le taux de mortalité par malformation congénitale à 63/100 000 indi-

vidus) et elles ont, par ailleurs, des conséquences sanitaires et sociales considérables pour les enfants vivants. Dans plus de la moitié des cas, on ne connaît pas les causes de survenue des malformations congénitales, et on admet que la plupart d'entre elles sont multifactorielles, l'environnement ayant une part variable dans leur étiologie. Après les cardiopathies congénitales, les malformations les plus fréquemment rapportées sont celles du système nerveux central, notamment les défauts de fermeture du tube neural.

On manque encore de preuves en ce qui concerne la nature des malformations causalement liées à la pollution atmosphérique, mais les études se sont multipliées au cours de la dernière décennie, ce qui a motivé cette revue systématique des études épidémiologiques publiées et la méta-analyse réalisée pour plusieurs associations spécifiques entre polluants atmosphériques et anomalies congénitales.

MÉTHODES

Les mots-clés utilisés pour l'extraction d'articles des bases de données biomédicales et des bases de données générales ont donné 17 000 articles en langue anglaise, dont 16 600

ont été éliminés sur leur seul titre d'emblée. Sur les 400 articles éligibles, 339 ont été exclus sur lecture du résumé (il s'agissait de malformations animales ou de pathologie

non malformative), et sur les 61 restants, 35 ont été éliminés parce qu'ils décrivaient des études transversales (seules les études de cohorte, ou cas-témoins, ou de type écologique ont été incluses), ou des malformations ne figurant pas dans la liste des malformations publiée par l'OMS ou les *Centers for Diseases Control* d'Atlanta. Vingt-six études épidémiologiques ont donc été analysées pour la relation entre le risque de malformations congénitales et les concentrations de polluants atmosphériques. Un des auteurs a extrait les données, et deux autres en ont vérifié la précision. Il fallait évaluer de manière indépendante la qualité de chaque étude et sa pertinence. Les désaccords, le cas échéant, ont été analysés conjointement par les trois évaluateurs.

Les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans étaient dits « participants ». Ils étaient dits « exposés » lorsque l'exposition aux polluants atmosphériques *in utero* a été évaluée au quartile le plus élevé pour les polluants mesurés selon des catégories (variables discontinues), et pour les polluants constituant des variables continues lorsque leur valeur dépassait une valeur seuil (1 µg/m³ pour le dioxyde de soufre [SO₂], 10 ppb pour le dioxyde d'azote [NO₂], 10 µg/m³ pour les PM₁₀ et les oxydes d'azote [Nox], 10 ppb pour l'ozone [O₃], 1 ppm pour le monoxyde de carbone [CO], 5 µg/m³ pour les PM_{2,5}, la fumée noire, les particules totales en suspension [PTS] et le benzène).

Si une association était observée entre une anomalie donnée et un groupe de polluants atmosphériques dans au moins trois études, une méta-analyse était effectuée.

RÉSULTATS

Une méta-analyse a été faite pour deux polluants associés à des malformations : le NO₂ et les PM_{2,5}. Des associations statistiquement significatives ont été trouvées pour le risque de :

- sténose valvulaire pulmonaire : OR (*odds ratio*) = 1,74 pour le NO₂ et 1,42 pour les PM_{2,5} ;
- téralogie de Fallot : OR = 1,52 pour les PM_{2,5} ;
- communication interventriculaire : OR = 1,15 pour le SO₂ ;
- fentes faciales : OR = 1,27.

Il existe des arguments en faveur d'un effet des polluants de l'air ambiant sur la survenue de certaines malformations congénitales. Une amélioration de la description des cas pour une meilleure répartition en catégories, ainsi que des méthodes d'exposition plus précises et un meilleur contrôle des facteurs de confusion, amélioreront dans le futur la connaissance de ces facteurs de risque.

COMMENTAIRE

Dans plus de 60 % des cas, lorsqu'un enfant naît porteur de malformation(s), on n'en comprend pas la cause, pas plus que les facteurs favorisants. Après avoir éliminé les facteurs génétiques, les expositions médicamenteuses *in utero*, les maladies maternelles chroniques (comme le diabète), on recherche tout naturellement des facteurs de risque environnementaux, et en particulier la pollution de l'air. Dans cette étude, les asso-

ciations qui se révèlent significatives concernent des cardiopathies et des fentes faciales, deux catégories de malformations pour lesquelles on sait qu'il existe une interaction de facteurs de risque génétiques et environnementaux. C'est donc vers la recherche de gènes de prédisposition à ces malformations qu'il faut orienter les recherches ultérieures.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Ravindra K, Chanana N, Mor S. Exposure to air pollutants and risk of congenital anomalies: A systematic review and metaanalysis. *Sci Total Environ* 2021 ; 765 : 142772. Doi : 10.1016/j.scitotenv.2020.142772.

DOI : 10.1684/ers.2021.1574

4.

FONDEMENTS
SCIENTIFIQUES

CUMULS D'EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES EN ÎLE-DE-FRANCE : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Sabine Host (1),
Cécile Mauclair (2),
Julien Caudeville (3)

(1) ORS Île-de-France

(2) L'Institut Paris Region

(3) Ineris

sabine.host@institutparisregion.fr

Les inégalités environnementales recouvrent des aspects très divers et peuvent être appréhendées de multiples façons selon la définition plus ou moins extensive qu'on leur donne. Révéler ces situations d'un point de vue géographique suppose de croiser différentes données environnementales. C'est l'objectif de la démarche présentée ici.

Réduire les inégalités sociales et environnementales de santé constitue un objectif fort des politiques d'environnement et santé en Île-de-France. Repérer les secteurs qui concentrent et cumulent les pollutions et nuisances environnementales, mieux connaître les populations impactées ou concernées est nécessaire à l'orientation de ces politiques publiques. Ce travail d'identification nécessite d'une part, d'accéder à des données relatives aux nuisances et pollutions à une résolution fine et d'autre part, d'élaborer des méthodes entièrement nouvelles dans le cas de cumuls d'exposition de nature chimique, physique ou encore biologique [1]. Il n'existe pas de méthode unique [2]. Le cadre du Plan régional santé environnement Île-de-France a permis le développement de méthodes de mise en évidence de ces zones de défaveur environnementale [3, 4]. Après une première approche simplifiée, une méthode plus approfondie a été développée en s'inspirant de la démarche menée au niveau national (IQUALE, « Indicateur de QUALité des Environnements » pour la population, élaboré en vue d'évaluer l'évolution temporelle de la contamination des milieux) dans le cadre du quatrième Plan national santé environnement (PNSE4) [5]. Les grands principes de cette démarche ont été adaptés aux objectifs spécifiques du PRSE3 et aux données, globalement plus nombreuses ou précises, disponibles en Île-de-France.

Méthodologie

Afin d'identifier les secteurs à enjeux pour l'action publique où se cumulent expositions environnementales et fragilité des populations, un score d'interpellation a été bâti à partir de trois dimensions pour lesquelles des sous-scores ont été élaborés : score d'environnement (1), score de sensibilité (2) et score de difficulté à faire face (3) des populations. La dimension environnementale n'englobe ici que le cadre de vie extérieur ainsi que des sources extérieures de pollution et nuisances. Les conditions de logement, qui constituent un déterminant important de la santé, n'ont pas été prises en compte en raison de la plus grande difficulté à caractériser finement ces facteurs. Les dimensions 2 et 3 intègrent les caractéristiques des populations qui modulent l'appréhension du risque sanitaire lié aux expositions environnementales. Ces trois scores ont été combinés à la manière habituelle du calcul des risques naturels, considérés comme produits d'un aléa (danger) et d'un enjeu (lié à la présence de populations).

Élaboration du score d'environnement

Le score d'environnement constitue un indicateur composite de risques sanitaires liés aux expositions environnementales. Sa construction s'est déroulée en quatre étapes.

Étape 1 : sélection des indicateurs individuels. Six composantes ont été mobilisées parmi les données sources les plus pertinentes :

- qualité de l'air : indice multipolluant normalisé (sans unité) établi pour l'année 2019 (Airparif, 2019) ;
- bruit des transports : potentiel de risque sanitaire, soit le nombre moyen d'années de vie en bonne santé perdu (Bruitparif, CSB 2017-carte stratégique de bruit) ;
- pollution des sols d'origine industrielle : sites recensés dans les deux bases de données suivantes : secteurs d'information sur les sols (SIS) et Basol (base de données sur les sites et sols pollués ou potentiellement pollués), buffer¹ de 100 mètres considéré autour des sites (Driéat, 2020) et densité de sites recensés dans la base de données Basias (Driéat, 2012) ;
- sites industriels : installations classées répondant à la directive IED, buffer de 1 000 mètres considéré autour des sites (DRIEAT extraction S3IC-le 20/10/2020) ;
- qualité de l'eau destinée à la consommation humaine : indice global de qualité de l'eau (4 classes) (ARS IdF, 2019) ;
- cadre de vie : carence en espaces verts atténuée, caractéristiques urbaines propices à l'îlot de chaleur urbain et territoire défavorable à la marche quotidienne (L'Institut Paris Region, 2018).

Étape 2 : transformation des données. Les données ont été transformées et agrégées sur une résolution de 500 mètres de côté pavant le territoire régional. Souvent utilisée dans la planification, elle renvoie à la notion d'espace de vie autour du logement. Cette étape constitue une des évolutions principales de la méthode : afin de supplanter l'approche binaire simplifiée (respect ou non des valeurs réglementaires), l'utilisation de la distribution des données après standardisation a été privilégiée car elle permet de conserver toute l'information relative aux données et de mieux rendre compte des intensités des expositions. À cet effet, une méthode de transformation simple et pratique d'agrégation par ratio surfacique (valeur pondérée par la surface dans la maille) a été mobilisée.

¹ Périmètre concentrique de 100 m autour du périmètre du site.

Étape 3 : scores de risques. Les indicateurs individuels sont exprimés sur une échelle mathématique commune en vue de leur agrégation en un indicateur composite. La standardisation min-max, qui notamment permet de rester fidèle à la distribution initiale de l'indicateur individuel, a été utilisée.

Étape 4 : combinaison des scores. Des pondérateurs sont fixés afin de tenir compte des poids relatifs des indicateurs en matière de risque sanitaire. Si les bases scientifiques restent fragiles, la connaissance des enjeux pour ce faire, la robustesse des travaux épidémiologiques, la capacité des indicateurs à rendre compte des expositions, etc. constituent autant d'arguments pour hiérarchiser subjectivement les différentes composantes. L'indicateur composite de risques sanitaires résulte de la moyenne pondérée des scores des indicateurs individuels. Un poids trois fois plus important a été donné aux composantes « air », « bruit » et « eau de consommation », car ces paramètres caractérisent directement le milieu avec lequel l'individu est en contact alors que les trois autres sont davantage des indicateurs indirects.

Élaboration des scores de sensibilité et de difficultés à faire face

Les scores de sensibilité individuelle des individus (ou susceptibilité) et de difficulté à faire face permettent de prendre en compte les caractéristiques de la population qui modulent la réponse aux expositions environnementales.

En épidémiologie ou en toxicologie, la sensibilité (ou susceptibilité) est définie comme la probabilité pour un individu de produire une réponse plus importante que la moyenne s'il est exposé à une substance. Celle-ci peut être innée (origine génétique ou liée à un développement incomplet, cf. sensibilité accrue des jeunes enfants) ou acquise (maladie, vieillesse). Ainsi le score de sensibilité prend en compte la proportion des 0-5 ans et des plus de 65 ans (RP - Insee) et la prévalence des pathologies chroniques (cartographie des pathologies de l'assurance maladie).

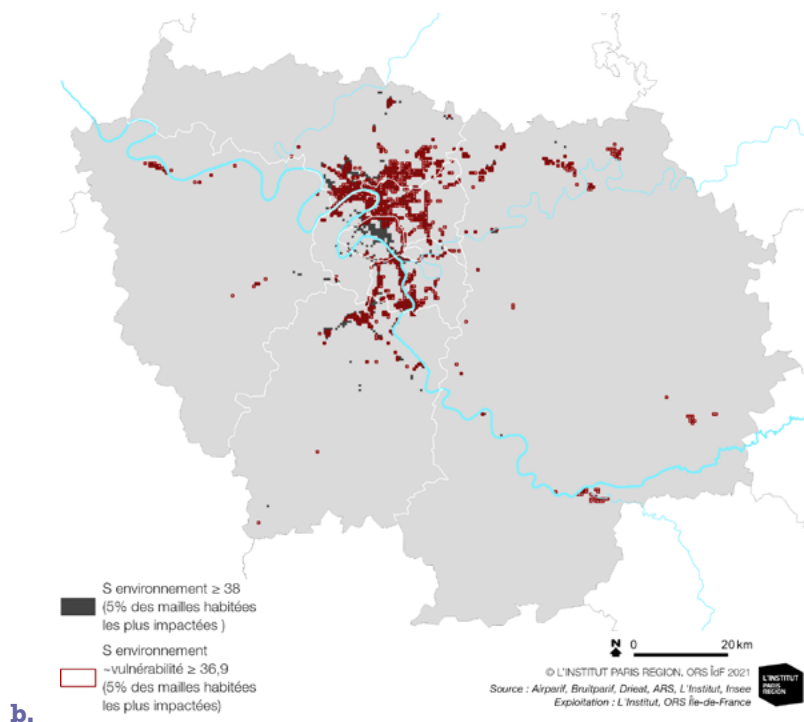
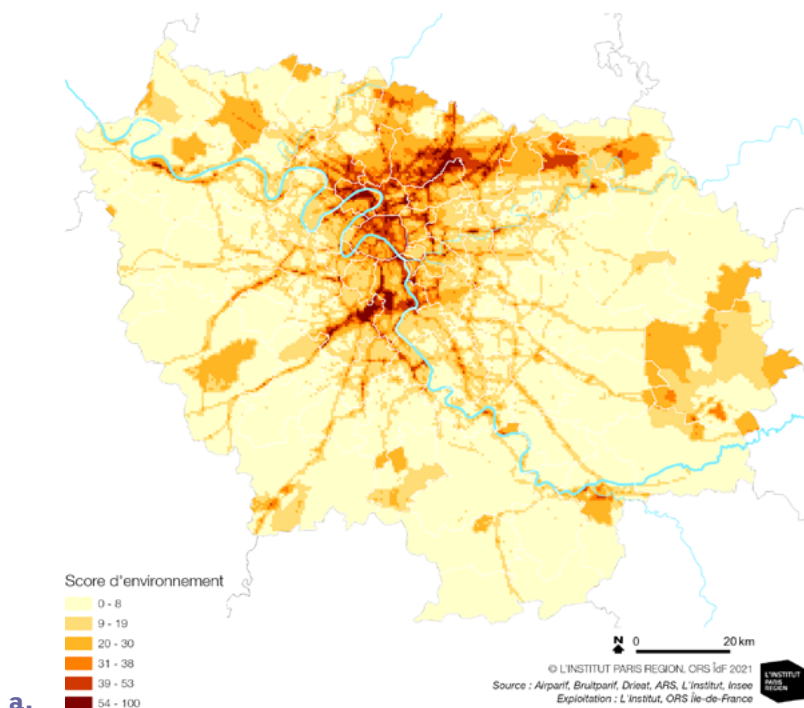
Les « dispositions sociales » conditionnent la capacité de réponse des individus, groupes ou communautés tant à l'imprévu qu'aux difficultés quotidiennes, et *in fine* leur fragilité. Le niveau social des individus constitue un déterminant important de cette capacité à faire face. Ainsi un indicateur contextuel de défaveur sociale (le Fdep) a été mobilisé pour constituer le score de difficulté à faire face.

Principaux résultats

Le score d'environnement s'échelonne entre 0 et 100 pour chacune des 48 825 mailles de la région Île-de-France. Cette démarche s'inscrit dans le cadre de l'évaluation des risques cumulatifs d'un ensemble de facteurs de stress environnementaux, ce qui signifie qu'un score plus élevé correspond à une probabilité de risque sanitaire plus élevée. Ce score d'environnement a été cartographié (*figure 1a*).

Les deux tiers des mailles ont un score d'environnement inférieur à 10. Respectivement 5 % des mailles ont un score supérieur à 33 et 1 % supérieur à 50. *In fine*, ce score composite permet d'identifier les zones de cumul d'expositions et de nuisances et de hiérarchiser les secteurs les uns par rapport aux autres. Afin de faire ressortir les secteurs les plus impactés, un seuil de score correspondant aux 5 % des mailles habitées les plus impactées (égal à 38) a été proposé (*figure 1b*). Ces mailles regroupent 16 % de la population francilienne.

Figure 1. Identification des secteurs franciliens de défaveur environnementale.



Le score d'interpellation ($S_{\text{environnement-vulnérabilité}}$) combine scores d'environnement, de sensibilité et de difficulté à faire face et fait ressortir les territoires où l'enjeu sanitaire lié aux expositions environnementales est d'autant plus fort que les populations impactées sont vulnérables (mailles cernées de rouge).

Ces cartes permettent d'identifier des secteurs à enjeux pour l'action de santé publique et constituent un véritable outil d'interpellation pour les acteurs locaux ainsi qu'un outil d'aide à la décision. Elles font notamment ressortir la zone urbaine dense ainsi que les couloirs de survol aérien. Sont mis en exergue les secteurs à proximité des plateformes aéroportuaires de Roissy, Le Bourget et Orly, ainsi que les axes importants de trafic routier et plus particulièrement le périphérique parisien, le secteur de Wissous, Chilly-Mazarin et Champlan situé au sud-ouest de l'aéroport d'Orly, celui de la boucle de Seine autour de Gennevilliers ainsi que celui de Mantes-la-Jolie plus en aval.

Comme décrit dans la littérature, les groupes socio-économiquement défavorisés sont particulièrement exposés aux nuisances et pollutions environnementales. Une analyse de la distribution de la population selon le niveau de défaveur sociale² en fonction du score d'environnement indique que plus ce score est élevé, plus la proportion de population appartenant à la classe la moins favorisée augmente. Ainsi, parmi les 5 % de population les plus exposés, près de la moitié appartient à la classe la plus défavorisée.

Conclusion

Ce diagnostic constitue une nouvelle base pour une analyse locale du contexte et des enjeux de santé/environnement pour être ainsi mieux intégrés aux réflexions et décisions sur l'aménagement (documents d'urbanisme, projets d'aménagement, etc.) et aux diagnostics préalables à l'élaboration des plans régionaux et locaux en santé publique (PRSE, contrats locaux de santé, projet régional de santé, etc.).

Références

- [1] Caudeville J. Application des méthodes d'évaluation des risques cumulés pour l'identification des zones de surexposition. *Environnement, Risques & Santé* 2021 ; 20 : 355-60.
- [2] Caudeville J. Retour d'expérience des travaux de caractérisation des inégalités environnementales réalisés en région. Ineris, 2016 : 52 p.
- [3] Gueymard S. Inégalités environnementales. Identification de points noirs environnementaux en région Île-de-France. Paris : Institut d'Aménagement et d'Urbanisme d'Île-de-France, 2016 : 36 p.
- [4] Host S, Laruelle N, Mauclair C, Caudeville J. Cumuls d'expositions environnementales en Île-de-France, un enjeu de santé publique. Méthode d'identification des secteurs les plus impactés. ORS Île-de-France, 2022 : 120 p.
- [5] Caudeville J. Construction de l'indicateur de qualité des environnements pour la population. Restitution de la méthodologie élaborée par le groupe de travail sous l'égide du GT3 « données, indicateurs » de préfiguration du PNSE4. Ineris, 2020 : 72 p.

2 Cinq classes regroupant chacune 20 % de la population ont été définies à partir d'un indicateur composite de défaveur sociale (Fdep).

PERCEPTIONS ET ATTENTES SUR LA GESTION DES RISQUES INCERTAINS DES BIOTECHNOLOGIES ÉMERGENTES AUX PAYS-BAS

Analyse rédigée par Jean-Claude André - Volume 20, numéro 1, Janvier-Février 2021

Faire propre dès la conception relève d'une belle ambition surtout quand elle part depuis des matériaux imparfaits d'origines variées jusqu'à leur utilisation ultime avec, à chaque étape, la pollution la plus faible possible. C'est dans ce contexte que se situerait cet article.

Le « *Safer by Design* » (SBD) repose sur des notions et des appellations qui ne sont ni totalement stabilisées, ni clairement délimitées. Il s'agit d'une démarche d'amélioration *a priori* du rapport bénéfices/risques d'une innovation dans tout son cycle de vie. Il est ainsi nécessaire de connaître les caractéristiques qui influent sur la toxicité des matières et des matériaux et sur leur bio-distribution ultérieure. Mais, concernant les risques et les dangers, au cours de leur cycle de vie, les connaissances sont souvent lacunaires. Cette approche ne constitue alors pas une garantie absolue contre des risques pour la société et son environnement.

Après ce rappel, les auteurs de l'article cité en référence prennent comme cible un domaine émergent, celui des

biotechnologies issues de procédés CRISP (ayant conduit à deux prix Nobel de chimie en 2020). Si la recherche peut (doit) garantir une bonne maîtrise des risques par des méthodes quantitatives robustes, les applications peuvent poser question par absence de connaissances à court et moyen termes sur les dangers et sur des moyens de s'en prémunir. Des essais devraient pouvoir être réalisés pendant les phases de mise au point, afin de diriger les essais exploratoires et de privilégier les procédés ayant le profil toxicologique et/ou environnemental le plus favorable possible. Mais, pour l'instant, le principe de précaution devrait normalement être appliqué, alors que les auteurs ont interrogé la société pour tenter de dégager quelques lignes d'action ou de réaction.

COMMENTAIRE

Le SBD est parfois utilisé en conception de procédés chimiques et en nanotechnologies. Au lieu de s'appuyer sur des bases toxicologiques et de sécurité qui ont fait leurs preuves, les auteurs se sont intéressés à la perception d'un certain nombre de parties prenantes de la notion générale et qualitative du rapport bénéfice/risque, le risque étant juste perçu, avec en corollaire la notion d'acceptabilité.

Ce qui est surprenant dans cette approche, est que les auteurs, avec une méthode sociologique classique, ne s'appuient sur aucune donnée scientifiquement fondée. L'approche par le principe de précaution n'est qu'envisagée. Alors, cette méthodologie qualitative explore plus un jugement en toute non-connaissance de cause que le contraire, ce qui peut être déstabilisant. De plus, les avis qui proviennent d'une majorité de parties

prenantes ne peuvent définir la vérité ! Rappelons-nous que la loi d'Ohm n'a jamais fait l'objet d'un vote !

En fait, en choisissant le thème, les auteurs ont plutôt (sans le dire vraiment) exploré la sensibilité du public à l'effet de technologies émergentes « sensibles » et c'est là qu'ils font apparaître de manière crédible des éléments de rejet assez classiques avec des demandes de responsabilité, de transparence, etc.

De là à conclure que le concept SBD peut être appliqué dans les biotechnologies... Il y a peut-être une grande rapidité dans la transition entre ce que peuvent penser et dire les interviewés et cette assertion. *A minima*, quelques rappels techniques sur le SBD auraient pu aider le lecteur de cet article.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Bouchaut B, Asveld L. Safe-by-Design: Stakeholders' perceptions and expectations of how to deal with uncertain risks of emerging biotechnologies in the Netherlands. *Risk Analysis* 2020 ; 40 : 1632-44. doi : 10.1111/risa.13501

DOI : 10.1684/ers.2020.1515

POLLUANTS DE L'ENVIRONNEMENT ET TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION MASCULINE : RÔLE DES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES

Analyse rédigée par Elisabeth Gnansia - Volume 20, numéro 6, Novembre-Décembre 2021

Cette revue de la littérature porte sur les relations entre les polluants de l'environnement (métaux lourds, fumée de cigarette, pesticides et polluants organiques persistants) et les troubles de la reproduction masculine. Les mécanismes épigénétiques qui pourraient expliquer les effets toxiques étudiés sont la méthylation de l'ADN, la modification des histones et les ARN non codants. Des arguments en faveur de ces mécanismes sont exposés.

Les études épidémiologiques montrent qu'environ 20 à 30 % des difficultés du couple à concevoir sont dues à une infertilité masculine, et que l'incidence des anomalies de l'appareil reproducteur masculin a augmenté au cours des dernières décennies. Simultanément, la qualité et la quantité des spermatozoïdes ont montré une tendance à la baisse. Le rôle des polluants environnementaux dans ces modifications ne peut plus être écarté.

Les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore bien compris, mais de façon générale la majorité des polluants environnementaux modifient l'épigénome plutôt que directement l'ADN, c'est-à-dire qu'ils agissent sur la régulation du génome, à savoir notamment sur la méthylation de l'ADN, sur les histones et sur les ARN non codants. Cette revue de la littérature a pour but d'évaluer le rôle des modifications épigénétiques dans les atteintes de la fertilité masculine liées aux polluants environnementaux.

Les principales bases de données en ligne ont été consultées : PubMed, Web of Science, Google Scholar et Science

Direct. En croisant les mots-clés « modification épigénétique », « polluants environnementaux » et « toxicité pour la reproduction masculine », on obtient 143 articles, revues ou articles expérimentaux publiés en anglais au cours des dix dernières années. Si on se limite aux quatre principaux types de polluants environnementaux corrélés aux effets étudiés – métaux lourds, fumée de cigarette, pesticides et polluants organiques persistants, tels que phtalates, bisphénols et autres – il ne reste que 57 articles. Dans un deuxième temps, les mots-clés « mécanismes épigénétiques » et « toxicité reproductive masculine » ont été croisés, et 34 articles ont été obtenus, qui évoquent les trois principaux mécanismes épigénétiques : méthylation de l'ADN, modifications des histones et ARN non codants.

Expérimentalement, l'exposition aux polluants environnementaux peut modifier l'expression des gènes et induire des troubles endocriniens susceptibles de contribuer à la toxicité pour la reproduction masculine. Par exemple, si on expose des souris mâles à un pesticide comme l'imidaclopride, on supprime l'expression des gènes de synthèse du cholestérol

4. FONDEMENTS SCIENTIFIQUES

et on provoque des troubles endocriniens. En outre, l'ajout de nicotine à une culture de cellules de Leydig testiculaires de rat inhibe la différenciation et la maturation cellulaire. Enfin, il a été montré que les cellules germinales en méiose sont plus sensibles aux facteurs environnementaux, tels que l'acide perfluoro-octane-sulfonique (PFOS), l'acide perfluoro-octanoïque (PFOA) et l'acide perfluorononanoïque (PFNA), que les spermatozoïdes matures.

Les métaux lourds, tels que le cadmium, peuvent affecter la reproduction masculine par l'hyperméthylation de l'ADN dans les spermatozoïdes humains. Par ailleurs, une exposition courte et à faible dose à l'arsenic induit une hypométhylation de l'ADN des cellules de Leydig, argument en faveur du potentiel cancérigène de l'arsenic pour l'appareil reproducteur masculin. L'exposition à la nicotine provoque l'hypométhylation du gène suppresseur de tumeur p16 dans les spermatozoïdes humains, et pourrait être l'une des causes de la baisse de qualité du sperme et de perturbations hormonales.

Il a aussi été montré que le bisphénol A (BPA) pouvait induire des troubles endocriniens en interférant avec les niveaux d'hormones, associés aux troubles de la reproduction mascu-

Mécanisme d'action - Épigénétique et environnement

line. Ces effets passent par le niveau de méthylation de l'ADN des spermatozoïdes humains : hypométhylation globale. Le BPA induit aussi une hyperméthylation du récepteur des œstrogènes alpha (Er α) dans les testicules de rats mâles, ce qui entraîne une diminution de la distance anogénitale et une réduction des testicules, signes pouvant être rapprochés de l'ambiguïté sexuelle.

Ainsi, cette revue de la littérature montre que les polluants environnementaux peuvent directement ou indirectement provoquer un stress oxydant et des dommages à l'ADN, et induire diverses modifications épigénétiques, qui conduisent à une dysrégulation des gènes, un dysfonctionnement mitochondrial et, à terme, une toxicité pour la reproduction masculine.

Les auteurs concluent sur la nécessité d'études portant sur d'autres types de modifications épigénétiques et leur interaction, ainsi que de données épidémiologiques, pour combler les lacunes actuelles de la connaissance. En outre, les liens intrinsèques entre les modifications épigénétiques induites par des polluants et les réponses physiologiques impliquant la reproduction masculine doivent être explorés plus avant.

COMMENTAIRE

Cette revue de la littérature a permis d'extraire plusieurs dizaines d'articles, mais sept d'entre eux seulement portent sur l'espèce humaine, qu'il s'agisse d'une étude de cas d'infertilité ou d'études *in vitro* sur les spermatozoïdes.

Étudier le sujet en tentant de mettre en regard d'un côté les différents types de mécanismes d'action épigénétiques et les effets sur la fertilité masculine, et d'un autre côté les catégories de polluants choisis et ces mêmes effets avec les différents mécanismes de l'épigénèse nécessite une vision multi-dimensionnelle qui ne rend pas aisée la présentation des résultats.

Le lien entre toxiques de l'environnement et infertilité masculine n'y est pas mis clairement en évidence, et les mécanismes épigénétiques évoqués ne sont étayés que par des études expérimentales, *in vivo* ou *in vitro*. Par ailleurs, les anomalies de la méthylation de l'ADN sont presque les seuls mécanismes étudiés. Les autres modes d'action épigénétiques (anomalies induites des histones et des ARN non codants) ne représentent que quelques études, alors que les progrès dans la compréhension des mécanismes ont de grandes chances de venir de l'étude des interactions entre les différents modes d'action épigénétiques.

Cette brève est tirée de l'article suivant : Han X, Huang Q. Environmental pollutants exposure and male reproductive toxicity: the role of epigenetic modifications. *Toxicology* 2021 : 456 : 152780. Doi : 10.1016/j.tox.2021.152780

DOI : 10.1684/ers.2021.1601

VERS UNE UTILISATION DES « NAMS » (NEW APPROACH METHODOLOGIES) POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES

Fabrice Nesslany

Expert toxicologue (ERT),
Directeur scientifique associé,
Génotoxicité, toxicologie
in vitro, Groupe ERBC,
Baugy, France et Pomezia,
Italie
fnesslany@erbc-group.com

Au cours des trois dernières décennies, avec les NAMs (*New Approach Methodologies*), la communauté mondiale des toxicologues a découvert de nouvelles approches pour produire des données scientifiques [1], qui peuvent être utilisées pour fournir des informations permettant de hiérarchiser, ou caractériser, les dangers et les expositions, s'inscrivant dans une stratégie alternative et/ou complémentaire d'évaluation des risques qui évite l'utilisation de modèles expérimentaux animaux. Si les NAMs sont utilisées pour certaines applications réglementaires de façon parcimonieuse, leur développement et leur utilisation semblent inéluctables.

Définition des NAMs

Les NAMs sont communément définies comme l'ensemble des approches *in silico*, *in chemico* et *in vitro* permettant d'aborder la caractérisation des dangers et de l'exposition aux substances chimiques, dans un contexte d'évaluation des risques. Les NAMs comprennent une variété de nouveaux outils méthodologiques, tels que les QSARs et la lecture croisée (*read-across*) mais aussi le « criblage à haut débit » ou encore les « méthodes à haut contenu », qui intègrent les techniques de génomique, protéomique et métabolomique, le *cell painting*¹, etc. Le concept d'AOP² constitue un des fondements en matière de développement des NAMs [2].

1 Images multiplexées à haut contenu utilisées pour réaliser des profilages cytologiques.

2 Selon l'OCDE, l'AOP (*adverse outcome pathway*) décrit une séquence d'événements commençant par la (ou les) interactions initiales d'un facteur de stress avec une biomolécule dans un organisme, provoquant une perturbation de sa biologie (c'est l'événement moléculaire initiateur [MIE]), qui peut progresser à travers une série d'événements clés (KE) intermédiaires interdépendants et aboutir à un effet adverse considéré comme pertinent pour l'évaluation des risques ou la prise de décision réglementaire (OECD. Environment Directorate. 2018. Users' Handbook Supplement to the Guidance Document for Developing and Assessing AOPs. Paris : OECD Series on Testing & Assessment No. 233 Report No. : ENV/JM/MONO (2016)12).

Les NAMs peuvent aussi s'appuyer sur des méthodes plus « conventionnelles » pour améliorer la compréhension des effets toxiques de substances en cherchant à définir leur mécanisme et/ou leur mode d'action et les connaissances toxicocinétiques ou toxicodynamiques, par exemple toxicocinétique *in vitro*. Ce dernier point peut permettre la conversion d'un point de départ toxicologique (POD) *in vitro* en *in vivo* qui correspond au concept IVIVE (*in vitro to in vivo extrapolation*) [3].

Enfin, les NAMs sont également des outils haut débit pour réaliser des prévisions d'exposition. Par exemple, ExpoCast³ fournit rapidement des estimations d'exposition pour des milliers de substances chimiques, en examinant plusieurs voies d'exposition. Selon l'EPA, ExpoCast utilise, améliore et évalue deux modèles d'exposition bien connus pour fournir des prévisions d'exposition⁴.

Pourquoi avoir recours aux NAMs ?

La nécessité de favoriser la mise en œuvre de NAMs est d'abord liée au nombre considérable de substances chimiques existantes. Les estimations varient entre les quelque 100 000 produits chimiques commercialisés dans l'Union européenne avant REACH, jusqu'à une estimation récente d'environ 350 000 produits chimiques commercialisés dans le monde [4, 5]. De plus, l'analyse de la tendance temporelle des substances actives indique que le nombre de substances chimiques continue d'augmenter rapidement en volume et en diversité, et ces tendances devraient se poursuivre à la fois en raison de l'augmentation du niveau de vie et des évolutions technologiques qui entraînent l'arrivée de nouveaux produits chimiques sur le marché [4]. La situation est encore aggravée par le fait que les produits chimiques commercialisés sont souvent transformés en un certain nombre de produits de dégradation (généralement encore moins connus, lorsqu'ils atteignent l'environnement) et/ou qu'ils vont former des sous-produits, des composés néoformés, etc. De plus, étant donné la complexité et la variabilité inhérentes aux UVCB⁵ qui posent des problèmes considérables pour établir une similarité suffisante des substances sur la base des caractéristiques chimiques ou d'autres données, les NAMs pourraient être utilisées pour mieux caractériser la similarité de ces substances et soutenir des possibles regroupements [6].

En conséquence, la vitesse à laquelle le marché mondial des produits chimiques se développe dépasse les capacités d'évaluation et de gestion des risques chimiques. À titre d'exemple, pour les quelque 25 000 produits chimiques enregistrés dans le cadre du règlement REACH, l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a récemment indiqué que 88 % des dossiers examinés en 2020 étaient incomplets, notamment en ce qui concerne les effets à long terme [4].

Enfin, les tests de toxicité traditionnels sont coûteux, très consommateurs de temps et surtout réalisés chez l'animal, ce qui pose des problèmes d'éthique voire parfois même de pertinence.

Ainsi, les approches standards ne peuvent pas être utilisées de façon généralisée et systématique, et, dans une optique de recherche de nouveaux moyens pour résoudre cette situation, de nouvelles méthodes d'identification des dangers et des expositions plus rapides et moins coûteuses, tout en étant prédictives de potentiels effets chez l'homme, apparaissent nécessaires.

3 ExpoCast est une initiative de l'US EPA visant à développer des approches et des outils de modélisation nécessaires au dépistage, à l'évaluation et à la classification de milliers de produits chimiques en fonction de leur potentiel d'exposition humaine (Wambaugh JF, Setzer RW, Reif DM, *et al.* High-throughput models for exposure-based chemical prioritization in the ExpoCast project. *Environ Sci Technol* 2013 ; 47 : 8479-88).

4 <https://www.epa.gov/chemical-research/rapid-chemical-exposure-and-dose-research>

5 Les UVCB (*unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials*) sont des substances de composition inconnue ou variable et/ou des produits de réaction complexes et/ou des matières biologiques.

Bases de données issues de NAMs

Il existe d'ores et déjà des bases de données importantes issues de NAMs. Citons à titre d'exemple, ToxCast/Tox21 qui utilisent des méthodes de criblage à haut débit (HTS) permettant d'identifier ou de prédire des voies de toxicité (cibles multiples par voie), d'obtenir d'éventuelles signatures de toxicité de produits chimiques, et répondant aux besoins de sélection et de priorisation des produits chimiques réglementés par l'EPA.

Ainsi, depuis la création de Tox21 en 2008, les programmes ToxCast/Tox21 ont généré un grand nombre de données de bioactivité, accessibles publiquement, pour le *screening* (dépistage) et la prédiction de dangers. Précisément, la version 3.2 d'Invitrodb, base de données de ToxCast publiée en août 2019⁶, contenait 15 sources d'essais différentes couvrant (au moins) 443 cibles uniques liées aux gènes avec 1 473 endpoints (paramètres biologiques) d'essais uniques. Des quantités variables de données étaient disponibles pour plus de 10 000 substances. Si ToxCast ne couvre pas toutes les parties de la biologie, sa base de données continue de s'agrandir au fil du temps...

Il est intéressant de souligner que, dans la méthodologie décrite dans le guide publié par l'ECHA et l'EFSA pour l'identification de perturbateurs endocriniens dans un contexte réglementaire⁷, il est recommandé entre autres, de consulter les bases ToxCast/Tox21 pour renseigner les modalités. Par exemple, pour l'évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne liée au récepteur œstrogénique (RE), 18 tests *in vitro* à haut débit mesurant l'activité agoniste et antagoniste sont référencés. Ainsi, plusieurs tests utilisant différentes technologies sont mis en œuvre et différents endpoints sont évalués : liaison au récepteur, dimérisation, liaison chromatinienne, activation transcriptionnelle et prolifération cellulaire dépendante du RE, tout en évaluant les potentielles interférences, afin de prédire si une substance chimique est un agoniste ou un antagoniste du RE [7].

Un autre exemple est lié à l'AOP qui a été établi pour la sensibilisation cutanée, depuis la liaison covalente aux protéines dermiques à la présentation de l'antigène médiée par les cellules dendritiques aux cellules T naïves induisant l'activation et la prolifération des cellules T spécifiques des allergènes. Cette connaissance mécanistique a permis de développer un certain nombre de NAMs [2]. Étant donné qu'aucun des NAMs ne couvre à lui seul la complexité de la sensibilisation cutanée, des IATA (*integrated approaches to testing and assessment*, « approches intégrées des tests et de l'évaluation ») sont nécessaires pour identifier de manière adéquate le danger et l'évaluation de la puissance correspondante pour la sensibilisation cutanée. Les IATA sont des approches pragmatiques, fondées sur la science, pour la caractérisation des dangers chimiques, qui reposent sur une analyse intégrée des informations existantes associée à la production de nouvelles informations à l'aide de stratégies d'essai basées sur les NAMs [8].

Intérêts des NAMs pour soutenir des décisions réglementaires

Depuis quelques années, des ateliers spécifiquement dédiés à l'utilisation des NAMs à visée réglementaire ont été menés au niveau international, et des centres de validation ont été créés en Europe, aux États-Unis, au Canada, au Japon, en Corée et au Brésil [1].

En 2016, l'ECHA a organisé un atelier sur l'utilisation des NAMs en science réglementaire dans un contexte d'utilisation pour les approches *read-across*, en utilisant le cadre d'évaluation de la lecture

6 <https://clowder.edap-cluster.com/spaces/6148a37de4b0b85abf323963>

7 (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009.

croisée (*read-across assessment framework* [RAAF]) [3]. Pour rappel, selon l'annexe XI du règlement REACh, les substances dont les propriétés physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques sont susceptibles d'être identiques en raison d'une similarité structurelle peuvent être regroupées en une seule catégorie de substances. L'application du concept de groupe exige que les propriétés physicochimiques, les effets sur la santé humaine et sur l'environnement ou le devenir dans l'environnement puissent être prédits à partir des données relatives à la (ou aux) substance(s) de référence de la catégorie, par interpolation à d'autres substances du groupe. Cela évite de devoir tester chaque substance pour chaque paramètre.

Il a été conclu que les données issues de NAMs facilitent l'application de l'approche *read-across* et fournissent des informations utiles et utilisables pour la sélection et la hiérarchisation des priorités. Le fait que les NAMs peuvent améliorer la confiance dans les approches *read-across*, en particulier pour définir les limites des catégories et pour caractériser les similitudes/dissimilitudes entre les substances sources et cibles, a été confirmé au cours d'un atelier organisé par les partenaires du programme de recherche H2020 EU-ToxRisk, en étroite collaboration avec des représentants réglementaires d'organisations clés (ECHA, Autorité européenne de sécurité des aliments [EFSA], Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs [CSSC] et des représentants d'agences nationales de plusieurs pays européens, du Japon, du Canada et des États-Unis, ainsi que de l'OCDE) [9].

Le débat général en cours sur l'approche *read-across* a confirmé que l'utilisation de NAMs pour étayer la similarité chimique et toxicologique était l'une des innovations les plus importantes pour améliorer son acceptabilité [9].

En plus de décrire la dynamique, les NAMs peuvent être utiles en termes de cinétique et de métabolisme qui peuvent jouer un rôle important dans la démonstration de la similarité ou de la dissimilarité entre les membres d'une catégorie. Les NAMs ont également été jugées efficaces pour fournir des données quantitatives en corrélation avec les traditionnelles doses sans effet nocif observé (NOAEL) utilisées dans l'évaluation des risques, tout en réduisant l'incertitude sur la conclusion finale [9].

Concernant le volet exposition, il a été démontré que les NAMs peuvent contribuer à l'évaluation de l'exposition en fournissant, par exemple, des informations sur le volume de production et d'utilisation.

Un point de vue intéressant a été le conseil de calibrer le nombre de nouveaux tests qui devraient être soigneusement sélectionnés. Malheureusement, mais sans surprise, il n'existe pas d'approche unique adaptée à chaque cas, ce qui nécessite une analyse minutieuse pour définir l'approche optimale. L'analyse et l'évaluation de chaque cas spécifique par des experts restent une étape importante du processus [9].

Obstacles actuels à l'utilisation des NAMs à des fins réglementaires

Au cours de l'atelier international intitulé « Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessments », réunissant un groupe de scientifiques réglementaires représentant les États-Unis, le Canada, l'Europe, l'Australie et l'Asie, des obstacles à l'utilisation des NAMs dans la prise de décision réglementaire ont été mentionnés [10] :

- dans certains contextes réglementaires, des tests spécifiques sont requis pour la prise de décision, et l'utilisation des NAMs n'est tout simplement pas envisageable sans les modifications législatives correspondantes ;

- un autre obstacle important est la pratique actuelle consistant à comparer les résultats de NAMs à ceux des études sur les animaux de laboratoire. En effet, la question de savoir si les systèmes de criblage *in vitro* à haut débit permettent de prédire de manière fiable les endpoints toxicologiques *in vivo* a régulièrement été soulevée. Par exemple, initialement, les données ToxCast ont été utilisées pour démontrer des associations significatives entre les résultats des tests *in vitro* et les paramètres *in vivo*, mais dans une analyse complète qui a évalué la performance prédictive des tests *in vitro* de la phase I de ToxCast pour plus de 60 paramètres *in vitro*, il a été constaté que les méthodes HTS⁸ ne prédisaient pas avec précision les effets *in vivo* [11]. Pour remédier à cette limitation, la phase III du programme ToxCast vise à utiliser des lignées cellulaires plus pertinentes sur le plan biologique et certains systèmes d'organes modèles tridimensionnels afin d'améliorer la prévisibilité *in vitro* à *in vivo*. Pourtant, il est peu probable que les NAMs substituent les études sur animaux de laboratoire à un niveau équivalent. En effet, l'utilisation des tests sur animaux en tant que référence doit d'abord être reconsidérée, étant donné le nombre croissant de preuves provenant d'études épidémiologiques qui remettent en question leur caractère prédictif et leur couverture limitée des effets néfastes importants sur la santé, ainsi que leur fiabilité [12] ;
- le manque de compréhension, de formation et de confiance dans l'application des NAMs nécessite un engagement, une coordination et une éducation accrues des régulateurs, des décideurs et du grand public. Dans ce sens, l'une des principales pistes de progrès consiste à collaborer à l'échelle mondiale afin de permettre l'accès et d'accroître le partage des données par exemple par le biais de plateformes ;
- enfin, il existe un certain nombre d'autres obstacles, notamment le transfert de l'acquisition de compétences sur la mise en œuvre de NAMs, du laboratoire de recherche vers des installations commerciales accessibles à l'industrie, l'obtention d'un plus grand nombre d'exemples de réussite dans l'utilisation des NAMs pour renforcer la confiance, l'accélération de l'extrapolation des résultats d'essais *in vitro* à l'*in vivo*, parvenir à un accord international sur les protocoles de NAMs, examiner comment les NAMs peuvent être utilisés dans la classification des dangers, maîtriser leur interprétation (comprendre la signification de résultats positifs ou négatifs), démontrer que les évaluations qualitatives des risques basées sur les NAMs peuvent être utiles, et comprendre les incertitudes et les variabilités relatives présentes dans les NAMs par rapport aux études toxicologiques traditionnelles.

Comment étendre l'intégration de résultats des NAMs dans les évaluations réglementaires ?

Améliorer la fiabilité et la pertinence des données issues des NAMs

L'intégration efficace et réussie de résultats générés par des NAMs nécessite la génération de données fiables et pertinentes par rapport à une utilisation spécifique. Il est donc important de développer des outils et des critères qui facilitent une évaluation scientifiquement fondée, structurée et transparente de la fiabilité et de la pertinence des données de toxicité *in vitro*, afin d'éclairer efficacement l'évaluation réglementaire des dangers et des risques [13]. La fiabilité représente une mesure objective de la reproductibilité intra et interlaboratoire et fait référence à la capacité d'une méthode à produire des résultats cohérents et reproductibles qui permettent des mesures ou des prédictions de toxicité.

⁸ Les méthodes HTS (*high-throughput screening*) sont des méthodes de criblage à haut débit utilisant des équipements automatisés afin de tester rapidement de très grandes quantités d'échantillons pour leur activité biologique à l'échelle d'un organisme modèle, au niveau cellulaire ou moléculaire.

La pertinence, quant à elle, fait référence à l'utilité de ces résultats dans un but particulier, sur la base des informations scientifiques existantes. Les efforts de validation en toxicologie consistent notamment à examiner la reproductibilité des résultats entre laboratoires et à différents moments [1].

Il faut aussi reconnaître qu'aucun test n'est parfait, qu'il existe des interférences possibles avec les systèmes d'essai, et qu'il est souvent nécessaire de mettre en œuvre plusieurs essais puis de recourir à un modèle permettant d'intégrer l'ensemble des résultats des différents essais, afin de les résumer et permettre de les pondérer (*weight of evidence*, « poids de la preuve »).

Si l'intégration de NAMs permet de cribler plus rapidement et à moindre coût les substances chimiques en vue de détecter leurs effets biologiques indésirables potentiels, il est néanmoins nécessaire afin de garantir la validité des données, comme cela a été clairement défini sur la base des propositions issues du projet EU-ToxRisk qui a développé une stratégie pour fournir des données NAMs valides du point de vue réglementaire [14], entre autres :

- d'évaluer l'état d'avancement des NAMs selon des critères définis (caractéristiques du système d'essai, schéma d'exposition, existence de données historiques, etc.) ;
- de documenter les méthodes d'essai dans une base de données accessible publiquement ;
- de déposer des procédures opérationnelles standardisées (SOP), par exemple dans la base de données DB-ALM du JRC⁹ ;
- de spécifier l'objectif des essais ;
- de décrire le système de traitement des données, etc.

L'ensemble de ces propositions rejoint l'approche de la validation « fit-for-purpose » telle que caractérisée par le Comité de coordination interagences pour la validation des méthodes alternatives (ICCVAM).

Ces premières étapes s'avèrent essentielles pour permettre l'intégration de données issues de NAMs aux données standards.

Appliquer des NAMs adaptées aux besoins

Il est nécessaire de mieux définir les NAMs et de fournir une vue d'ensemble sur où et comment les NAMs pourraient être appliqués à l'avenir. Ainsi, il est nécessaire de circonscrire le périmètre d'utilisation de données issue de NAMs. La première étape consiste donc à déterminer lequel des trois principaux contextes correspond à l'objectif final : hiérarchisation, sélection des dangers ou évaluation des risques [2]. Ensuite, tout en reconnaissant qu'aucun test n'est parfait, il est nécessaire de « calibrer » le nombre de NAMs qui doivent être soigneusement sélectionnés, en évitant l'écueil du « *plus il y en a, mieux c'est* ».

Malheureusement, il n'existe pas d'approche unique adaptée à chaque cas, ce qui nécessite une analyse minutieuse pour définir la stratégie optimale. L'analyse et l'évaluation de chaque cas spécifique par des experts restent une étape importante du processus [9].

9 La DB-ALM (*database on alternative methods*) correspond à la base de données obtenues à l'aide de méthodes avancées et alternatives du JRC (le Centre commun de recherche est le service scientifique interne de la Commission européenne qui réalise des recherches et fournit des conseils scientifiques indépendants fondés sur des éléments factuels, qui contribuent à étayer l'élaboration des politiques de l'UE).

Renforcer la confiance et la compréhension des régulateurs et des parties prenantes

Une récente enquête menée auprès de professionnels de la toxicologie suggère que l'acceptation limitée de la réglementation et l'interprétation complexe des données nuisent à l'adoption et à l'utilisation des NAMs [15]. Afin de surmonter cet obstacle, une des étapes est de poursuivre les études de cas dans les domaines de l'évaluation des produits chimiques pauvres en données, de l'exposition et de la comparaison des points de départ des études NAMs avec les évaluations traditionnelles des risques. Il sera également nécessaire de proposer un cadre d'évaluation des NAMs pour l'évaluation de la sécurité sanitaire, tel que celui proposé récemment [2]. Enfin, la formation et l'éducation à l'utilisation et à la signification des NAMs seront indispensables dans tous les groupes de parties prenantes.

Pour rappel, dans un certain nombre de cas, afin de permettre l'intégration de NAMs dans les évaluations réglementaires, des modifications législatives s'avéreront nécessaires.

Conclusion

Devant la multitude de substances chimiques actuellement sur le marché qui dépasse les capacités d'évaluation et de gestion des risques chimiques, la durée et le coût des études et la nécessité d'adopter les principes des 3R (remplacement, réduction et raffinement de l'expérimentation animale), l'utilisation de NAMs pour caractériser les dangers et les expositions aux substances chimiques plus rapidement, plus précisément et plus efficacement doit être perçue comme une opportunité.

Les NAMs fournissent des informations permettant de hiérarchiser, ou caractériser, les dangers et les expositions, et s'inscrivent dans une stratégie alternative voire complémentaire de l'évaluation des risques en évitant l'utilisation de modèles expérimentaux animaux. Elles peuvent aussi permettre l'élucidation de mécanismes et/ou de modes d'action toxiques, voire mettre en évidence les lacunes potentielles en matière de connaissances dans le système actuel d'essais standards.

Les données de NAMs sont encore peu reconnues comme pouvant être utilisées dans des processus réglementaires d'évaluation mais, dans un futur proche, leur utilisation pourra très probablement être élargie pour caractériser pleinement le danger, les propriétés toxicocinétiques ainsi que les expositions à des substances chimiques. Pour cela, il sera nécessaire de dépasser les obstacles actuels à leur intégration à des fins réglementaires, notamment en améliorant la fiabilité et la pertinence de ces données et en renforçant la confiance et la compréhension des régulateurs et des parties prenantes.

Si les NAMs sont utilisées pour certaines applications réglementaires de façon parcimonieuse, leur développement et leur utilisation semblent inéluctables.

Références

- [1] Mondou M, Maguire S, Pain G, *et al.* Envisioning an international validation process for New Approach Methodologies in chemical hazard and risk assessment. *Environmental Advances* 2021 ; 4 : 100061.
- [2] Parish ST, Aschner M, Casey W, *et al.* An evaluation framework for new approach methodologies (NAMs) for human health safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020 ; 112 : 104592.
- [3] European Chemicals Agency. New Approach Methodologies in Regulatory Science. Proceedings of a scientific workshop, Helsinki, 19-20 April 2016. https://echa.europa.eu/documents/10162/22816069/scientific_ws_proceedings_en.pdf/a2087434-0407-4705-9057-95d9c2c2cc57

- [4] Fenner K, Scherlinger M. The Need for Chemical Simplification As a Logical Consequence of Ever-Increasing Chemical Pollution. *Environ Sci Technol* 2021 ; 55 : 14470-2.
- [5] van Dijk J, Gustavsson M, Dekker SC, van Wezel AP. Towards 'one substance – one assessment': An analysis of EU chemical registration and aquatic risk assessment frameworks. *J Environ Manage* 2021 ; 280 : 111692.
- [6] House JS., Grimm FA, Klaren WD, et al. Grouping of UVCB substances with new approach methodologies (NAMs) data. *ALTEX* 2021 ; 38 : 123-37.
- [7] Judson RS., Magpantay FM, Chickarmane V, et al. Integrated Model of Chemical Perturbations of a Biological Pathway Using 18 In Vitro High-Throughput Screening Assays for the Estrogen Receptor. *Toxicol Sci* 2015 ; 148 : 137-54.
- [8] EFSA PPR Panel (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues), Hernandez-Jerez A, Adriaanse P, Aldrich A, et al. Development of Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) case studies on developmental neurotoxicity (DNT) risk assessment. *EFSA Journal* 2021 ; 19 : e06599. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6599>
- [9] Rovida C, Barton-Maclaren T, Benfenati E, et al. Internationalization of read-across as a validated new approach method (NAM) for regulatory toxicology. *ALTEX* 2020 ; 37 : 579-606.
- [10] Kavlock RJ, Austin CP, Tice RR. Chapter 2.13 - US Vision for Toxicity Testing in the 21st Century. In : Balls M, Combes R, Worth A, eds. *The History of Alternative Test Methods in Toxicology*. Elsevier, 2019 : 129-36.
- [11] Tilley SK, Reif DM, Fry RC. Incorporating ToxCast and Tox21 datasets to rank biological activity of chemicals at Superfund sites in North Carolina. *Environ Int* 2017 ; 101 : 19-26.
- [12] Birnbaum LS, Burke TA, Jones JJ. Informing 21st-century risk assessments with 21st-century science. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : A60-3.
- [13] Roth N, Zilliacus J, Beronius A. Development of the SciRAP Approach for Evaluating the Reliability and Relevance of in vitro Toxicity Data. *Front Toxicol* 2021 ; 3 : 746430.
- [14] Krebs A, van Vugt-Lussenburg BMA, Waldmann T, et al. The EU ToxRisk method documentation, data processing and chemical testing pipeline for the regulatory use of new approach methods. *Arch Toxicol* 2020 ; 94 : 2435-61.
- [15] Vachon J, Campagna C, Rodriguez MJ, Sirard MA, Levallois P. Barriers to the use of toxicogenomics data in human health risk assessment: A survey of Canadian risk assessors. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017 ; 85 : 119-23.

PROJET EUROPÉEN « PARC » (PARTNERSHIP FOR THE ASSESSMENT OF RISKS FROM CHEMICALS)

Christophe Rousselle

Agence nationale de sécurité
sanitaire de l'alimentation, de
l'environnement et du travail,
Maisons-Alfort

christophe.rousselle@anses.fr

L'Anses et ses partenaires mettent en place un partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans le cadre du programme-cadre de l'Union européenne « Horizon Europe ». Ce projet d'envergure a pour ambition de promouvoir une nouvelle approche d'évaluation des risques pour les substances chimiques en vue de protéger la santé et l'environnement.

L'Europe a affiché au cours de ces derniers mois une feuille de route ambitieuse pour lutter contre la pollution et réduire l'impact des substances chimiques sur la santé humaine et sur l'environnement. Elle vise ainsi à répondre aux objectifs de développement durable suivants, adoptés en 2015 par l'ONU [1] :

- objectif 3 : permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge ;
- objectif 12 : établir des modes de consommation et de production durables.

La minimisation des impacts négatifs de l'utilisation de produits chimiques a été fixée comme objectif dans le 7^e programme d'action pour l'environnement et constitue une composante majeure du Pacte vert ou Green Deal [2], qui réaffirme l'engagement de la Commission européenne à lutter contre le changement climatique et les défis liés à l'environnement. Parmi d'autres objectifs ambitieux, le Green Deal comprend une ambition « zéro pollution » pour un environnement sans produits toxiques. Dans ce contexte, la Commission européenne a publié un plan d'action « zéro pollution » pour l'air, l'eau et le sol, en lien avec la stratégie « De la ferme à la fourchette » [3] et avec la stratégie sur les produits chimiques pour un environnement exempt de substances toxiques (CSS) [4]. Toutes ces stratégies développées en parallèle bénéficieront de l'innovation dans l'évaluation des risques des produits chimiques.

Pour arriver à répondre à ces enjeux, l'Union européenne a également mis en place son 9^e programme-cadre pour la recherche et l'innovation pour la période 2021-2027 « Horizon Europe » [5], qui fait suite au précédent programme « Horizon 2020 » et reprend certaines de ses dimensions. Ce programme est organisé en différents « clusters » dont celui consacré à la santé dans lequel se situe le partenariat public-public PARC (partenariat pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques,

ou *partnership for the assessment of risks from chemicals*). D'une durée de 7 ans, le partenariat a démarré le 1^{er} mai 2022 pour s'achever, suivant le calendrier prévisionnel, au printemps 2029. Le budget prévisionnel de PARC est de 400 millions d'euros, dont la moitié sera prise en charge par la Commission européenne et l'autre moitié par les États membres partenaires. L'Anses est le coordinateur du partenariat dans sa globalité.

Quels sont les principaux objectifs de PARC ?

Ce partenariat fournira aux évaluateurs et gestionnaires des risques liés à l'exposition des populations humaines aux substances chimiques, de nouvelles données et méthodes ainsi que de nouveaux outils. Il renforcera les réseaux d'acteurs spécialisés dans les différents domaines scientifiques contribuant à l'évaluation des risques. Il contribuera au développement des compétences scientifiques nécessaires pour relever les défis actuels et futurs en matière de sécurité des substances chimiques. Le partenariat a pour vocation de faciliter la transition vers une nouvelle génération de démarche d'évaluation des risques, plus holistique et intégrant la santé humaine et l'environnement.

L'objectif principal de PARC est ainsi de renforcer les capacités européennes en évaluation du risque chimique pour protéger la santé humaine et l'environnement.

Dans ce cadre, trois axes stratégiques ont été définis :

- la collaboration des évaluateurs de risque au niveau national et européen, avec les réseaux scientifiques de chercheurs dans un environnement transdisciplinaire, pour fixer en commun les *priorités en termes de recherche et d'innovation* en évaluation du risque chimique ;
- la mise en place, par les évaluateurs de risques et les réseaux scientifiques, *d'un programme de recherche et d'innovation coordonné* pour répondre aux priorités identifiées pour l'évaluation du risque chimique que les agences sanitaires nationales et au niveau de l'UE doivent mener ;
- l'accès des évaluateurs de risques européens, de leurs réseaux scientifiques et des parties prenantes aux *capacités de recherche et innovation (R&I)* nécessaires pour mettre en œuvre une évaluation du risque chimique innovante.

Certains des projets de recherche de PARC poursuivront des projets d'« Horizon 2020 », notamment le programme conjoint européen pour la biosurveillance humaine dans l'UE « HBM4EU » [6], ou les projets de recherche sur les perturbateurs endocriniens inclus dans le cluster Eurion [7].

PARC devrait également répondre au souhait exprimé depuis plusieurs années par l'Anses et ses partenaires français et européens, que soit mis en place un programme public européen d'études toxicologiques en appui à l'évaluation des risques. Les activités et les études entreprises dans le cadre de PARC répondront à des besoins précis, identifiés par les évaluateurs et gestionnaires des risques liés aux substances chimiques et ne pouvant être prises en charge par ailleurs.

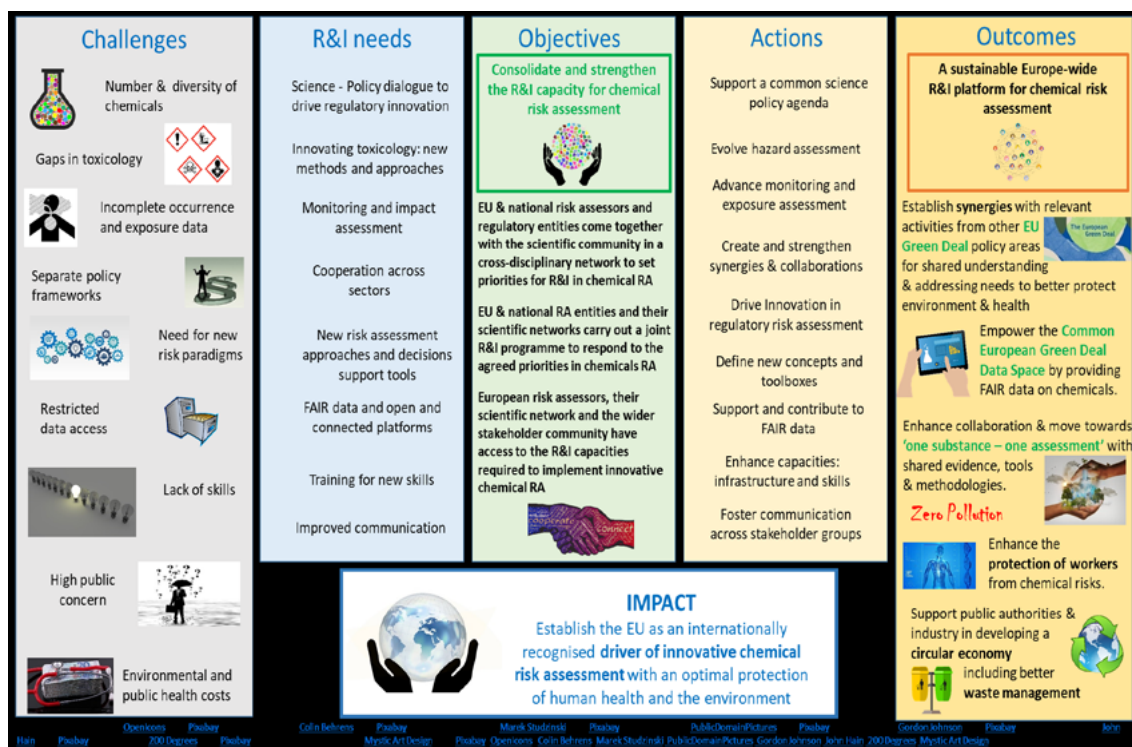
Il est attendu de PARC des bénéfices à trois niveaux :

- *scientifiques* : notamment en créant de nouvelles connaissances dans le domaine de l'évaluation des dangers, des expositions et des risques des substances chimiques, en renforçant le réseau d'experts et de laboratoires en Europe, en décloisonnant les recherches menées dans différents domaines réglementaires et en rendant accessibles des connaissances pointues en matière d'évaluation des risques ;
- *réglementaires et sociétaux* : en contribuant à une meilleure protection de notre environnement et de notre santé, en appuyant les priorités politiques au niveau européen, dont la mise en place du Pacte vert pour l'Europe et de la nouvelle stratégie sur les substances chimiques qui vise le développement d'une chimie saine et durable ;

- *économiques* : notamment en contribuant à la croissance fondée sur l'innovation, par la mise en œuvre d'approches scientifiques et d'une communication ciblée avec les parties prenantes dont les industriels, en ayant un effet de levier sur les investissements R&D, en développant de nouvelles compétences par la formation et en contribuant à l'amélioration des conditions de travail.

La figure 1 présente la logique d'intervention de PARC.

Figure 1. PARC : objectifs et enjeux.



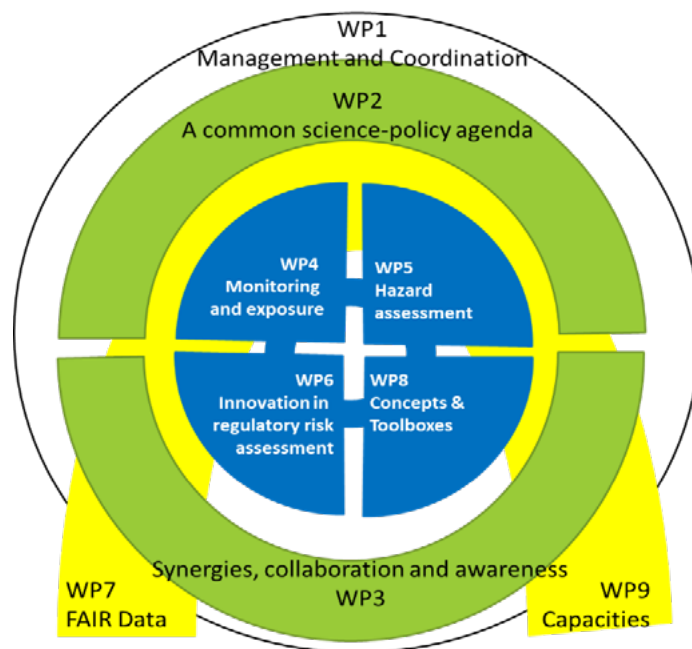
Quelle est l'organisation de PARC ?

Le programme de travail de PARC est structuré autour de 9 *Work Packages* (WPs) (figure 2) :

- **WP1** : coordination administrative et scientifique - pilotage : Anses (France) ;
- **WP2** : agenda commun science/réglementation - pilotage : European Environment Agency (EEA, Europe) et Environment Agency Austria (EAA, Autriche) ;
- **WP3** : communication, collaborations et sensibilisation - pilotage : General Chemical State Laboratory (GCSL, Grèce) et National Health Institute Doutor Ricardo Jorge (INSA, Portugal) ;
- **WP4** : surveillance et exposition - pilotage : Santé publique France (SpF, France) et German Environment Agency (UBA, Allemagne) ;
- **WP5** : évaluation du danger - pilotage : Anses (France) et German Federal Institute for Risk Assessment (BfR, Allemagne) ;
- **WP6** : innovation en évaluation réglementaire du risque - pilotage : National Institute for Public Health and the Environment (RIVM, Pays-Bas) et Swedish Chemicals Agency (Kemi, Suède) ;
- **WP7** : FAIR data (*findable, accessible, interoperable, reusable*, ou facile à trouver, accessible, interopérable et réutilisable) - pilotage : Flemish Institute for Technological Research (VITO, Belgique) et University of Birmingham (UOB, Royaume-Uni) ;

- **WP8** : concepts et boîtes à outils - pilotage : Aristotle University of Thessaloniki (AUTH, Grèce) et Department of Public Health of the University of Naples Federico I (UNINA, Italie) ;
- **WP9** : formation et infrastructure - pilotage : Institute of Health Carlos III (ISCIII, Espagne) et RECETOX - Masaryk University Faculty of Science (RECETOX, République tchèque).

Figure 2. Positionnement et interaction des WPs.



Les WPs 4, 5, 6 et 8 sont destinés à la production de connaissances en réponse aux priorités établies dans le cadre de l'élaboration d'un agenda commun : acquisition de données d'exposition ou de danger sur les substances chimiques prioritaires, développement de nouveaux outils utilisables en évaluation des risques dans un cadre réglementaire, etc. Les autres WPs auront plus un rôle transversal et structurant d'appui au programme (communication, identification de synergies avec d'autres programmes européens et internationaux, gestion et partage des données et des modèles, structuration des capacités de laboratoire, par la mise en place de réseaux et de formations, etc.).

Quels sont les partenaires de PARC ?

À ce jour, le partenariat associe 200 partenaires issus de 28 pays, 5 Directions générales de la Commission européenne (DG-RTD, DG-GROW, DG-ENV, DG-SANTE, JRC) et 3 agences de l'UE (l'Agence européenne pour l'environnement [EEA], l'Agence européenne des produits chimiques [ECHA] et l'Autorité européenne de sécurité des aliments [EFSA]).

En France, outre l'Anses, de nombreux organismes français sont partenaires de PARC (figure 3).

Figure 3. Liste des institutions de recherche identifiées.



Les divers acteurs français ayant un intérêt dans PARC, les ministères impliqués, les partenaires et autres parties prenantes au niveau national sont regroupés dans un « Hub National français », animé par Santé publique France, et dont l'objectif est d'informer les acteurs français des avancées de PARC mais aussi de remonter auprès de PARC les besoins français et faire bénéficier le partenariat de l'expertise française.

Dans le cadre du Pacte vert pour l'Europe et de la stratégie européenne pour une chimie durable, la mise en œuvre de PARC constituera une occasion unique pour les acteurs de l'évaluation des risques, de collaborer dans un contexte réglementaire européen en dehors des agendas sectoriels, souvent très contraints. Le partenariat devrait permettre de dégager des pistes de mutualisation tant au niveau français qu'europpéen et d'optimiser les ressources dédiées à ces activités d'évaluation des risques chimiques.

Pour en savoir plus

- [1] <https://sdgs.un.org/fr/topics>
- [2] https://ec.europa.eu/info/publications/communication-european-green-deal_en
- [3] https://ec.europa.eu/food/farm2fork_en
- [4] https://ec.europa.eu/environment/strategy/chemicals-strategy_en
- [5] https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe/horizon-europe-work-programmes_en
- [6] <https://www.hbm4eu.eu/>
- [7] <https://eurion-cluster.eu/>
https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_he-partnerships-chemical-risk-assessment.pdf

