

REVUE

**E**



EXPERTS

# EXPERTS

*Revue de l'expertise  
judiciaire, publique et privée*

## SANTÉ

et

## ENVIRONNEMENT

- Les dangers
- Les preuves
- Le droit

*Venez participer à notre Symposium (p. 4)*

Bimestriel  
n° 126  
JUIN 2016

[www.revue-experts.com](http://www.revue-experts.com)



**RÉDACTEUR EN CHEF**

Dr. B. Peckels

**RÉDACTEURS EN CHEF ADJOINTS**

J.-M. Heisser-Vernet, J.-C.-F. Martin, A. Nuée,  
B. Ludes, G. Perrault et D. Preud'homme

**DIRECTEUR DE PUBLICATION**

G. Perrault

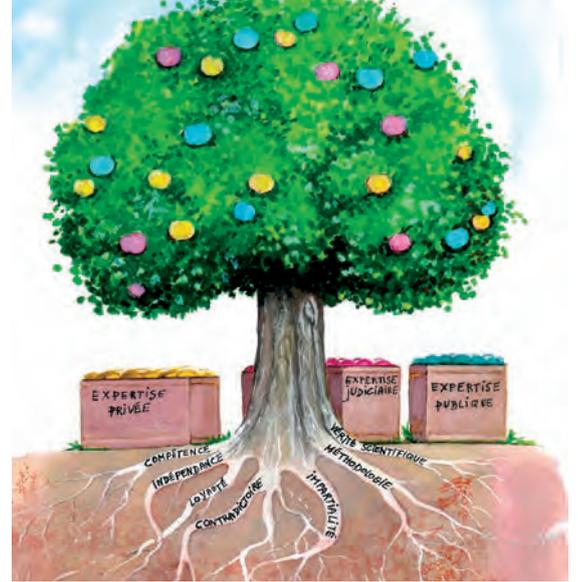
**COMITÉ DE GÉRANCE**

G. Perrault, P. Saupique et J.-L. Tardy

**COMITÉ SCIENTIFIQUE** (La participation au comité de rédaction est signalée par l'astérisque)

M. Arnould | Conseiller à la Cour de cassation  
F. Bardot (\*) | Ingénieur des Mines | Expert près la cour d'appel de Lyon, agréé par la Cour de cassation  
E. Bernard (\*) | Professeure agrégée de droit, IEE Paris VIII  
M.-H. Bernard (\*) | Professeur de médecine légale, CHU de Reims  
T. Bernard (\*) | Avocat près la cour d'appel de Paris  
H. Boulard | Premier président honoraire de la Cour d'appel de Versailles  
F. Casorla | Conseiller d'État de la principauté de Monaco  
D. Champeval | Chirurgien dentiste (Luxembourg)  
Y. Colleu | Procureur hon. TGI Versailles  
C. Delval (\*) | Médecin expert dommage corporel  
B. Denis-Laroque (\*) | Ancien élève de l'École Polytechnique | Pdt Cie nationale des experts en communication  
R. Encinas de Munagorri (\*) | Professeur de droit à l'Université de Nantes  
P. de Fontbressin | Avocat, maître de conférence à l'université Paris-XI  
F. de Gérardon | Expert pour sinistrés en patrimoine et bâtiment Secrétaire général société Abex (Belgique)  
M. Gjidara | Professeur émérite de l'Université Panthéon-Assas  
J.-L. Gillet | SG. des Cours judiciaires suprêmes francophones (AHJUCAF)  
J.-M. Heisser-Vernet (\*) | Architecte DPLG | Président d'honneur de la cie des experts de Nancy  
P. Huver (\*) | Ingénieur, expert près la cour d'appel d'Amiens  
C. Jamin (\*) | Professeur des Universités | Directeur de l'école de droit (Sciences Po Paris)  
G. Jeanpierre (\*) | Direction juridique Véolia environnement  
J. Lasserre (\*) | Président d'honneur de la cie des experts de Nîmes | Ingénieur ETP | Expert bâtiment  
O. Leclerc (\*) | Juriste | Chargé de recherche CNRS (CERCRID)  
M. Leclercq (\*) | Expert-comptable | Expert près la cour d'appel de Versailles | Expert agréé par la Cour de cassation  
C. Lecomte | Doyen hon. de la faculté de droit Versailles Saint-Quentin  
X. Leducq (\*) | Avocat au barreau de Paris  
B. Lissarrague (\*) | Avocat | Ancien Président de la chambre nationale des avoués  
B. Ludes (\*) | Professeur des universités | Directeur de l'IML de Paris  
J.-C.-F. Martin (\*) | Avocat hon. à la cour d'appel de Versailles  
P.-H. Martre (\*) | Docteur en médecine | Past-Président de la Fédération française des associations de médecins conseils experts  
P. Matet | Conseiller à la Cour de cassation  
G. de Monrichard (\*) | Architecte DPLG | Cneaf (Collège national des experts architectes français)  
D. Monestier-Carlus (\*) | Ophthalmologiste | Présidente de la Cnemj | L. Namin (\*) | Diplômé IAP | Chargé d'enseignement Paris II | Sec. gén. Anea  
A. Nuée (\*) | Premier président de la cour d'appel de Versailles  
B. Peckels (\*) | Docteur en médecine | Expert hon. agréé par la Cour de cassation  
G. Perrault (\*) | Expert près la cour d'appel de Versailles | Expert agréé par la Cour de cassation  
D. Preud'homme (\*) | Expert-comptable | commissaire aux comptes | Expert près la cour administrative d'appel de Paris, agréé par la Cour de cassation  
A. Pütz | Président de chambre hon. à la cour d'appel de Rennes  
B. Raynaud | Avocat | Maître de conférence à l'université d'Auvergne  
J.-F. Six | Président du Centre national de la médiation  
M. Taccoen (\*) | Médecin légiste | Expert agréé par la Cour de cassation  
G. Tufféry (\*) | Directeur de recherche honoraire de l'Anses  
V. Vigneau (\*) | Conseiller à la Cour de cassation | Professeur associé à l'Université de Versailles - Saint-Quentin en Yvelines

SARL à capital variable constituée par les Compagnies d'experts des cours d'appel d'Agen, Angers, Basse-Terre, Besançon, Bordeaux, Caen, Colmar, Douai, Dijon, Fort de France, Grenoble, Limoges, Lyon, Metz, Montpellier, Nancy, Nîmes, Orléans, Pau, Poitiers, Reims, Rennes, Riom, Rouen, Toulouse, Versailles, l'Alliance nationale des experts en automobile (Anea), Compagnie des experts près la Cour administrative d'appel de Marseille (Cecaam), la Compagnie des ingénieurs experts près la cour d'appel de Paris, la Compagnie nationale des experts médecins (Cnem), la Compagnie nationale des ingénieurs experts diplômés près les cours judiciaires et administratives d'appel (Cnideca), le Collège national des experts architectes français (Cneaf), la Fédération française des associations de médecins conseils experts (FFAMCE), la Compagnie française des experts construction (CFEC), l'Union des compagnies d'experts près la Cour d'appel d'Aix en Provence (Ucecaap), l'Union des compagnies d'experts judiciaires des Alpes-Maritimes (Ucejam).



© Revue experts - Charlotte Moreau

**SOMMAIRE**

<b>1. ÉDITORIAL.</b> B. Peckels. . . . .	5
<b>2. PROLOGUE.</b> C. Lepage . . . . .	6
<b>3. MISE EN PERSPECTIVE ET CONCEPTUALISATION : L'EXPERT, UN FUNAMBULE OU UNE PYTHIE ?</b> Y. Dupont . . . . .	8
<b>4. LA SANTÉ</b> . . . . .	10
<b>4.1. L'état de bonne santé.</b> B. Peckels. . . . .	11
<b>4.2. Les pathologies environnementales.</b> . . . . .	13
◆ <b>4.2.1. Présentation.</b> J. Spiroux de Vendômois . . . . .	13
◆ <b>4.2.2. Les pathologies d'origine biologique.</b> . . . . .	16
• Les maladies infectieuses émergentes ou réémergentes. J.-P. Lavigne & A. Sotto. . . . .	16
• Les causes infectieuses des cancers en 2016. L. Bastit . . . . .	19
• La résistance aux antibiotiques. J.-P. Lavigne & A. Sotto . . . . .	20
• Les infections associées aux soins. Ph. Berthelot . . . . .	23
◆ <b>4.2.3. Les pathologies d'origine chimique</b> . . . . .	26
• Les perturbateurs endocriniens environnementaux pendant la vie fœtale : quelles conséquences pour l'enfant ? C. Sultan, L. Gaspari, N. Kalfa & F. Paris . . . . .	26
• Les perturbateurs neuroendocriniens. J.-B. Fini et B. Demeinex . . . . .	30
• Les perturbateurs métaboliques : des polluants à l'épreuve du pèse-personne et de la glycémie ! G. Nalbone . . . . .	32
• Polluants environnementaux et cancers. J.-P. Bourdineaud . . . . .	34
• L'épigénétique : expression des gènes et environnement. C. Vélot . . . . .	38
◆ <b>4.2.4. Les pathologies d'origine physique</b> . . . . .	41
• Les particules atmosphériques fines et ultrafines anthropiques : facteur de risque cardiovasculaire et broncho-pulmonaire. G. Nalbone . . . . .	41
• L'ouïe, un sens précieux à préserver de son ennemi, le bruit. P. Foeillet . . . . .	43
• Une remise en cause de l'expertise de l'audition par l'audiométrie. G. Andéol . . . . .	45
• La lumière sur le risque environnemental lié aux diodes électroluminescentes. S. Buffat & J. Plantier . . . . .	47
• Les rayonnements ionisants et la santé. M. Bourguignon . . . . .	50
• L'impact des nanoparticules métalliques et organiques sur la santé. J.-P. Bourdineaud. . . . .	52
• Le changement climatique et ses impacts sur la santé. M. Cucchi. . . . .	60

**1<sup>re</sup> de couverture:** Montage photos : S. Pelé (Photo : Petite fille avec un jouet portant un masque de protection © gorillaimages)

**Secrétariat et abonnements :** Sophie Reboul - info@revue-experts.com  
**Journaliste :** Yohan Vamur - redac@revue-experts.com  
**Communication, marketing :** Samantha Pelé - spele@revue-experts.com  
**Tructeur résumés :** Graham Henson  
Siège de la revue : Editions Revue Experts - 4, rue de la Paix | 75002 PARIS.  
Tél : 01 42 60 52 52 - F : 01 42 60 49 59  
Site internet : http://www.revue-experts.com  
Permanence téléphonique : lundi au vendredi, de 14 h à 18 h  
**Publicité :** SARL Spid com - 7 rue Jacquemars Giélee | 59 800 LILLE  
Tél : 03 28 82 22 13 - F : 03 28 82 22 23  
**Les articles publiés dans cette revue n'engagent que leurs auteurs.**  
**Le directeur de la Publication**  
Cette revue peut être utilisée dans le cadre de la formation permanente.

REVUE BIMESTRIELLE • Tirage : 3500 exemplaires. Gravure/Impression: SPID COM

**TARIFS 2016 EN VIGUEUR**

**NUMÉRO SPÉCIAL « LA SANTÉ ENVIRONNEMENTALE »** 25 EUROS  
**NUMÉRO CLASSIQUE** 15 EUROS  
**ABONNEMENT (6 N°/AN)**  
• FRANCE . . . . . 126 EUROS  
• DOMTOM . . . . . 135 EUROS  
• UNION EUROPÉENNE . . . . . 139 EUROS  
• INTERNATIONAL . . . . . 143 EUROS  
ABONNEMENTS COLLECTÉS (6 N°/AN) . . . . . 110 EUROS  
ABONNEMENT WEB SEUL . . . . . 71 EUROS

N° Commission paritaire papier: 0318 T 83921

N° Commission paritaire numérique: 0617 w 91415

N° ISSN : 0992-2873





## Bernard PECKELS

Rédacteur en chef

Fidèle à ses engagements, la *Revue EXPERTS* consacre aujourd'hui comme chaque année son numéro spécial à un sujet de société d'intérêt général au sein duquel l'expert a toute sa place.

Ceci étant rappelé, on peut noter d'emblée l'importance très particulière de ce numéro dédié à un sujet planétaire d'une actualité brûlante qui touche toute l'humanité.

La santé environnementale, puisque c'est d'elle qu'il s'agit, couvre un très vaste domaine qui s'inscrit dans un ensemble plus vaste encore, celui de l'écologie, dont il faut rappeler l'essentiel afin que chacun situe bien le sujet dans son contexte et saisisse au mieux l'importance des enjeux qui s'y rattachent.

L'écologie est la science du vivant (hommes, animaux, végétaux, micro-organismes) et de ses interactions avec l'environnement (habitat, relations familiales et socio-économiques). Elle étudie les différents ensembles ou écosystèmes que forment entre elles, telles ou telles espèces vivantes, et leur environnement matériel ou immatériel, proche ou lointain. Précisons également que tout écosystème est le résultat d'un équilibre souvent fragile dont la rupture menace la survie et peut entraîner des conséquences plus ou moins graves pour la planète.

Revenant à la santé environnementale dont on peut dire que c'est un domaine pharaonique, nous avons décidé de n'en étudier ici que la santé de l'homme, confrontée à l'environnement de chacun.

Ces préliminaires étant faits, en dehors du prologue et de l'épilogue de maître Corinne Lepage, et la mise en perspective du professeur Yves Dupont, qui en constituent la présentation et la conclusion, ce numéro aborde trois thèmes distincts mais complémentaires : la santé proprement dite, les difficultés de la preuve en la matière et le droit applicable :

- Le chapitre dédié à la santé est de loin le plus conséquent. Après avoir rappelé ce qu'il est convenu d'appeler l'état de bonne santé, vous trouverez un nombre considérable d'articles, constituant un panorama fidèle des différentes pathologies environnementales classées en fonction de leurs agents pathogènes, tant d'origine biologique, chimique, physique, que socio-anthropologique. La conclusion de ce chapitre sur la santé est l'occasion de traiter de la prévention de ces maladies, beaucoup trop négligée aujourd'hui avec des professionnels de santé surtout formés à la médecine de soins.
- Le deuxième chapitre rassemble divers articles montrant les difficultés à établir la preuve d'un dommage en matière environnementale, en raison notamment de la multiplicité des molécules en cause, de l'interaction fréquente de plusieurs d'entre elles pour une même pathologie, des temps d'exposition, etc.
- Enfin, le troisième chapitre est lui consacré au droit devant encore être construit dans le domaine de la santé environnementale, et aux difficiles problèmes de responsabilité et d'indemnisation restant à mettre en place.

On ne saurait terminer cet éditorial sans remercier ici les différents auteurs, tous très spécialisés dans leur domaine, qui ont bien voulu nous faire profiter de leurs savoirs.

Notre dernier mot va aux législateurs et aux politiques sans lesquels rien ne peut aboutir. Souhaitons donc être entendus. ■



# 2. Prologue



Par Corinne Lepage

Avocate

Associée fondatrice du cabinet Huglo-Lepage

Ministre de l'Environnement de 1995 à 1997

Depuis 1995, date à laquelle à ma demande, pour la première fois, le thème santé environnement est entré dans la compétence du ministère de l'environnement, beaucoup et à la fois bien peu ont été faits.

Beaucoup dans la mesure où les études mettant en lumière de manière croissante le facteur environnement dans les pathologies à croissance exponentielle (cancer, maladies pulmonaires, maladies de la dégénérescence, autisme...) se sont multipliées. Il y a 20 ans, les corrélations entre pollution de l'air, particules en suspension, métaux lourds, produits phytosanitaires et différentes maladies s'établissaient sans nécessairement que les connaissances aient permis, à l'époque, d'être très affirmatif dans les liens de causalité. Depuis lors, nous savons tous que les lobbys à l'origine de ces produits (pétrole, chimie, nucléaire, agrochimie... sans oublier bien entendu le maître dans le domaine, le tabac) ont su mettre au point des stratégies puissantes et particulièrement efficaces pour « fabriquer le doute », comme l'a brillamment démontré Stéphane Foucart dans son ouvrage *La fabrique du mensonge. Comment les industriels manipulent la science et nous mettent en danger*, et semer le mensonge. En effet, ils commencent par contester les études établissant les corrélations et les causalités, puis en fabriquent de toutes pièces grâce à des scientifiques financés par les lobbys mais oubliant très clairement ce que conflit d'intérêt signifie, des doutes voire de fausses preuves contraires, pour retarder toujours plus la prise de mesures éminemment essentielles à la santé publique. Cette politique s'est accompagnée de centaines de milliers de dollars et d'euros utilisés pour financer des officines destinées à nuire à la réputation des chercheurs « gênants » et essayer de mettre hors d'état de nuire les lanceurs d'alerte. Aussi, et de manière assez paradoxale, l'émergence du principe de précaution, puis son inscription dans les textes communautaires, dans la charte de l'environnement, et même dans certaines jurisprudences internationales, se sont en réalité traduites par une inversion consistant à appliquer la précaution à l'envers : être précautionneux à l'égard de l'industrie et ne pas l'être à l'égard de la santé publique. Le principe de précaution est devenu au niveau communautaire comme au niveau français un totem brandi comme autojustification à des refus d'investissement trouvant leur source dans des considérations tout à fait différentes et comme un principe d'autant moins appliqué qu'il était invoqué.

Ceci explique que malgré les preuves accumulées de toxicité de produits chimiques - comme les perturbateurs endocriniens, les phytosanitaires, probablement l'aspartame, le diesel et les particules fines - de risques liés à de nouvelles technologies - comme les OGM, les nanoparticules, les ondes électromagnétiques - les bulldozers technologiques sont lancés, permettant à l'industrie d'avoir toujours plusieurs longueurs d'avance sur les connaissances scientifiques des effets. C'est d'autant plus regrettable que bien entendu les coûts collectifs et individuels sont immenses et que tous les investissements qui pourraient être faits en faveur de solutions de

substitution et de productions bio et alternatives ne le sont pas car ils sont souvent peu rentables compte tenu de la facilité avec laquelle les lobbys obtiennent des pouvoirs publics la pérennité de produits contestables et contestés.

Car il ne suffit pas de mettre en cause les lobbys. Les pouvoirs publics, notamment de très nombreux organes d'expertise publique censés évaluer les risques pour le compte des décideurs publics, sont composés de telle manière que la santé publique n'est pas la priorité. La question de l'expertise est une question absolument centrale dans le jeu de dupes qui s'est institué entre experts et décideurs publics : les experts ne décident pas et ne sont donc pas responsables ; les décideurs ne savent pas, s'en remettent aux experts et ne sont donc pas responsables. L'irresponsabilité généralisée et institutionnalisée qui s'est mise en place constitue une large part de l'explication qui peut être apportée à la faiblesse insigne des politiques publiques.

À ceci s'ajoutent, lorsque les faits sont avérés et incontestables, de très grandes difficultés pour en tirer les conséquences que ce soit sur le plan individuel ou sur le plan collectif. Au plan individuel, les obstacles successifs mis sur la route de ceux qui demandent réparation sont immenses voire parfois infranchissables. Non seulement les règles de droit et notamment de preuves sont pensées dans l'intérêt des coupables présumés et non dans celui des victimes, mais la réponse judiciaire est d'une extrême faiblesse. Le turn-over et le manque de moyens flagrants du pôle santé environnement expliquent, par exemple, que les procédures lorsqu'elles sont engagées, ce qui est rare, durent des années et des années et n'aboutissent pas. Le cas de l'amiante est à cet égard particulièrement choquant. Au plan collectif, le chantage à l'emploi et à la délocalisation est, en période de chômage massif, une arme de destruction massive de la santé publique.

Tout ceci permet de comprendre pourquoi en définitive, en 20 ans, les politiques de prévention en matière de santé publique restent les parents très pauvres des politiques publiques, et finalement peu a été fait pour favoriser des conditions de vie plus saine de nos concitoyens. À cet égard, la modestie de la récente loi santé sur les questions de prévention et de santé environnementale doit être hélas soulignée !

C'est la raison pour laquelle il faut féliciter la *Revue Experts* de l'initiative qu'elle a prise en consacrant un numéro complet, particulièrement riche et doté des contributions des meilleurs spécialistes au sujet de la santé environnementale, non pas de manière théorique mais de manière extrêmement pratique, en abordant toutes les thématiques qu'elles soient d'ordre scientifique et médical, d'ordre juridique ou sociétal. Au lecteur de découvrir les différentes facettes du sujet pour se forger son opinion sur une des priorités incontestables de notre temps. ■



# 3. Mise en perspective et conceptualisation : l'expert, un funambule ou une pythie ?



Par le Pr Yves Dupont

Professeur émérite en sociologie (Université de Caen)

Membre du Conseil scientifique du Comité de recherche

et d'information indépendante sur le génie génétique (CRIIGEN)

M.C. : NANOTECHNOLOGIES / OGM / PAS D'ASSURANCE POUR NUCLÉAIRE - RÉF. : ST, F, OO, O1

En une trentaine d'années, l'expertise a envahi les champs économique, politique, social et environnemental, refaçonant profondément l'organisation de la prise de décision tant dans le domaine public que privé dans les pays considérés comme les plus « avancés ». D'abord cantonnée dans le champ assurantiel et du droit, cette manière d'envisager et d'évaluer les « choses » et le monde a, avec la multiplication des risques réels et imaginaires, conquis une place et un pouvoir déterminants dans tous les domaines où les technosciences sont venues accompagner la poursuite de l'industrialisation et de l'artificialisation de la vie. Le lien entre expertise et évaluation des risques s'est cependant noué bien avant l'apparition de la ou des cyndinique(s) à la fin des années 1980<sup>1</sup>. Prenant essentiellement appui sur le calcul des probabilités et les statistiques, cette nouvelle technologie s'est affirmée comme le principal outil d'évaluation des risques car, comme l'a écrit François Ewald, il ne s'agissait que d'un aboutissement : « On ne sait pas assez, en France du moins, que le grand événement politique des deux derniers siècles a sans doute été l'application du calcul des probabilités au gouvernement de la société [...] Le calcul des probabilités, ensuite, allait permettre sinon la naissance, du moins le développement d'une nouvelle technologie politique : la technologie du risque. On allait l'utiliser comme matrice générale pour poser les problèmes sociaux et leur donner leur solution institutionnelle moderne : les assurances. Son succès, considérable, ne s'est toujours pas démenti. »<sup>2</sup> Pas plus, faut-il immédiatement ajouter, que celui de l'expertise dont l'extension a été proportionnelle au réductionnisme qui prévaut dans ces évaluations souvent réduites à des estimations en termes de « coûts-bénéfices ». Mais coûts et bénéfices pour qui ? Utilitarisme et quantification font ainsi bon ménage.

Comme nous allons le voir, ce réductionnisme est en réalité consubstantiel aux glissements qui se sont opérés, d'une part, de la recherche fondamentale à la recherche appliquée ou, en d'autres termes, de la science à la technoscience et du financement public

au privé, piliers du culte de l'innovation. S'agissant de ce que l'on appelle la « santé environnementale » dont traite ce numéro spécial, la capacité de l'expertise à fournir des connaissances fiables en la matière paraît d'autant moins probable que la santé est devenue une industrie et un marché, le patient un client qui recourt souvent à l'automédication, et l'environnement un agglomérat d'artefacts truffé de substances chimiques. Y sont donc totalement intriqués et

en expansion les facteurs, les intérêts et les peurs qu'il faudrait identifier et incriminer dans l'étiologie des risques, des dangers et des pathologies qui peuvent en résulter. C'est pour ces raisons que l'on a toujours affaire, en première apparence, à des *arborescences de causalités*. En première apparence, disons-nous, car sur le fond c'est toujours à des valeurs et à des choix de société, donc à des problèmes politiques, philosophiques et éthiques que sont confrontés les experts, qu'ils en soient ou non conscients ou qu'ils en dénie l'existence et le poids. Ainsi, la question « comment faut-il s'y prendre pour que telle ou telle innovation ne

cause pas de préjudices à ceux qui seront susceptibles d'en "bénéficier" ? » ne peut être dissociée d'une autre, plus fondamentale et qui est celle-ci : « Avons-nous vraiment besoin de cette innovation et les bienfaits qu'elle est censée apporter sont-ils vraiment au service de l'intérêt général ? »

Essayer de définir en quoi consiste précisément une expertise est par ailleurs impossible. Souvent tenue secrète du fait des dépôts de brevets et des « clauses de confidentialité » qui l'accompagnent, l'expertise peut néanmoins être caractérisée par un certain nombre de traits qui en marqueront immédiatement les limites et les ambiguïtés. Fréquemment circonstancielle et de plus en plus souvent réalisée dans l'urgence, voire *a posteriori*, l'expertise répond presque toujours à une demande d'autorisation de mise sur le marché de produits qui vont de l'infiniment petit à l'infiniment grand et dont la dangerosité est difficile à déceler. Une confusion systématique sur la compétence de ceux qui en sont chargés affecte ainsi sa réalisation.

La capacité de l'expertise à fournir des connaissances fiables en santé environnementale paraît d'autant moins probable que la santé est devenue un marché.

Difficile à discriminer par rapport aux « recherches appliquées », l'expertise est enfin censée apporter une « aide à la décision » à ceux qui seront chargés de la prendre. Elle est alors confiée à un ou plusieurs experts qui, à l'exception des comptables, n'ont pas reçu une formation sanctionnée par la délivrance d'un titre ou d'un diplôme spécifiques. L'expert est donc désigné à partir de critères eux-mêmes plutôt obscurs. Est-il un savant, un spécialiste, connaît-il personnellement ceux qui l'auront désigné, s'exposant ainsi à être pris dans des « conflits d'intérêts » ? Sera-t-il rémunéré et par qui ? Pourra-t-il échapper à la pression des lobbies ou au désir de reconnaissance ? À quel(s) type(s) de problème(s) devra-t-il apporter des solutions ? Mais ces solutions existent-elles ? Et que faire lorsqu'une incertitude demeure quant à la réponse que l'on peut apporter ou que le temps nécessaire à la détermination d'une certitude est difficile à estimer. Ce qui est le cas, on le sait, pour l'évaluation des radionucléides, des OGM, des nanoparticules, ou des effets de multiples produits comme les médicaments sur la santé des patients. Devra-t-on alors appliquer le principe de précaution ? On le voit clairement ici, l'expertise s'apparente plus souvent à une prise de pari ou à une prophétie qu'à la mise en œuvre de robustes raisonnements et méthodes scientifiques.

Dans les années 1980-90, l'évaluation des risques par les experts à partir du calcul de probabilités et des analyses en termes de « coûts-bénéfices » a semblé avoir porté un coup qui aurait pu être fatal au droit et aux sciences dites humaines dont de nombreux représentants s'étaient ralliés à cette technologie. La traduction en français de l'ouvrage d'Hans Jonas, *Le principe responsabilité*<sup>3</sup>, a cependant

coïncidé avec la nécessité, ressentie par une minorité de représentants des sciences dites « dures », de se tourner vers d'autres disciplines comme la socio-anthropologie et l'écologie et de réhabiliter la toxicologie. Ce fait a été particulièrement avéré dans le domaine des études relatives à la « santé environnementale » et a favorisé l'apparition d'experts dits indépendants, de « lanceurs d'alerte », ainsi qu'une floraison d'associations rompues aux actions de « désobéissance civile » ou capables d'ester en justice. Les uns et les autres parvenant quelquefois à unir leurs voix et leurs actions pour essayer de les faire converger dans des structures ouvertes et pluridisciplinaires comme le CRIIGEN ou Technologos par exemple.

Ce nouveau numéro de la *Revue Experts* est donc consacré à l'examen des multiples questions qui concernent la santé environnementale et, comme en atteste son sommaire, il s'efforce de traiter de l'ensemble des facettes et des limites qui caractérisent l'expertise en ouvrant ses colonnes à des représentants de nombreuses disciplines dont la coopération est devenue aussi urgente que nécessaire. ■

L'expertise est confiée à un ou plusieurs experts qui, à l'exception des comptables, n'ont pas reçu une formation sanctionnée par la délivrance d'un diplôme spécifique.

#### NOTES

1. Le terme *cindynique* vient du grec et qualifie la science du danger ou de l'étude des risques. Il est officiellement apparu après l'organisation d'un colloque par des industriels à la Sorbonne en 1987.
2. François Ewald, *Histoire de l'État providence*, Le Livre de Poche, 1996, pp. 105-107.
3. Hans Jonas, *Le principe responsabilité, une éthique pour la civilisation technologique*, Éditions du Cerf, 1990, 336 pages (1979 pour l'édition allemande).



## Faculté de droit d'Avignon

# DIPLOME D'UNIVERSITE

## DROIT DE L'EXPERTISE JUDICIAIRE

**Ce diplôme de l'enseignement supérieur propose une formation diplômante, de haut niveau, mise en place par la Faculté de Droit d'Avignon et la Cour d'appel de Nîmes. Il porte sur un enseignement juridique général, puis spécifique aux mesures d'instruction, y compris en matière pénale et administrative. Il aborde des techniques de conduite d'une expertise judiciaire, de manière originale et pragmatique.**

Ce diplôme permet d'obtenir les connaissances nécessaires à l'inscription sur les différentes listes d'experts. Il vise à sensibiliser les futurs experts mais aussi les experts déjà inscrits aux attentes spécifiques des magistrats et à leur permettre de régler les difficultés procédurales auxquelles ils seront confrontés. Il permet de doter les praticiens de l'expertise des connaissances leur permettant, d'une part de bien comprendre le cadre juridique et judiciaire du litige dans lequel ils interviennent, et d'autre part de conduire leur mission à un bon rythme jusqu'à son terme. Ce diplôme est ouvert aux experts déjà inscrits, aux professionnels qui désirent accéder aux fonctions de l'expertise judiciaire et à toute personne désirent approfondir ses connaissances en la matière. Le diplôme ouvre cette année sa 13<sup>ème</sup> session. Une association des anciens étudiants organise chaque année, après les examens, un colloque réunissant des universitaires, des magistrats et des professionnels de l'expertise. Un annuaire est édité.

#### Conditions :

- Inscription sur dossier
- Coût de la formation : 1 200 €

→ Déroulement de la formation : 102 h de cours à raison de 2 jeudis et vendredis par mois de novembre à mars.

#### Responsables pédagogiques

- Jean-Yves BOREL,  
Professeur de droit- Avocat
- Alain BOULOUIMIE,  
Magistrat

#### Secrétariat pédagogique et Inscriptions

Caroline PORTAL  
Service de la Formation tout au long de la vie  
Site Chabran - 1 Avenue de St Jean 84000 AVIGNON  
Tel : 04.32.74.32.21  
sec-du-dej@univ-avignon.fr www.univ-avignon.fr

#### Programme des enseignements :

Connaissance de l'environnement judiciaire	Institutions juridictionnelles Procédure civile Droit des obligations	21 h
Cadres juridique et judiciaire de l'expertise	Les acteurs du procès Les principes directeurs du procès Les différentes mesures d'instruction La responsabilité des experts Le droit et la preuve Le statut de l'expert La procédure de l'expertise Spécificités de l'expertise pénale Conduite de l'expertise	57 h
Pratique de l'expertise	Relations avec les parties et les magistrats Incidents de l'expertise Rédaction du rapport Honoraires	24 h

# 4. La santé

## DANS CE QUATRIÈME CHAPITRE :

- 4.1. L'état de bonne santé (p. 11)
- 4.2. Les pathologies environnementales (p. 13)
  - 4.2.1. Présentation (p. 13)
  - 4.2.2. Les pathologies d'origine biologique (p. 16)
  - 4.2.3. Les pathologies d'origine chimique (p. 26)
  - 4.2.4. Les pathologies d'origine physique (p. 41)
  - 4.2.5. Les pathologies d'origine socio-anthropologique (p. 64)
  - 4.2.6. Soins et Prévention (p. 77)



# 4.1. L'état de bonne santé



Par le Dr Bernard Peckels  
Rédacteur en chef de la *Revue Experts*

M.C. : ENVIRONNEMENT / MÉDECINE PRÉVENTIVE / OMS / PATRIMOINE GÉNÉTIQUE / QUALITÉ DE VIE / SANTÉ - RÉF. : ST, J, 01, 03

La santé, nous savons tous ce que c'est, mais comment la définir ?

Envisagée sous un angle strictement physiologique, la santé est la résultante du bon ou mauvais fonctionnement physique, psychique et biologique des divers organes de tout être vivant, quelle que soit son appartenance au genre humain, à la faune, à la flore ou au monde des micro-organismes.

Envisagée du point de vue des organismes internationaux, la santé humaine s'est progressivement affranchie de sa nature purement physiologique pour s'inscrire au sein de l'environnement dont elle est aujourd'hui indissociable :

- La définition adoptée par l'OMS en 1946 indiquait que la santé est « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmitté ». Par la suite, en 1986, la charte d'Ottawa adoptée par l'OMS, a mentionné que la santé « constitue la mesure dans laquelle un individu ou un groupe est apte à réaliser ses aspirations et à satisfaire ses besoins, et d'autre part à s'adapter à son environnement et à le modifier ».
- La définition proposée par l'OMS, adoptée en 1994 par la conférence d'Helsinki, précisait que « la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures ».

Compte tenu de ce qui précède, si la notion de santé environnementale intègre les caractéristiques de la santé humaine ainsi que la politique et la mise en œuvre des facteurs environnementaux (domestiques, professionnels ou inhérents à la nature) pouvant l'affecter aujourd'hui comme dans le futur, par contre « l'approche courante en écarte ce qui relève de l'exposition volontaire et du comportement individuel, tels par exemple que le tabagisme, la consommation d'alcool ou différents comportements alimentaires », et certains même en excluent « les accidents et pour partie des violences telles que la criminalité ou les effets indirects des guerres ».

Outre ces divergences, se pose aussi la question de la place que doit occuper le patrimoine génétique dans la santé environnemen-

tale. S'il a pu être dit en des temps dépassés, que « l'environnement est tout ce qui n'est pas moi », il nous semble aujourd'hui comme à d'autres « que le patrimoine génétique actuel est influencé par les conditions environnementales passées du fait des mutations et de la sélection naturelle, soit plus globalement du processus d'évolution », et qu'en conséquence, il a toute sa place au sein de la santé environnementale.

Si, et à juste titre, on intègre le patrimoine génétique parmi les éléments relevant de la santé environnementale, *a contrario* est-il compatible avec les principes de solidarité et d'humanité d'en écarter les désordres de santé d'origine volontaire ou accidentelle, sachant que beaucoup parmi eux sont la conséquence directe de problèmes rencontrés au travail, dans la vie privée ou dans la société d'aujourd'hui très clivante et peu solidaire, en particulier pour les plus déshérités d'entre nous ? Sans doute, y a-t-il là une question que partout, citoyens et politiciens doivent se poser... ? Sinon, quel sens faudrait-il donner aujourd'hui au concept de santé environnementale s'il est réducteur, s'il exclut les êtres qui se trouvent dans des situations particulières qui pour la majorité d'entre elles ne sont jamais totalement étrangères à un phénomène indésirable présent dans l'environnement, alors que nous savons tous que le vivant et l'environnement sont les deux éléments d'un ensemble indissociable sans lequel notre planète ne survivrait pas.

Le patrimoine génétique actuel est influencé par les conditions environnementales.



Salle de réunion au siège de l'Organisation mondiale de la Santé (Genève)

En pratique, il apparaît que la santé environnementale et la santé humaine ont les mêmes contenus. Dans ces conditions, la dualité de qualification, et plus précisément la qualification de santé environnementale, ne se justifie qu'en tant que marqueur destiné à sensibiliser massivement les citoyens et les opinions aux actions de santé, tant publique qu'individuelle, car l'une et l'autre nous concernent tous. Encore faut-il préciser que la santé n'est pas uniquement la médecine de soins à laquelle les professionnels de santé, les patients et les politiques sont aujourd'hui formatés à des titres divers, mais qu'elle comprend aussi la médecine préventive qui doit intégrer tous les paramètres environnementaux qui impactent notre état de santé.

Si au sens juridique, la santé et plus exactement la bonne santé, est aujourd'hui un droit, il n'en est pas de même face à la réalité de la vie où elle doit être considérée comme une chance, on serait même tenté de dire comme un luxe, par ceux qui ont le privilège d'en bénéficier à la naissance, voire tout au long de leur vie dans le meilleur des cas. En effet, la santé, comme la vie, n'est pas éternelle. Elle est précaire. Abstraction faite de la vieillesse, lorsque la santé de chacun se dégrade inexorablement, il faut rappeler que toute personne en bonne santé peut un jour ou l'autre être confronté à des risques divers, tels une agression microbienne, un accident, voire une mutation génique, et qu'en conséquence chacun peut et doit protéger son capital de santé.

Disons enfin qu'être en bonne santé induit souvent d'autres bienfaits qu'un état de bien-être, tant pour ses bénéficiaires que pour leur entourage.

La santé, et plus exactement la bonne santé, doit être considérée comme une chance, on serait même tenté de dire comme un luxe.

Dès lors qu'ils ont pris conscience de leur chance et ne sont pas dans une situation familiale ou économique grave, lesdits bénéficiaires sont en mesure de profiter pleinement de leur vie privée, familiale et professionnelle, ainsi que de tout ce qui les entoure et constitue leur cadre de vie.

Quant à l'entourage de ces personnes en bonne santé, c'est-à-dire leur famille, leurs amis, leurs collègues de travail d'une part, la faune et la flore qui les entourent ainsi que leur habitat d'autre part, et plus largement le patrimoine environnemental commun à tous les hommes, tous ceux qui le composent, vivants ou non, doivent aussi profiter de la disponibilité physique, du civisme et des qualités de cœur des plus chanceux. Est-ce là de l'angélisme ? Peut-être pour certains, mais pour d'autres au fait de la réalité de nos sociétés, c'est désormais une nécessité, voire un devoir, de respecter, d'aider et de protéger le vivant et la nature.

Parvenu au terme de notre propos, il y a lieu de noter que les différentes définitions de la santé retenues par les organismes internationaux ne se rapportent qu'à l'état de bonne santé auquel nous nous sommes strictement limités tout au long des lignes qui précèdent.

Pour autant, nous n'avons pas oublié que la santé peut être mauvaise ; cet aspect, et ses retentissements sur l'environnement, que nous n'avons pas abordés sont traités séparément au chapitre suivant (2), consacré aux pathologies environnementales. ■

• **Télésecrétariat Juridique et Médical :**

- QUALITÉ
- RÉACTIVITÉ
- GAIN DE TEMPS
- CONFIDENTIALITÉ

- La **TRANSCRIPTION** est notre métier.
- Nous organisons vos réunions d'expertise, préparons et envoyons vos convocations par LR-AR, par mail, par courrier simple.
- Nous adaptons nos services à vos besoins spécifiques.
- Un serveur sécurisé est mis à votre disposition.

**20 ANS D'EXPERIENCE**

RCS TOULOUSE B 391 925 310 000 32 - 12 Rue de Quérigut 31100 TOULOUSE



**FRAPPE ET MISE EN FORME DE VOS EXPERTISES**  
sous 48 heures en France

**Contactez-nous**  
pour une information plus complète

**05.61.31.08.94**  
email : [cavailliesophie@orange.fr](mailto:cavailliesophie@orange.fr)

La rigueur  
d'un service  
spécialisé  
la flexibilité d'un secrétariat  
personnalisé  
de proximité.

[www.perfosecrétariat.fr](http://www.perfosecrétariat.fr)

## 4.2. Les pathologies environnementales

- 4.2.1. Présentation
- 4.2.2. Les pathologies d'origine biologique
- 4.2.3. Les pathologies d'origine chimique
- 4.2.4. Les pathologies d'origine physique
- 4.2.5. Les pathologies d'origine socio-anthropologique
- 4.2.6. Prévention et Soins

### 4.2.1. Présentation



Par le Dr Joël Spiroux de Vendômois

Médecine environnementale

Président du CRIIGEN (Comité de recherche et d'information indépendant sur le génie génétique)

Membre du conseil scientifique du CRIIGEN

Pôle « Risques, Qualité et Environnement Durable – MRSH »  
à l'Université de Caen

 Après avoir lu la définition de la santé par l'OMS en 1948 (« la santé est un état de complet bien-être physique, psychique et social et pas seulement l'absence de maladie ou d'infirmité »), nous comprenons que nous n'avons jamais mis en œuvre un réel système de santé mais uniquement un système de soins. La diminution de l'espérance de vie aux États-Unis, la diminution de l'espérance de vie en bonne santé en Europe, l'augmentation du nombre des cancers, etc., mettent en lumière les limites de la pensée médicale actuelle, basée en grande partie sur la vision pasteurienne de la maladie et sur le soin. Les pathologies ne peuvent être pensées de façon binaire ou linéaire, comme si un seul agent causal était à l'origine d'une pathologie définie. Dans le cas des pathologies environnementales, « n » facteurs environnementaux ou « n » produits peuvent provoquer une ou plusieurs pathologies ou engendrer un ou plusieurs symptômes.

M.C. : ALIMENTATION / BIEN-ÊTRE / CHIMIE / ESPÉRANCE DE VIE / OMS / PATHOLOGIES ENVIRONNEMENTALES / SYMPTÔMES - RÉF. : ST, J, 01, 03

 After having read the WHO's 1948 definition of health ("health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity"), it is easy to understand that we have never set up a real system of health but only a system of treatment. The reduction in life expectancy in the United States, the reduction in life expectancy in good health in Europe, the increase in the number of cancers, etc, highlight the limits of current medical thinking, largely based on a Pasteurian view of sickness and treatment. Pathologies cannot be perceived in a binary or linear fashion as being the sole causal factor at the origin of a defined pathology. For environmental pathologies, numerous environmental factors or products can provoke one or more pathologies or produce one or more symptoms.

La question des pathologies environnementales est directement liée aux relations des sociétés humaines à leur environnement.

#### 1. HISTORIQUE

Le rapport de l'Homme à son environnement s'est particulièrement modifié au cours des derniers millénaires. Avant la sédentarisation et l'agriculture, l'Homme était au centre de la nature comme sujet et vivait tant bien que mal en symbiose avec elle. Avec l'avènement de

la sédentarisation et de l'agriculture, l'Homme est devenu maître de la nature, la Genèse (9, 1-2) le précise parlant des animaux : « Soyez la crainte et l'effroi... ils sont livrés entre vos mains... ». Puis il a fallu attendre le XVII<sup>e</sup> siècle avec Descartes pour que l'Homme devienne « maître et possesseur de la nature » (*Discours de la méthode*). Chemin faisant nous sommes devenus, grâce au développement des sciences et des techniques au XX<sup>e</sup> siècle, maîtres, possesseurs et destructeurs de la nature : c'est l'avènement de « l'anthropocène », l'Homme est devenu capable de modifier les grands cycles géo-biochimiques (comme l'explique le météorologue et chimiste de l'atmosphère Paul Crutzen - prix Nobel de chimie en 1995).





© szarai

Grâce à Pasteur, avec la découverte des bactéries et de la pasteurisation, l'hygiène bactérienne se développe, occultant les « pots de chambres chimiques » déversés sur la planète grâce à l'accroissement de la chimie minérale et organique de synthèse. Nous payons actuellement un lourd tribut à cette pollution chimique en termes de pathologies.

Nous croyant hors de la nature nous avons oublié les préceptes fondamentaux édictés avant notre ère. Héraclite (450 ans av. J.C.) : « l'état de santé de l'Homme est le reflet de l'état de santé de la terre » ; Hippocrate (400 ans av. J.C.) : « l'aliment est ton premier médicament » ou encore « pour approfondir la médecine, il faut considérer d'abord les saisons, connaître la qualité des eaux, des vents, étudier les divers états du sol et le genre de vie des habitants ». Bref, les fondateurs de la médecine occidentale avaient compris les liens entre santé et environnement.

## 2. MAIS QUELLE DÉFINITION DONNER À LA SANTÉ ?

Comme le rappelle le Dr Bernard Peckels dans son introduction générale, « la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (selon la définition de l'OMS en 1948).

À lire cette définition, nous comprenons que nous n'avons jamais mis en œuvre un réel système de santé mais uniquement un système de soins ! Il est vrai que les soins permettent de recouvrer la santé, mais ce n'est qu'un pis-aller. Depuis les années 40, la découverte des antibiotiques, les soins de la périnatalité, la chirur-

gie ainsi que le développement des matériels et méthodes diagnostiques, ont permis une augmentation de la longévité. Cette embellie a commencé à s'assombrir dès les années 80 avec l'apparition de pathologies nouvelles dues aux xénobiotiques déversés sur la planète et impactant tous les écosystèmes, la biodiversité et nous-mêmes. Il nous faut préciser que la longévité commence à décliner dans les pays industrialisés et que l'âge moyen de survie en bonne santé (donc sans traitement chronique) n'est que de 60 ans pour les hommes et de 63 ans pour les femmes en France.

## 3. QUE CONSTATONS-NOUS ?

Une diminution de l'espérance de vie aux USA (Olshansky et al, 2012), une diminution de l'espérance de vie en bonne santé en Europe (Robine et Cambois 2013), une augmentation du nombre des cancers, HTA, asthme, maladies métaboliques - diabète, surpoids, obésité - (Jia et al, 2013), un accroissement du nombre des maladies neurodégénératives (Pearce et Kromhout, 2014), le développement de maladies affectant de plus en plus la procréation chez les humains : anomalies de la différenciation sexuelle, pubertés précoces (Paris et al, 2012 ; Sultan et al, 2001, 2012), syndrome de dysgénésie testiculaire, cancer du testicule, perte de 50 % de la concentration du liquide séminal en spermatozoïdes (Skakkebaek et al, 2001), sans compter l'accroissement des malformations congénitales (indicateurs de la santé reproductive, Invs 2011-2012).

Ce constat édifiant met en lumière les limites de la pensée médicale actuelle qui est basée en grande partie sur la vision pasteurienne de la maladie... et sur le soin ! Or, ni la vie, ni les pathologies ne peuvent être pensées de façon binaire ou linéaire, comme si un seul agent causal était à l'origine d'une pathologie définie. En la matière, ce qui peut être considéré comme recevable pour des pathologies infectieuses, bactériennes, virales ou parasitaires, ne l'est pas pour les pathologies environnementales en général. En effet, « n » facteurs environnementaux ou « n » produits peuvent provoquer une ou plusieurs pathologies ou engendrer un ou plusieurs symptômes.

Cela rend difficile la mise en évidence d'un lien direct de cause à effet dans le domaine santé-environnement, notamment dans l'interprétation des études épidémiologiques. L'étude DETOX, réalisée en 2004 par WWF, montre que chez 39 eurodéputés, 76 substances chimiques toxiques persistantes ont été retrouvées sur 101 recherchées !

Cette complexité doit dorénavant faire partie intégrante de l'information et de la compréhension des phénomènes en santé. Ernst Haeckel fut en 1866 le créateur du terme « écologie » (du grec : Oikos logos, l'étude de la maison) dont il donne la définition suivante : « par écologie, nous entendons la totalité de la science des relations de l'organisme avec son environnement, comprenant au sens large toutes les conditions d'existence ». Jean Paul Deléage, quant à lui, précise : « l'écologie est la matrice vivante d'une nouvelle conscience et d'une nouvelle culture : celle d'une appartenance à la nature, celle de la présence de la nature au plus profond de nous-mêmes, êtres humains, à la fois partie et acteur du système global de la nature » (Histoire de l'écologie, La Découverte 2010).

L'écologie scientifique met à notre disposition des outils conceptuels pour mettre en évidence les liens du vivant avec l'environnement et donc intégrer la complexité du monde.

L'écologie scientifique met à notre disposition des outils conceptuels pour mieux comprendre ce qu'est l'environnement, mettre en évidence les liens du vivant avec l'environnement et donc intégrer la complexité du monde. Ce sont des définitions comme : « écosystème », « pression de sélection », « adaptation au milieu », « niche écologique », « chaîne trophique », qu'il est nécessaire de connaître et d'intégrer dans nos réflexions et analyses...

#### 4. MAIS QU'EST-CE DONC QUE L'ENVIRONNEMENT ?

À cette question, Albert Einstein répondit : « *c'est tout ce qui n'est pas moi !* ».

Pour pouvoir comprendre cette notion complexe d'environnement, nous allons séparer différentes catégories majeures de notre environnement pour être plus à même de le relier ensuite :

- l'environnement biologique, toute la biocénose, tout le vivant dont nous faisons partie... ;
- l'environnement chimique, qui a connu un essor colossal depuis l'avènement, au début du XX<sup>e</sup> siècle, de la chimie minérale et organique de synthèse ; cela a permis de répandre des millions de tonnes de xénobiotiques sur la planète... ;
- l'environnement physique, les rayonnements ionisants, électromagnétiques, les modifications climatiques dont nous parlons tant... ;
- l'environnement socio-anthropologique, tant il est vrai que nos pathologies, notre bien-être sont aussi fonction des sociétés et

des choix faits par lesdites sociétés pour nous permettre d'accéder à un bon équilibre, c'est-à-dire précisément au bien-être.

Par ailleurs, il faut préciser que l'aspect comportemental est fondamental à intégrer dans cette vaste problématique car : « *en changeant ce qu'il connaît du monde, l'homme change le monde qu'il connaît. Et en changeant le monde dans lequel il vit, l'homme se change lui-même* » (le biologiste Theodosius Dobzhansky).

Ainsi, depuis la conférence d'Helsinki (OMS, 1994) il est précisé que : « *la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures* ».

Et cette définition a été confortée en France par la Charte de l'environnement promulguée le 28 février 2005 sous forme de loi constitutionnelle, laquelle énonce dans son article premier que « *chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et favorable à sa santé* ». Elle fonde l'ensemble des politiques environnementales et la jurisprudence française dans ce domaine.

Il nous faut donc passer à la compréhension et à l'intégration de l'Humain dans ces différentes catégories d'environnement, avec toute la complexité que cela comporte. C'est le plan général du chapitre concernant l'aspect médical des « pathologies environnementales » que je vous propose. ■







SE FORMER, SE METTRE A NIVEAU... ... CONFRONTER SA PRATIQUE A L'ÉTAT DE L'ART

RECHERCHE DES CAUSES ET CIRCONSTANCES D'INCENDIE – MÉTHODOLOGIE NFPA 921

*Carrefour Incendie et CENOLIA Aquitaine organisent des formations à la Recherche des Causes et Circonstances d'Incendie (RCCI).*

*Elles sont dédiées aux experts Incendie Explosion et plus généralement aux professionnels de l'incendie.*

*Venez découvrir la méthodologie internationale recommandée par le NFPA 921 version 2014 ou l'approfondir avec une équipe francophone qui l'enseigne depuis plus de 25 ans au CANADA et qui l'a introduite en FRANCE.*

*Nos experts vous proposent aussi des formations sur de nombreux thèmes liés aux enquêtes et expertises, tels que la détection du mensonge et la conduite des auditions.*

**Vous trouverez dans notre programme toutes les formations de base ou de spécialité pour la conduite efficace d'une expertise incendie :**

- entraînement des experts RCCI  
2jours, 8 scènes les 17 & 18/05/2016 ou les 19 & 20/05/2016 à Orly
- expertise des incendies de véhicules automobiles  
du 15 au 17/06/2016 à Nantes
- connaissance de l'électroménager pour l'expertise incendie  
du 20 au 22 puis du 23 au 24/06/2016 à Nantes
- initiation à l'enquête incendie  
du 26 au 28/09/2016 à Nantes
- perfectionnement pour l'enquête incendie  
du 29 au 30/09/2016 à Nantes
- formation pratique à l'expertise incendie  
du 3 au 7/10/2016 en région nantaise
- comportement des systèmes électriques en milieu d'incendie  
du 7 au 9/11/2016 à Paris

Réservez dès maintenant vos places. Pour tout renseignement, contactez CENOLIA Aquitaine :

Par téléphone au **05 57 78 30 38** ou au **06 11 05 97 82.**

Par mail à [formations-aquitaine@cenolia.com](mailto:formations-aquitaine@cenolia.com) ou [cenolia-formations@free.fr](mailto:cenolia-formations@free.fr)

**Sur notre site Internet [www.cenolia-formations.com](http://www.cenolia-formations.com)**

## 4.2.2. Les pathologies d'origine biologique

- Les maladies infectieuses émergentes ou réémergentes (p. 16)
- Les causes infectieuses des cancers en 2016 (p. 19)
- La résistance aux antibiotiques (p. 20)
- Les infections associées aux soins (p. 23)

### Les maladies infectieuses émergentes ou réémergentes



Par le Pr Albert Sotto  
Service des Maladies infectieuses et tropicales.  
Centre hospitalo-universitaire de Nîmes



& le Pr Jean-Philippe Lavigne  
Service de Microbiologie  
Centre hospitalo-universitaire de Nîmes

 L'émergence de maladies infectieuses n'est pas un fait nouveau. En revanche, la diffusion de nouveaux agents infectieux semble s'accélérer depuis la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Les causes sont multifactorielles : adaptation des pathogènes à un nouvel environnement, modifications environnementales et modifications du comportement humain, tout cela dans un contexte de raccourcissement des temps de voyage, favorisant une diffusion plus rapide des pathogènes émergents. Afin de faire face à ces risques, une approche globale et multidisciplinaire s'impose.

M.C. : ÉMERGENCE / ÉPIDÉMIE / MALADIES INFECTIEUSES / PANDÉMIE / RÉÉMERGENCE - RÉF. : ST, J, O4

 The emergence of infectious diseases is not new. On the other hand, the diffusion of new infectious agents appears to be accelerating in the second half of the 20th century. There are many causes: the adaptation of pathogens to new environments, environmental changes and changes to human behaviour, all within a context of a reduction in travel time that facilitates a more rapid diffusion of emerging pathogens. A global and multi-disciplinary approach is required in order to limit such risks.

### INTRODUCTION

Au cours des années 1970, les progrès accomplis dans la maîtrise du risque infectieux pouvaient laisser espérer si ce n'est une disparition des maladies infectieuses, au moins une disparition des épidémies dans les pays industrialisés. Il était alors noté un fort recul, voire une disparition de certaines pathologies infectieuses grâce à la vaccination des enfants (variole, poliomyélite, diphtérie, tétanos,...). L'amélioration des conditions d'hygiène avait diminué le risque de transmission interhumaine. Enfin, l'antibiothérapie était peu ou pas concernée par la résistance bactérienne.

La suite, nous la connaissons, c'est l'émergence de la pandémie liée au VIH au début des années 80. Cette survenue brutale et inattendue d'une nouvelle maladie infectieuse nous a tristement rappelés les écrits de Charles Nicolle dès 1930 : « Ce qui est nouveau, ce n'est pas la survenue d'une maladie antérieurement inconnue, c'est cette sur-

venue au sein d'un monde qui se croyait définitivement aseptisé, protégé et tranquille.... Les essais de la Nature dans la voie de la création de maladies infectieuses nouvelles sont aussi constants qu'ordinairement vains. Ce qui s'est passé aux époques anciennes où par exception, la Nature a réussi un essai, se répète à tous les instants présents et se répètera de même toujours. Il y aura donc des maladies nouvelles : c'est un fait fatal »<sup>1</sup>.

D'autres émergences ont suivi celle du sida : en 2003 la pandémie liée à un coronavirus causant le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) rapidement contrôlée ; en 2005 - 2006, l'épidémie de Chikungunya qui a touché sévèrement l'île de la Réunion ; une autre épidémie a été décrite dans les départements français d'Amérique en 2014 ; en 2009 - 2010, la pandémie grippale à nouveau variant H1N1. Plus récemment, l'épidémie de virus Ebola en Afrique de l'Ouest a causé plus de 10 000 décès. Depuis quelques mois, l'épidémie de virus Zika sévit en Amérique du Sud.

## Définition

En 2011, le Haut conseil de santé public français a proposé comme définition d'une maladie infectieuse émergente : « un phénomène infectieux ou présumé infectieux inattendu, touchant l'Homme, l'animal, ou les deux. Il peut s'agir d'une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou identifiée ». Ce fut le cas du sida. Il peut s'agir « d'une maladie infectieuse connue, dont l'incidence augmente ou dont les caractéristiques (cliniques, évolutives,...) se modifient dans un espace ou dans un groupe de population donné »<sup>2</sup>. L'épidémie française de rougeole en 2009 – 2010 en est un exemple. « La maladie infectieuse émergente peut résulter d'une modification qualitative ou quantitative des caractéristiques de l'agent infectieux, de la population touchée ou de son environnement ». Cette définition adopte d'une part le concept d'émergence pouvant caractériser la pathologie mais également la zone géographique touchée. C'est ainsi que le virus Ebola, déjà connu en Afrique Centrale, a émergé en Afrique de l'Ouest. D'autre part, cette définition évoque la réémergence, c'est-à-dire essentiellement l'augmentation d'incidence d'une pathologie déjà connue.

En cas de réémergence, lorsque le nombre de cas incidents est important, de nouvelles formes cliniques peuvent être décrites. Ce fut le cas pour l'épidémie de Chikungunya à la Réunion avec notamment la description de formes pédiatriques et de décès<sup>3</sup>. Plus récemment, en Amérique du Sud, un lien a été suspecté entre microcéphalie chez des nouveau-nés et l'infection de leur mère par le virus Zika<sup>4</sup>. Enfin, une maladie peut être dite émergente lorsque cette maladie existait sans être diagnostiquée.

Les maladies émergentes et réémergentes sont fréquemment marquées par leur brutalité d'installation et leur expansion dans le temps et l'espace.

## 1. QUELS FACTEURS CONTRIBUENT À L'ÉMERGENCE DES MALADIES INFECTIEUSES ?

### 1.1. Les microorganismes

Ils sont capables d'évoluer et de s'adapter aux conditions environnementales. Certains peuvent devenir plus virulents et/ou contagieux, c'est le cas notamment des virus grippaux par des phénomènes de recombinaison chez l'animal. Ils peuvent ainsi franchir la barrière des espèces<sup>5</sup>.

Les bactéries acquièrent des résistances aux antibiotiques dont la fréquence et le spectre ne font qu'augmenter depuis l'avènement des antibiotiques<sup>6</sup>. Certaines modifications antigéniques des microorganismes peuvent être à l'origine d'échappement aux vaccins (par exemple, dans le cas de nouveaux variants de la grippe) ou aux tests de dépistage (lors de l'apparition de mutations dans les gènes, de résistance comme par exemple le gène *mecC*, variant du gène *mecA* chez les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline).

Les modifications de comportement, de mode de vie, ou les changements alimentaires favorisent l'émergence de maladies infectieuses.



© Taram Onatkeni

### 1.2. Les vecteurs

Les vecteurs vivants, comme les moustiques et les tiques, deviennent de plus en plus résistants aux insecticides. Leur répartition géographique se modifie, dictée par les modifications du biotope liées sans aucun doute à l'action de l'homme et au réchauffement climatique. Le risque est alors l'émergence de maladies infectieuses connues dans de nouvelles zones géographiques<sup>7</sup>.

### 1.3. La susceptibilité de l'hôte

L'émergence peut être favorisée par une augmentation de la susceptibilité de l'hôte. Le vieillissement de la population et l'utilisation de plus en plus fréquente de médicaments immunosuppresseurs dans le traitement des cancers et des pathologies inflammatoires sont des situations favorisantes.

### 1.4. Les modifications comportementales de l'Homme

Les modifications de comportement, de mode de vie, ou les changements alimentaires favorisent l'émergence de maladies infectieuses. L'augmentation des voyages et la rapidité des transports mettent en contact un hôte avec des pathogènes infectieux contre lequel il n'est pas immunisé. Ce phénomène est exacerbé par la migration de populations, notamment en cas de conflit armé. Le bioterrorisme pourrait être à l'origine de nouveaux modes de transmission de pathogènes. L'anthrax fut une menace constante en 2001 après les attentats de New York.

### 1.5. Les modifications environnementales

La notion d'environnement s'entend au sens large du terme. Les modifications naturelles ou d'origine humaine (déforestation, habitudes agricoles, élevage intensif, changements climatiques) peuvent contribuer au déséquilibre des écosystèmes.



© Pressmaster

Dans ce cadre, l'Homme peut être mis en contact avec des espèces animales ou des vecteurs inhabituels. Rappelons que près des trois-quarts des agents émergents et réémergents apparus dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle étaient d'origine zoonotique. L'urbanisation croissante favorise la promiscuité et donc les risques de transmission interhumaine. Comme déjà indiqué, le déplacement en masse des populations est un facteur de risque d'épidémies. À cela s'ajoutent, pour certains pays, des systèmes de santé déficients contribuant à la difficulté de contrôle des phénomènes émergents.

## 2. COMMENT FAIRE FACE À L'ÉMERGENCE ?

Les principaux éléments qui concourent à la dynamique de l'émergence sont l'adaptation des pathogènes à un nouvel environnement, les modifications environnementales et les modifications du comportement humain. C'est bien entendu l'action sur ces éléments qui devrait concourir à limiter l'émergence. Cela n'est pas toujours évident, notamment si l'on doit faire face à des modifications de grande ampleur. La mise en place de mesures de prévention et l'information des populations, en intégrant la dimension socio-comportementale dans un discours adapté, sont des outils fondamentaux. Le rôle des sciences humaines et sociales prend toute sa place<sup>8</sup>. Dans ce contexte, la biologie médicale doit permettre de mieux comprendre la relation hôte pathogène et les mécanismes qui concourent à une meilleure adaptation d'un pathogène dans un nouvel environnement. Elle doit également permettre un diagnostic plus rapide. La modélisation mathématique peut nous venir en aide<sup>9</sup>. D'un autre côté, il est indispensable de mettre en place des systèmes d'alerte et de réactivité en temps réel, comme le réseau national de coordination pour le risque épidémique et biologique<sup>10</sup>.

Au niveau mondial, le concept « One Health approaches » a pour objectifs principaux de développer les capacités de surveillance et de réponse ainsi que de favoriser les collaborations interdisciplinaires (sciences biologiques, sciences humaines et sociales, pro-

fessionnels de la santé humaine et vétérinaires,...)<sup>11, 12</sup>. Ces actions doivent être menées en lien avec les grands organismes mondiaux (OMS, FAO, Banque mondiale), et les organismes de surveillance et de prévention des maladies,... Cela ne pourra se faire sans la sensibilisation et la participation de nos décideurs politiques.

## CONCLUSION

Le phénomène d'émergence est un phénomène complexe mais l'Homme y occupe une place centrale. Les difficultés de la lutte contre l'émergence des maladies infectieuses résident dans l'impact que nous pouvons avoir notamment sur le comportement humain. Une des clefs de la réussite est la sensibilisation de la population à ces phénomènes qui ne semblent pas prêts de s'arrêter. ■

## NOTES

1. NICOLLE C., *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*. Ed. Librairie Félix Alcan, 1930.
2. « Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives ». Rapport du Haut conseil de santé publique, juin 2011. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=213>. Consulté le 29 avril 2016
3. RENAULT P., SOLET J.-L., SISSOKO D., BALLEYDIER E., LARRIEU S., FILLEUL L., LASSALLE C., THIRIA J., RACHOU E., DE VALK H., ILEF D., LEDRANS M., QUATRESOUS I., QUENEL P., PIERRE V., *A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006*. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 ; 77:727-31.
4. CORDEIRO M. T., PENA L. J., BRITO C. A., GIL L. H., MARQUES E. T., « Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil ». *Lancet.* 2016 Apr 18. pii: S0140-6736(16)30253-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30253-7.
5. LU L., LYCETT S. J., LEIGH BROWN A. J., Reassortment patterns of avian influenza virus internal segments among different subtypes. *BMC Evol Biol.* 2014;14:16. doi: 10.1186/1471-2148-14-16.
6. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe). HCSP 2013. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
7. Surveillance sanitaire en Languedoc-Roussillon. Point épidémiologique au 4 novembre 2015. InVS. <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Languedoc-Roussillon/2015/Surveillance-sanitaire-en-Languedoc-Roussillon.-Point-epidemiologique-au-4-novembre-2015>
8. « Les nouvelles menaces des maladies infectieuses émergentes ». Rapport du Sénat, enregistré à la Présidence du Sénat le 5 juillet 2012 <https://www.senat.fr/rap/r11-638/r11-6381.pdf>
9. GAUTHIER-CLERC M., THOMAS F. « Modélisation mathématique en épidémiologie » in *Écologie de la Santé et Biodiversité*. Ed De Boeck, 2010 : pp 155 – 178.
10. Coordination opérationnelle en réseau du risque épidémique et biologique (COREB). <http://www.infectiologie.com/fr/coreb.html>
11. GEBREYES W. A., DUPOUY-CAMET J., NEWPORT M. J., OLIVEIRA C. J., SCHLESINGER L. S., SAIF Y. M., KARIUKI S., SAIF L. J., SAVILLE W., WITTUM T., HOET A., QUESSY S., KAZWALA R., TEKOLA B., SHRYOCK T., BISESI M., PATCHANEE P., BOONMAR S., KING L. J., « The global one health paradigm: challenges and opportunities for tackling infectious diseases at the human, animal, and environment interface in low-resource settings ». 1. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3257. doi: 10.1371/journal.pntd.0003257.
12. McCLOSKEY B., DAR O., ZUMLA A., HEYMAN D. L., « Emerging infectious diseases and pandemic potential : status quo and reducing risk of global spread ». *Lancet Infect Dis.* 2014 ; 14:1001-10. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70846-1.

# Les causes infectieuses des cancers en 2016



Par le Dr Laurent Bastit  
Oncologue radiothérapeute

 Selon une étude épidémiologique récente, l'OMS évalue à environ deux millions l'incidence mondiale annuelle des cancers d'origine infectieuse. 16 % des cancers mondiaux recensés en 2008 seraient liés à une origine infectieuse. Parmi les principaux agents actuellement identifiés ou mis en cause, on trouve notamment les papillomavirus humains, les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, les virus de l'immunodéficience humaine ou le virus d'Epstein-Barr.

M.C. : CANCER / ÉPIDÉMIOLOGIE / MALADIE DE HODGKIN / MÉDECINE / SIDA / VACCIN / VIH / VIRUS - RÉF. : ST, J, 04, 04

 According to a recent epidemiology study, the WHO estimates that there are approximately two million cancers of infectious origin every year around the world. In 2008, 16% of cancers worldwide were of infectious origin. Among the principal agents currently identified or suspected are, in particular, the human papillomavirus, hepatitis B and C, human immunodeficiency and the Epstein-Barr virus.

Peyton Rous (Baltimore, 1879 - New York, 1970) fut le premier à établir le caractère carcinogène d'un virus sur l'animal en 1911. Cette découverte lui valut de laisser son nom au rétrovirus sarcomatogène du poulet (ou virus sarcomatogène de Rous) et de recevoir quelques décennies plus tard le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1966, conjointement avec Charles Brenton Huggins. Les nombreux efforts mis en œuvre par les chercheurs dans l'entre-deux-guerres pour mettre en évidence des causes ou mécanismes similaires chez l'être humain sont longtemps restés infructueux.

Selon une étude épidémiologique récente, l'OMS évalue à environ deux millions l'incidence mondiale annuelle des cancers d'origine infectieuse (veille sanitaire sur 27 types de cancers, dans 184 pays par Martyn Plummer et Catherine de Martel du Centre International de Recherche sur le Cancer - situé à Lyon-). Seize pour cent des cancers mondiaux recensés en 2008 seraient liés à une origine infectieuse (23 % dans les pays en voie de développement contre 7,4 % dans les pays développés avec, par exemple, moins de 4 % en France en 2000).

Les principaux agents actuellement identifiés ou mis en cause sont :

- les papillomavirus humains (HPV), qui présentent plus de 200 souches différentes. C'est le Pr Harald zur Hausen (1936 - ), virologue allemand, qui a mis en évidence dès 1970, par ses travaux, le caractère pathogène d'HPV pour le cancer du col de l'utérus chez la femme, puis identifié les souches HPV-16 et 18 (respectivement en 1983 et 1984) comme les plus hautement carcinogènes. Il a reçu le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 2008 pour l'ensemble de ses travaux. Ces deux souches sont responsables de plus de 70 % des cancers du col de l'utérus mais également de l'augmentation des cas de

cancers ano-génitaux (marge et canal anal, pénis) et de la sphère ORL (oropharynx en particulier) du fait des pratiques sexuelles oro-génitales de plus en plus répandues, notamment chez les adolescents et jeunes adultes. Le potentiel carcinogène d'HPV 16 et 18 sur la sphère ORL serait, selon certaines études, supérieur au tabac ou à l'alcool. Les simples verrues sont favorisées par d'autres souches (HPV-1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 27, 57, 60...), de même que les papillomes et condylomes ano-génitaux (HPV 6 et 11 à faible potentiel carcinogène) déjà décrits par Hippocrate (V<sup>e</sup> siècle avant J.-C.) ;

- les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C (VHB-VHC) entraînent une augmentation importante du risque d'hépatocarcinome, et semble-t-il des lymphomes non hodgkiniens pour VHC ;
- la bactérie *Helicobacter pylori* est responsable d'au moins 80 % des cancers gastriques et des lymphomes gastriques non hodgkiniens (MALT). Cette infection contractée dès l'enfance toucherait 20 à 50 % de la population française, mais n'induirait un cancer que dans environ 1 % des cas ;
- les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Souches HIV 1 et HIV 2 voire 3 à Cuba) augmentent fortement les risques de sarcome de Kaposi (lésions vasculaires cutanées) mais également des cancers du col de l'utérus et du poumon (encore plus net chez les fumeuses et fumeurs). Les études de cohortes menées depuis 1990 ont montré une incidence augmentée chez les patients atteints du sida pour les cancers du canal anal, du foie (surtout en cas d'excès d'alcool) mais également des lymphomes malins hodgkiniens et non-hodgkiniens, cancers cutanés, cancer de la lèvre ;
- le virus d'Epstein-Barr (EBV), est d'abord responsable de la mononucléose infectieuse. La possibilité d'un agent infectieux de la maladie de Hodgkin est évoquée dès 1966 par Mac Mahon (*Cancer research revue*). L'association d'EBV à la maladie de Hod-



gkin est établie dès 1971 par Levin (*Cancer revue*) par la présence plus fréquente d'antigènes d'EBV dans les cellules tumorales (cellules de Reed-Sternberg) ou une séropositivité supérieure à la population générale. Le virus EBV serait également impliqué dans les lymphomes de Burkitt, et lymphomes non-hodgkiniens ainsi que les cancers du nasopharynx. L'association EBV et maladie de Hodgkin dépend de nombreux facteurs selon le type histologique mais dépend également du sexe, de l'âge, de l'ethnie, du pays d'origine. Il s'agit donc pour l'instant de constatations statistiques car aucun mécanisme carcinogène n'a pu être formellement identifié à ce jour ;

- le virus herpès humain 8 (VHH-8) serait impliqué dans l'apparition du sarcome de Kaposi.

Actuellement :

- de nombreuses études médicales ont montré une production significative d'anticorps sur plusieurs années après la vaccination contre les souches carcinogènes HPV 16 et 18 et une baisse significative des cancers du col d'origine virale chez les jeunes femmes vaccinées. Néanmoins, aucune campagne vaccinale nationale n'est organisée. En effet, plusieurs procès retentissants et médiatisés sur des pathologies secondaires induites par les vaccinations et les suspensions de corruption de certains élus par les compagnies pharmaceutiques ont entraîné l'abandon des campagnes vaccinales nationales, notamment au Canada.

En France, il s'agit d'une démarche individuelle volontaire. Un calendrier vaccinal est proposé et le remboursement total ou partiel est proposé selon les mutuelles ou les conseils départementaux ;

- de nombreux vaccins existent contre le virus de l'hépatite B, néanmoins aucune campagne vaccinale nationale n'est organisée sur la population générale. Seuls les personnels des professions à risque sont obligatoirement vaccinés dans un cadre légal de médecine du travail ;
- un protocole antibiotique associé à un inhibiteur de la pompe à protons permet une éradication efficace d'*Helicobacter Pylori*. Il existe également un protocole de rattrapage en cas d'inefficacité ;
- il n'existe pas à ce jour de vaccin contre les souches HIV 1 et HIV 2 du sida. Seule la prévention a montré son efficacité. Il existe un protocole prophylactique précoce post-exposition à risque. ■

#### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. <http://www.e-cancer.fr>
2. <http://www.larecherche.fr>
3. *Cancer Research Revue*
4. *Cancer Revue*
5. HJALGRIM H., ASKLING J., ROSTGAARD K., et al. *Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis*. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1324-32.

## La résistance aux antibiotiques



Par le Pr Albert Sotto  
Service des Maladies infectieuses et tropicales.  
Centre hospitalo-universitaire de Nîmes



& le Pr Jean-Philippe Lavigne  
Service de Microbiologie  
Centre hospitalo-universitaire de Nîmes

 *La résistance des bactéries aux antibiotiques est un phénomène naturel. Cependant, depuis l'avènement des antibiotiques en thérapeutique humaine, il a été observé un accroissement de la fréquence de cette résistance avec émergence de nouveaux mécanismes. Afin de contrecarrer ce phénomène, des actions ont été mises en place auprès des prescripteurs afin de favoriser le bon usage des antibiotiques. La réduction de la résistance aux antibiotiques passe aussi par une maîtrise de l'utilisation des antibiotiques en dehors du milieu médical et une sensibilisation du grand public.*

M.C. : ANTIBIOTIQUE / ÉMERGENCE / ÉPIDÉMIE / RÉSISTANCE BACTÉRIENNE - RÉF. : ST, J, 07

 *The resistance of bacteria to antibiotics is a natural phenomenon. Since the advent of antibiotics as a treatment for humans, there has been an increase in the frequency of such resistance with the emergence of new mechanisms. In order counter this phenomenon, doctors have been encouraged to properly prescribe antibiotics. The reduction in the resistance to antibiotics is also achieved through a better use of antibiotics outside the medical area and by educating the public.*

## INTRODUCTION

La quasi-totalité des bactéries vit dans le milieu naturel à l'état de quiescence sous forme de biofilm, ce qui les protège d'un environnement hostile. Certaines se sont adaptées à l'Homme, vivant en symbiose avec lui. Un autre moyen de défense des bactéries est leur capacité à résister aux antibiotiques. Ce phénomène n'est pas nouveau. Il existait bien avant l'utilisation des antibiotiques par l'Homme puisque des organismes vivants comme les champignons ou les bactéries des fonds marins sont capables d'en produire<sup>1</sup>. En revanche, depuis le milieu du XX<sup>e</sup> siècle, l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance toujours plus larges, en réponse à la mise sur le marché d'antibiotiques aux spectres eux aussi toujours plus larges a été observée. Ainsi, nous avons l'impression d'une course sans fin.

### Quelques définitions

Un antibiotique est une substance naturelle ou synthétique capable de neutraliser ou d'inhiber la croissance des bactéries.

La résistance naturelle à un antibiotique existe chez toutes les bactéries de la même espèce.

La résistance acquise à un antibiotique n'est pas présente chez toutes les bactéries de la même espèce. Elle est acquise par mutations génétiques sur le chromosome bactérien ou par acquisition de matériel génétique.

Une bactérie multirésistante aux antibiotiques (BMR) est une bactérie qui accumule des mécanismes de résistance à plusieurs antibiotiques (classiquement touchant au moins 3 familles).

Une bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergente (BHRe) est une bactérie commensale du tube digestif, à fort potentiel de diffusion, résistante à la quasi-totalité des antibiotiques disponibles. Elle peut être responsable d'impasse thérapeutique.

## 1. ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Depuis la production industrielle de la pénicilline en 1943, la résistance aux antibiotiques a touché un nombre croissant de bactéries et les mécanismes se sont diversifiés. L'augmentation de l'exposition de la population aux antibiotiques a certes contribué à la diminution de la mortalité par maladies infectieuses, notamment dans les pays industrialisés, mais le revers de la médaille a été l'émergence de mécanismes de résistance pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Elle n'est plus l'apanage de l'hôpital car elle a diffusé dans le milieu communautaire.

Après l'ère du *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline, nous avons connu dans les années 80 les bêta-lactamases, enzymes capables de détruire des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, produites par des entérobactéries comme les *Klebsiella sp.* Plus récemment, les nouvelles bêta-lactamases dites à spectre étendu, ont rendu le choix thérapeutique plus étroit.

Enfin, depuis quelques années, ont émergé les BHRe, d'abord importées par des malades ayant séjourné notamment dans des hôpitaux à l'étranger, puis plus récemment, à diffusion autochtone<sup>2</sup>.

## 2. LES PRINCIPALES CAUSES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La cause majeure d'émergence de la résistance aux antibiotiques est la « pression de sélection » induite par les antibiotiques. Il est globalement constaté un gradient croissant Nord – Sud de la résistance en Europe, correspondant à un gradient croissant de prescription des antibiotiques.

La France est classée parmi les pays les plus consommateurs en Europe avec une consommation 30 % supérieure à la moyenne européenne<sup>3</sup>. C'est donc la surconsommation mais aussi le mésusage des antibiotiques (posologies, durées inadaptées, mauvaise observance des malades) qui sont pointés du doigt.

Le rôle de l'utilisation des antibiotiques en dehors du milieu médical a été récemment rappelé

par un groupe de travail qui a rendu un rapport à la ministre de la Santé. Bien qu'il soit difficile d'en connaître la part imputable dans l'émergence de la résistance, le groupe a évoqué notamment l'automédication humaine, les soins vétérinaires ou l'utilisation des antibiotiques à titre préventif en élevage intensif, les modalités, ou l'absence, de stockage et de traitement des effluents humains et agricoles<sup>4</sup>.

## 3. LES CONSÉQUENCES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La 1<sup>ère</sup> conséquence est la restriction de choix parmi les antibiotiques disponibles pour traiter les malades. Cela conduit à utiliser des antibiotiques dont le spectre risque d'être plus large et donc de créer une pression de sélection. Il s'ensuit un coût écologique avec un impact sur le microbiote, notamment digestif de l'individu traité. Une autre conséquence est le surcoût monétaire lié à la surconsommation mais aussi au choix d'antibiotiques à large spectre encore efficaces, contraint par l'état de résistance. En outre, des épidémies à BMR ou à BHRe peuvent conduire à fermer des unités de soins et donc réduire l'activité d'un établissement de santé<sup>5</sup>.

En 2015, l'étude « Burden BMR » publiée par l'Institut de veille sanitaire a estimé que le nombre d'infections à BMR en France par an était de 158 000 et le nombre de décès par an associés à ces infections à 12 500. Cette étude s'est basée sur des ratios de mortalité attribuable à l'infection à BMR, qui considéraient l'existence de comorbidités chez les patients infectés. L'étude comptabilisait ces décès qu'ils soient directement ou indirectement liés à l'infection.

Il n'a pas été réalisé d'estimation de la mortalité liée au seul fait que la bactérie était résistante<sup>6</sup>. Certains auteurs ont insisté sur l'importance du poids des comorbidités dans l'évaluation de la mortalité attribuable à la multirésistance<sup>7</sup>.

L'augmentation de l'exposition de la population aux antibiotiques a entraîné l'émergence de mécanismes de résistance pouvant conduire à des impasses thérapeutiques.

## 4. COMMENT LUTTER CONTRE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

La lutte contre la résistance bactérienne comprend un volet de surveillance de l'évolution de cette résistance et de la consommation des antibiotiques, grâce des observatoires nationaux et internationaux<sup>3, 8</sup>. Ces données permettent de guider des actions auprès des prescripteurs<sup>9</sup>. Ces derniers sont aidés par la mise en ligne de référentiels de prescriptions (infectiologie.com). Les campagnes de sensibilisation peuvent avoir un effet majeur comme celle lancée en 2002 : « Les antibiotiques c'est pas automatique », avec une réduction de 26,5 % du nombre de prescriptions d'antibiotiques durant les cinq premières années<sup>10</sup>.

En 2015, le rapport « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques » a proposé de très nombreuses actions concrètes pour préserver l'usage des antibiotiques. Il n'est pas possible de les citer toutes ici mais elles sont aussi variées que le financement de Centres régionaux de conseil en antibiothérapie en médecine ambulatoire, la limitation de la durée de la 1<sup>ère</sup> prescription d'antibiotiques à 7 jours, la mise à disposition des prescripteurs d'un « pack communication » composé d'une charte d'engagement public sur le bon usage des antibiotiques (y compris vétérinaires), d'ordonnances spécifiques et de non-prescription d'une antibiothérapie, et de fiches synthétiques d'information sur l'antibiorésistance...<sup>4</sup>.

Le développement de tests de diagnostic rapide des viroses qui ne nécessitent pas d'antibiothérapie doit être favorisé. Ces pathologies sont particulièrement fréquentes chez les enfants chez lesquels une surprescription d'antibiotiques est constatée. Dans le même sens, des tests rapides (en 1 heure) syndromiques permettant l'identification aussi bien de virus que de bactéries à partir d'un prélèvement donné (sang, liquide céphalo-rachidien, selles, etc.) viennent d'être mis sur le marché et pourront participer au bon usage des antibiotiques. De même, de nouvelles voies thérapeutiques devraient être explorées comme les thérapies anti-virulences, les peptides antimicrobiens ou la phagothérapie.



Un autre volet de la « lutte » est la mise en place et le respect de procédures d'hygiène dans les établissements de santé visant à limiter la transmission croisée des BMR et des BHR. Cet aspect « hygiène » ne devrait pas se limiter aux établissements de santé mais prendre en compte l'aspect extra-hospitalier en promouvant des actions dans le domaine de l'hygiène générale au sein de la population.

## CONCLUSION

La résistance bactérienne est un problème mondial de Santé publique. Si les antibiotiques ont fait leur preuve dans le domaine thérapeutique, il n'y en pas eu récemment mis sur le marché qui soient dotés d'un nouveau mécanisme d'action. Leur action pourrait être menacée.

Cependant, tout n'est pas négatif. Depuis quelques années, nous observons une baisse de la résistance du staphylocoque doré à la pénicilline et de la résistance du pneumocoque à la pénicilline et aux macrolides. Une des solutions pourrait résider dans la réutilisation d'antibiotiques anciens qui ne sont plus ou peu prescrits, le « re-développement » de ces antibiotiques reposant sur les standards modernes en intégrant les nouvelles connaissances<sup>11</sup>.

Quoi qu'il en soit, si la lutte contre la résistance bactérienne passe essentiellement par un meilleur usage des antibiotiques, elle nous concerne tous et elle ne pourra se faire sans une sensibilisation du grand public.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ROLINSON G. N., Forty years of beta-lactam research. *J Antimicrob Chemother.* 1998 Jun;41(6):589-603.
2. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Situation épidémiologique du 4 septembre 2015. InVS. <http://www.invs.sante.fr/fr./Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-4-septembre-2015>
3. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
4. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Septembre 2015. Rapporteurs : Dr Jean Carlet et Pierre Le Coz. Paris : ministère chargé de la santé ; 2015, 150 p. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotiques.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf)
5. GISKE C. G., MONNET D. L., CARS O., CARMELI Y. ; ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:813-21.
6. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p. <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012>
7. ROLAIN J. M., ABAT C., JIMENO M. T., FOURNIER P. E., RAOULT D. Do we need new antibiotics? *Clin Microb Infect.* 2016 doi:10.1016/j.cmi.2016.03.012, in press
8. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA). <http://www.onerba.org>
9. <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
10. SABUNÇU E., DAVID J., BERNÈDE-BAUDUIN C., PÉPIN S., LEROY M., BOËLLE P. Y., WATIER L., GUILLEMOT D. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009;6:e1000084. doi: 10.1371/journal.pmed.1000084.
11. THEURETZBACHER U., VAN BAMBEKE F., CANTÓN R., GISKE C. G., MOUTON J. W., NATION R. L., PAUL M., TURNIDGE J. D., KAHL-METER G. Reviving old antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2015 ; 70:2177-81. doi : 10.1093/jac/dkv157.

# Les infections associées aux soins

Par le Pr Philippe Berthelot

Médecin hygiéniste au CHU de Saint-Étienne  
Responsable d'une unité d'hygiène inter-établissements  
(sanitaires et médico-sociaux)

Président de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) de 2011 à 2015



 Une infection est dite associée aux soins (IAS) si elle survient au cours ou à la suite d'une prise en charge d'un patient et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge. Il s'agit d'un problème de santé publique dont la meilleure prévention tout au long du parcours de soins du patient, notamment par l'application des précautions standard d'hygiène, doit être une priorité.

M.C. : BACTÉRIES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES / ÉPIDÉMIOLOGIE / INFECTION ASSOCIÉE AUX SOINS / INFECTION NOSOCOMIALE / PRÉVENTION - RÉF. : ST, J, 07, 14

 Health care-associated infection is an infection occurring in a patient during the process of care in a hospital or other health care facility which was not present or incubating at the time of admission. This is a public health problem. A better prevention throughout the patient's course of care, including through the use of standard hygiene precautions, must be a priority.

## INTRODUCTION

### Définition

Une infection est dite associée aux soins (IAS) si elle survient au cours ou à la suite d'une prise en charge (qui peut être diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient et si elle n'était ni présente, ni en incubation (période s'écoulant entre la contamination de notre organisme par un agent infectieux pathogène et l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie) au début de la prise en charge.

On parle d'infection nosocomiale (IN) quand cette infection survient en établissement de santé. Elle peut concerner les patients, les professionnels et les visiteurs. Le risque infectieux est généré par la conjonction d'un acte de soin, de l'état pathologique du patient et de l'environnement au sens large. On peut ainsi différencier des infections associées aux actes de soins (exemple : infection urinaire après pose d'une sonde vésicale) et des infections associées à l'environnement de soins (infections d'origine environnementale – exemple : légionellose due à une contamination du réseau d'eau chaude sanitaire, aspergillose pulmonaire par contamination de l'air dans un service d'immunodéprimés - ou épidémie).

Le terme « infection associée aux soins » n'induit pas de notion de causalité. L'imputabilité par rapport aux soins doit être discutée : il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre l'intervention et l'infection, notamment en prenant en compte le type de micro-organisme en cause<sup>1</sup>. Par ailleurs dans les cas les plus graves (exemple : bactériémies), le caractère évitable de l'infection peut être discuté à l'aide d'outils de type gestion des risques.

### Épidémiologie

Il s'agit d'un problème de santé publique avec une prévalence estimée en 2012 à 5,1% d'infectés (5,3 % d'IN) en France (environ 350 000 IN par an, soit un coût d'environ 1 milliard d'euros)<sup>2</sup>. Ces taux sont similaires dans les différents pays européens<sup>3</sup>. Les trois IN les plus fréquentes sont les infections urinaires puis les pneumopathies et les infections du site opératoire. Les 3 micro-organismes les plus fréquemment isolés sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*<sup>2</sup>.

La grande majorité de ces infections sont d'origine bactérienne chez des patients soumis à des traitements invasifs (intubation-ventilation ; cathéters vasculaires, urinaires ; chirurgie ; explorations invasives ; mise en place de matériel implanté ...) et favorisées par les facteurs de risque intrinsèques du patient (tels que le diabète, l'immunodépression, les âges extrêmes ...).

De façon générale, les bactéries responsables d'infection nosocomiale sont plus résistantes aux antibiotiques que les bactéries responsables d'infections contractées dans la communauté. Cette résistance augmente dans le temps, liée à la pression de sélection des antibiotiques (la France est un des pays européens le plus consommateur d'antibiotiques) et à la pression de colonisation (écologie microbienne de l'environnement de soins). Ainsi sont d'abord apparues les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (bactéries ayant accumulé des résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques appelées BMR), puis les bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). Ces dernières sont des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries, émergentes selon l'épidémiologie connue, c'est-à-dire n'ayant diffusé en France que sous un mode sporadique ou un mode épidémique limité (sont considérées comme BHRe en France les entérobactéries productrices de carbapénémases et *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides)<sup>4</sup>.

Les bactéries responsables d'infection nosocomiale sont généralement plus résistantes aux antibiotiques que les bactéries responsables d'infections contractées dans la communauté.



© ChinaN/WIT

Les infections nosocomiales virales, telles que les viroses respiratoires et les gastro-entérites, représentent un risque majeur aux âges extrêmes de la vie (exemple virus respiratoire syncytial et gripal chez les nourrissons et les personnes âgées), ainsi que chez les immunodéprimés avec le cas particulier des accidents d'exposition au sang chez les professionnels de santé (virus de l'immunodéficience humaine, hépatite C et B).

## PRINCIPALES MESURES DE PRÉVENTION

Elles sont représentées par les précautions standard d'hygiène<sup>5</sup> avec en premier lieu l'importance de l'hygiène des mains<sup>6</sup> à l'aide de produits hydro-alcooliques (application précédée d'un lavage des mains au savon doux si souillures par des liquides biologiques ou poudre de gants sur les mains, diarrhées à *Clostridium difficile* ou gale). Pour rappel l'hygiène des mains fait partie des 10 mesures clés citées par l'Organisation mondiale de la santé pour améliorer la sécurité des patients<sup>7</sup>. Le port des gants doit être limité à l'exposition aux liquides biologiques et aux muqueuses. Ils doivent être retirés dès la fin du geste. Le port de gants doit être précédé et suivi d'une hygiène des mains. Des équipements de protection individuelle doivent être utilisés par les professionnels de santé en cas de risque de projections de liquides biologiques. Ces précautions standard sont citées dans les recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) notamment dans les recommandations sur les précautions complémentaires d'hygiène (contact, gouttelettes et air)<sup>8, 9</sup> et devraient être révisées prochainement par la SF2H<sup>10</sup>. Les dispositifs invasifs représentent des portes d'entrée potentielles de l'infection et doivent être retirés dès lors qu'ils ne sont plus nécessaires (cathéter vésical, voie veineuse ...).

Les infections nosocomiales virales, telles que les viroses respiratoires et les gastro-entérites, représentent un risque majeur aux âges extrêmes de la vie.

Selon le type d'infection associée aux soins, des mesures spécifiques de prévention doivent être appliquées<sup>11</sup>. On parle maintenant de stratégie multimodale de prévention, ce qui vise à prioriser les mesures reconnues comme les plus efficaces. Pour une meilleure prévention du risque infectieux, il est absolument nécessaire de prendre en compte les mesures organisationnelles et le management de la qualité car il a été démontré le lien entre l'augmentation du risque infectieux, voire de la mortalité, en cas de suractivité (dépassement du taux d'occupation des lits), de déficit en personnel, d'insuffisance de formation et d'évaluations (audits ou surveillances)<sup>12</sup>.

Par ailleurs, le médecin est responsable du nettoyage désinfection, voire de la stérilisation de son matériel ainsi que de l'élimination des déchets médicaux. Une attention particulière doit être apportée à la prévention des accidents d'exposition au sang (mesures barrières notamment, comme l'utilisation de gants pour une prise de sang et matériels de sécurité). Le juste usage des antibiotiques est nécessaire afin de ne pas promouvoir l'émergence de résistance aux antibiotiques. Enfin, comme précisé chaque année par le ministère de la Santé, le calendrier vaccinal fait état de vaccinations obligatoires ou recommandées pour les professionnels de santé.

## PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS

Il n'y a pas de risque zéro pour le risque infectieux associé aux soins. Il a été estimé qu'un tiers de ces infections sont potentiellement évitables<sup>13</sup> mais cela est très dépendant des fragilités présentées par le patient et du type de soin. En cas de survenue d'une infection associée aux soins, elle doit être prise en charge de façon à atténuer les conséquences en mettant en œuvre les moyens nécessaires à sa guérison. Ainsi, en cas d'infection sévère ou comportant un risque potentiel de séquelles fonctionnelles importantes, un recours à un avis spécialisé est nécessaire : cela sera au mieux l'infectiologue, voire le référent antibiotique ou le microbiologiste de l'établissement. Dans les cas les plus compliqués, telles que les infections ostéo-articulaires sur matériel implanté, le recours à une équipe pluridisciplinaire est nécessaire (chirurgien, microbiologiste, infectiologue, radiologue ...) afin de prendre en charge dans les meilleures conditions ces infections (exemple des centres de référence ostéo-articulaires mis en place en France en 2008)<sup>14</sup>.

Comme précisé dans le chapitre épidémiologie, le traitement de ces infections nécessite souvent pour les formes graves ou compliquées des antibiotiques dits de recours, du fait de la fréquente multi-résistance des bactéries aux antibiotiques.

Il existe malheureusement un tarissement de la mise à disposition de nouveaux antibiotiques et les bactéries ont montré leur capacité à développer et à multiplier les mécanismes de résistance conduisant à des impasses thérapeutiques avec pour conséquence une surmortalité estimée autour de 25 000 morts par an en Europe<sup>15</sup> et aux États-Unis<sup>16</sup>. L'étude Burden BMR sur des données de 2012 a estimé que 158 000 infections par an sont dues à des BMR en France, dont 16 000 infections invasives et 12 500 décès associés à ces infections<sup>17</sup>.

## CONCLUSION

Les infections associées aux soins représentent un problème de santé publique. Des progrès ont été réalisés mais le challenge de meilleure prévention de ces infections reste permanent avec la nécessité de développer la prévention des IAS tout au long du parcours de soins (établissements sanitaires, établissements médico-sociaux et ville), comme cela a été rappelé dans le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias)<sup>18</sup>.

Les précautions standard d'hygiène sont le socle de la lutte contre les infections associées aux soins et leur meilleure application doit être une priorité. ■

*(Pas de financement ni de conflit d'intérêts pour le sujet traité)*

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Définition des infections associées aux soins. ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports. direction générale de la Santé. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Mai 2007. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_vcourte.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf). Consulté le 31 mars 2016
- Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>. Consulté le 31 mars 2016
- Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>. Consulté le 31 mars 2016
- Gagnaire J., Verhoeven P., Denis C., Grattard F., Carricajo A., Pozzetto B., Berthelot P. Prise en charge des Bactéries Multi-Résistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé. Feuillet de biologie 2015 ; 322 : 13-20.
- Circulaire N° DGS/DH/98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire\\_249\\_20\\_avril\\_1998.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_249_20_avril_1998.pdf). Consulté 31 mars 2016.
- Recommandations pour l'hygiène des mains. SFHH Juin 2009. [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_recommandations\\_hygiene-des-mains-2009.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_hygiene-des-mains-2009.pdf). Consulté 31 mars 2016
- Who patient safety curriculum guide for medical schools. [http://www.who.int/patientsafety/education/curriculum/EN\\_PSP\\_Education\\_Medical\\_Curriculum/en/](http://www.who.int/patientsafety/education/curriculum/EN_PSP_Education_Medical_Curriculum/en/). Consulté 31 mars 2016
- Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires d'hygiène contact. SF2H 2009. [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_prevention-transmission-croisee-2009.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_prevention-transmission-croisee-2009.pdf). Consulté 31 mars 2016.
- Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air et gouttelettes. SF2H 2013. [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_recommandations\\_air-ou-gouttelettes/SF2H\\_recommandations\\_air-ou-gouttelettes\\_2013.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf). Consulté 31 mars 2016
- A. Savey. Les précautions standard : des recommandations à consolider pour une promotion à renforcer. [http://www.sf2h.net/sf2h/sf2h\\_bulletin-mars2016.pdf](http://www.sf2h.net/sf2h/sf2h_bulletin-mars2016.pdf). Consulté le 23 avril 2016
- Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. ministère de la Santé et des sports. Haut Conseil de la Santé publique. SF2H. Septembre 2010. [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf). Consulté le 31 mars 2016
- Zingg W., Holmes A., Dettenkofer M., Goetting T., Secci F., Clack L., Allegranzi B., Magiorakos A. P., Pittet D. Systematic review and evidence-based guidance on organization of hospital infection control programmes (SIGHT) study group. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection : a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:212-24.
- Imputabilité et évitabilité des infections nosocomiales. Groupe de travail de la SFHH. [http://www.sf2h.net/congres-SF2H-productions-2007/travaux-SF2H\\_imputabilite-et-evitabilite-des-IN.pdf](http://www.sf2h.net/congres-SF2H-productions-2007/travaux-SF2H_imputabilite-et-evitabilite-des-IN.pdf). Consulté 31 mars 2016.
- Instruction DGOS/PF2 no 2010-466 du 27 décembre 2010 relative au dispositif de prise en charge des infections ostéo-articulaires complexes. [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-01/ste\\_20110001\\_0100\\_0117.pdf](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-01/ste_20110001_0100_0117.pdf). Consulté 31 mars 2016
5. EU action on Antimicrobial Resistance – European Antibiotic Awareness Day. [http://europa.eu/rapid/press-release\\_STATEMENT-15-6097\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_STATEMENT-15-6097_fr.htm). Consulté 22 avril 2016
- Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Consulté 31 mars 2016
- Chiffres clés et Questions/Réponses (25/11/2015) de l'étude Burden BMR. [www.invs.sante.fr/content/download/.../3/.../QA\\_Rapport+Burden.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/.../3/.../QA_Rapport+Burden.pdf). Consulté le 22 avril 2016
- Instruction N°DGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS/2015/ 202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2015\\_202to.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2015_202to.pdf). Consulté 2 avril 2016

## À propos des maladies parasitaires

Nous regrettons vivement de ne pas avoir été en mesure de faire figurer dans ce numéro, un article sur les maladies parasitaires, qui comme toutes les affections qui y figurent, sont également étroitement liées à l'environnement. À défaut nous en rappellerons certains éléments essentiels à l'attention de nos lecteurs non médecins :

Ces affections sont dues à des parasites, autrement dit à des organismes vivants dont la survie et le développement dépendent de l'hôte qui les héberge ; ici, il s'agit de l'homme. Rappelons en quelques mots que ces parasites sont unicellulaires (protozoaires) ou pluricellulaires (métazoaires). Les premiers peuvent être flagellés (trichomonas ...), de type rhizopode (amibes ...) ou coccidie (psalmodium, toxoplasme ...) ; les seconds sont des arthropodes (insectes et acariens) et des helminthes, vers ronds ou plats (ascaris, taenia). Les pathologies induites sont très diverses : crises de paludisme, troubles digestifs, infections vaginales par exemple ... ; les portes d'entrée sont également multiples : cutanées, intestinales, vaginales ... ; les localisations géographiques sont continentales ou plus lointaines, en particulier tropicales ; enfin, au niveau des soins et de la prévention, il faut insister sur la place fondamentale de l'hygiène la plus basique (lavage des mains, et des fruits et légumes, cuisson du bœuf et du porc, méfiance face aux eaux possiblement contaminées...).

(Ndlr)



## 4.2.3. Les pathologies d'origine chimique

- Les perturbateurs endocriniens environnementaux pendant la vie fœtale : quelles conséquences pour l'enfant ? (p. 26)
- Les perturbateurs neuroendocriniens (p. 30)
- Les perturbateurs métaboliques : des polluants à l'épreuve du pèse-personne et de la glycémie ! (p. 32)
- Polluants environnementaux et cancers (p. 34)
- L'épigénétique : expression des gènes et environnement (p. 38)

### *Les perturbateurs endocriniens environnementaux pendant la vie fœtale : quelles conséquences pour l'enfant ?*

Par le Pr Charles Sultan (1), le Dr Laura Gaspari (1), le Pr Nicolas Kalfa (2) & l'ass Pr Françoise Paris (1)

(1) Unité d'endocrinologie et gynécologie pédiatriques, Service de Pédiatrie 1, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, et UM, France

(2) Service de chirurgie pédiatrique, Hôpital Layperonie, CHU Montpellier, et UM, France

(Corresponding author : Pr Charles Sultan)

 L'augmentation des maladies chroniques dans le monde, depuis quelques années, s'explique notamment par la contamination généralisée de l'air, de l'eau et de l'alimentation à cause, en particulier, de la présence des perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE). Une contamination aux PEE, d'origine habitationnelle ou professionnelle, des parents constitue un facteur de risque significativement élevé d'ambiguïtés sexuelles, de micropénis ou d'hypospadias chez le nouveau-né masculin. L'impact des PEE sur la réduction de la croissance fœtale est également bien établi.

M.C. : ALIMENTATION / CONTAMINATION DE L'AIR / FŒTUS / PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ENVIRONNEMENTAUX / TROUBLES NEUROPSYCHOLOGIQUES - RÉF. : ST, F, OO, O4

 The increase in chronic illnesses worldwide over the past few years can be explained by the generalized contamination of air, water and food due, in particular, to the presence of environmental endocrine disrupting chemicals (EDC). An EDC contamination, of home or professional origin, of parents constitutes a significantly high-risk factor in sexual ambiguities, micro-penises or hypospadias in newborn boys. The impact of EDC on reducing foetal growth has also been proven.

L'histoire de la médecine est jalonnée de grandes découvertes expérimentales, d'observations cliniques privilégiées, d'études épidémiologiques significatives et d'avancées thérapeutiques originales qui, dans leur majorité, ont contribué à améliorer la qualité et la durée de vie actuelle.

En revanche, depuis quelques années, l'augmentation des maladies chroniques dans le monde, dénoncée par l'OMS entre autres, nous interpelle sur l'impact vraisemblable de la dégradation de l'environnement. De plus, l'évaluation économique des conséquences médicales de la contamination environnementale vient d'être rap-

portée : à hauteur de plus de 150 milliards d'euros par an en Europe, elles réduisent singulièrement le produit national brut des différents pays<sup>1</sup>.

Cette menace invisible, cette contamination généralisée de l'air, de l'eau, de l'alimentation relève en particulier de la présence des perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) (pesticides, plastiques, retardateurs de flamme, dioxines, médicaments, métaux lourds, OGM, nanoparticules, ...).



La plupart des PEE interfèrent avec la synthèse, le métabolisme, l'action cellulaire et moléculaire des androgènes, des estrogènes,

des hormones thyroïdiennes, entre autres<sup>2</sup>. Non seulement les PEE échappent aux lois classiques de la toxicologie (la dose fait le poison), mais l'effet cocktail accentue leur menace sur la santé. Ils sont reconnus comme des acteurs de premier plan dans la physiopathologie des maladies endocriniennes, métaboliques, comportementales, neurologiques, respiratoires et dans le développement exponentiel des cancers hormono-dépendants.

La période fœtale et ses fenêtres de sensibilisation représentent une phase majeure de vulnérabilité aux PEE. À travers des mécanismes d'interférence hormonale, de régulation génétique et épigénétique, les PEE ont contribué à mieux cerner l'origine fœtale de centaines de pathologies à l'âge adulte.

## 1. MALFORMATIONS GÉNITALES DU NOUVEAU-NÉ MASCULIN

Toute imprégnation fœtale par des PEE à activité anti-androgène va retentir sur le développement croissant d'anomalies de la différenciation sexuelle (ADS) du nouveau-né masculin. Il est clairement établi qu'une contamination habitacionnelle ou professionnelle des parents constitue un facteur de risque significativement élevé d'ambiguïtés sexuelles, de micropénis ou d'hypospadias. Dans une étude cas-témoin, nous avons rapporté que le risque relatif de présenter un ADS chez un nouveau-né masculin est de 4.41, lorsque les parents ont exercé une profession exposée aux pesticides (agriculteurs, viticulteurs)<sup>3</sup>.

De la même façon, nous avons observé chez des nouveau-nés brésiliens vivant en zone agricole, où l'utilisation du DDT est autorisée, une forte prévalence de micropénis<sup>4</sup>. Très récemment, une étude prospective que nous avons conduite dans le Sud de la France, nous a permis d'évaluer un risque relatif supérieur à 10 chez les nouveau-nés masculins qui cumulent une contamination fœtale par le PEE secondaire à la profession des parents, à leur activité quotidienne et à la géolocalisation de leur habitat (station d'épuration, région subissant un épandage aérien des pesticides, incinérateur)<sup>5</sup>.

L'altération fœtale des fonctions testiculaires participe à la réduction de la spermatogenèse et à l'augmentation du risque de cancer du testicule chez l'homme jeune<sup>6</sup>.

## 2. RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN

L'impact des PEE sur la réduction de la croissance fœtale est également bien établi. L'augmentation de la prévalence de retard de croissance intra-utérin, que nous avons observée dans notre étude princeps, soulève la question des conséquences endocriniennes, métaboliques et sur la fonction de reproduction, principalement chez les adolescentes et les femmes jeunes<sup>7</sup>.



© Sebastian Kaufitzki

## 3. OBÉSITÉ

Il est vraisemblable que certains PEE activent, pendant la vie fœtale, la différenciation des adipocytes, la croissance et la prolifération de ces cellules, ainsi que la synthèse des lipides. À ce titre, des données récentes soulignent que l'épidémie d'obésité de l'enfant et de l'adolescente relèverait, en partie, d'une contamination fœtale-néonatale par certains PEE : plusieurs études internationales ont fait état d'une relation entre la concentration de DDT pendant la vie fœtale et le BMI de l'enfant<sup>8</sup>. D'autres mentionnent un lien entre pesticides organochlorés et surpoids. Récemment, l'augmentation du BMI a été observée chez des enfants de 6 ans dont les mères exercent pendant leur grossesse une forte activité sportive dans des terrains de golf. Enfin, chez les rats traités par le DES pendant la gestation, l'obésité néonatale confirme une altération de l'expression de gènes du développement des adipocytes par un PEE, associé à des mécanismes épigénétiques impliqués dans la dysrégulation de l'expression de ses gènes.

À travers leur action sur la fonction thyroïdienne fœtale, certains perturbateurs endocriniens environnementaux altèrent le développement cognitif et intellectuel de l'enfant.

## 4. TROUBLES NEUROPSYCHOLOGIQUES

Selon plusieurs experts, le cerveau des fœtus serait en danger. L'augmentation exponentielle des maladies neuro-développementales (hyperactivité, autisme), autant que la réduction du QI chez de nombreux enfants, accréditent cette préoccupation<sup>9</sup>. À travers leur action sur la fonction thyroïdienne fœtale (régulation TSH, synthèse et transport des hormones thyroïdiennes, action cellulaire et moléculaire de ces hormones, ...), certains PEE altèrent la programma-

tion cellulaire, la migration, la différenciation et la maturation neuronales et, ultérieurement, le développement cognitif et intellectuel de l'enfant.

## 5. PRÉCOCITÉS PUBERTAIRES CHEZ LA FILLE

Enfin, l'imprégnation continue par les PEE à activité estrogène-like participe à la réduction de l'âge d'entrée en puberté chez la fille et à l'explosion de précocités pubertaires observées dans le monde<sup>10, 11</sup>.

Les conséquences de cette entrée en puberté de plus en plus précoce observée chez la fille, sont multiples et singulièrement préoccupantes. Elles sont d'ordre :

- psychologique (personnel, familial)
- comportemental (inadéquation entre la maturation physique et psychologique)
- médical (facteur de risque de surpoids, syndrome métabolique, maladies cardio-vasculaires...)
- social (facteur de risque de violence, de délinquance, d'addiction)
- sociétal (hyper sexualisation de la société, récupération de ce phénomène pubertaire par les médias, la mode ...)

## CONCLUSION

Au-delà de leur impact chez l'homme, les PEE ont contribué à faire



émerger plusieurs concepts en médecine :

- l'impact de la pollution fœtale sur la baisse de la spermatogénèse chez l'homme illustre parfaitement le concept d'origine fœtale d'une pathologie à l'âge adulte ;
- contrairement à certains dogmes bien établis, il est apparu que l'expression des gènes pouvait être modulée, pendant la vie fœtale, par l'environnement. L'exemple des effets d'un traitement par le Distilbène® pendant la grossesse dont l'expression peut apparaître à la puberté chez la fille (adénocarcinome du vagin) est illustratif !
- la transmission transgénérationnelle de l'impact des pesticides (et des PEE en général) bien établi chez l'animal vient d'être démontré chez l'homme. Cette information essentielle interpelle autant le citoyen que le pédiatre sur les risques potentiels des PEE sur plusieurs générations.

Face à ces nouveaux paradigmes, le médecin représente un relais indispensable entre les patients et les politiques : le niveau de son information apparaît déterminant pour être à même de pouvoir informer les familles sur les risques potentiels d'un environnement contaminé. ■

## NOTES

1. TRASANDE L., ZOELLER R. T., HASS U., KORTENKAMP A., GRANDJEAN P., MYERS J. P., DiGANGI J., BELLANGER M., HAUSER R., LEGLER J., SKAKKEBAEK N. E., HEINDEL J. J. « Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union ». *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1245-55.
2. PARIS F., BALAGUER P., TÉROUASSE B., SERVANT N., LACOSTE C., CRAVEDI J. P., NICOLAS J. C., SULTAN C. « Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines ». *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Jul 31;193(1-2):43-9.
3. GASPARI L., PARIS F., JANDEL C., KALFA N., ORSINI M., DAURÈS J. P., SULTAN C. « Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns : a nested case-control study ». *Hum Reprod.* 2011 Nov ; 26(11):3155-62.
4. GASPARI L., SAMPAIO D. R., PARIS F., AUDRAN F., ORSINI M., NETO J. B., SULTAN C. « High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil ». *Int J Androl.* 2012 Jun ; 35(3):253-64.
5. KALFA N., PARIS F., PHILIBERT P., ORSINI M., BROUSSOUS S., FAUCONNET-SERVANT N., AUDRAN F., GASPARI L., LEHORS H., HADDAD M., GUYS J. M., REYNAUD R., ALESSANDRINI P., MERROT T., WAGNER K., KURZENNE J. Y., BASTIANI F., BRÉAUD J., VALLA J. S., LACOMBE G. M., DOBREMEZ E., ZAHHAF A., DAURÈS J. P., SULTAN C. « Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors ? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect ». *Eur Urol.* 2015 Dec ; 68(6):1023-30.
6. SKAKKEBAEK N. E. « A Brief Review of the Link between Environment and Male Reproductive Health: Lessons from Studies of Testicular Germ Cell Cancer ». *Horm Res Paediatr.* 2016 Feb 13
7. HEGGESETH B., HARLEY K., WARNER M., JEWELL N., ESKENAZI B. « Detecting Associations between Early-Life DDT Exposures and Childhood Growth Patterns : A Novel Statistical Approach ». *PLoS One.* 2015 Jun 30 ; 10(6):e0131443.
8. CUPUL-UICAB L. A., KLEBANOFF M. A., BROCK J. W., LONGNECKER M. P. « Prenatal exposure to persistent organochlorines and childhood obesity in the US collaborative perinatal project ». *Environ Health Perspect.* 2013 Sep;121(9):1103-9.
9. LEUNG A. M., KOREVAAR T. I., PEETERS R. P., ZOELLER R. T., KÖHRLE J., DUNTAS L. H., BRENT G. A., DEMENEIX B. A. « Exposure to Thyroid-Disrupting Chemicals : A Transatlantic Call for Action ». *Thyroid.* 2016 Apr;26(4):479-80.
10. GASPARI L., PARIS F., JEANDEL C., SULTAN C. « Peripheral precocious puberty in a 4-month-old girl: role of pesticides ? » *Gynecol Endocrinol.* 2011 Sep ; 27(9):721-4.
11. PARIS F., GASPARI L., SULTAN C. « Précocité pubertaire et polluants endocriniens environnementaux ». In : *Puberté Précoce*. Edited by Claire Bouvattier, Catherine Pienkowski. Springer, 2014.

# Les perturbateurs neuroendocriniens



Par le Dr Jean-Baptiste Fini  
Chercheur au CNRS



& le Pr Barbara Demeneix  
Professeur au Muséum national  
d'histoire naturelle

 En Europe, les coûts socio-économiques estimés dus à l'utilisation des pesticides est de 120 milliards d'euros par an. Les pesticides forment une catégorie de molécules particulièrement étudiée parmi laquelle on trouve des perturbateurs thyroïdiens. Le rôle important de la glande thyroïdienne dans le développement du cerveau post-natal a été décrite à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Une déficience totale en hormones thyroïdienne entraîne le crétinisme, syndrome relié à de sévères retards mentaux. Parmi les maladies « neuroendocriniennes », en forte augmentation actuellement, on trouve des syndromes liés à l'autisme, la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer.

M.C. : CRÉTINISME / HORMONES THYROÏDIENNES / MOLÉCULES CHIMIQUES / PERTURBATEURS NEUROENDOCRINIENS / PESTICIDES - RÉF. : ST, F, 00, 04

 The estimated socio-economic costs in Europe resulting from the use of pesticides is 120 billion euro per year. Pesticides form a category of molecules that are the subject of considerable research, many of which are thyroid disruptors. The essential role of the thyroid gland in post-natal development of the brain was described in the later part of the 19<sup>th</sup> century. A total deficiency in thyroid hormones leads to cretinism, a syndrome characterised by severe mental retardation. Among the neuroendocrine disorders that have substantially increased in recent years are those syndromes associated with autism, schizophrenia and Alzheimer's.

Nous assistons aujourd'hui à une augmentation importante de nombreuses maladies pouvant affecter le système nerveux, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Plusieurs de ces affections sont clairement en relation avec des dysfonctionnements endocriniens et notamment l'axe thyroïdien. Certaines déficiences intellectuelles, des troubles de l'attention ou de l'hyperactivité, des syndromes liés à l'autisme, (Demeneix, 2016 ; Roman et al., 2013) mais aussi à la schizophrénie (Palha & Goodman, 2006 ; Gyllenberg et al., 2015 ; Jose et al., 2015) ou à la maladie d'Alzheimer (De Jong et al., 2009) font partie de ces maladies « neuroendocriniennes ».

## 1. LES HORMONES THYROÏDIENNES ET LE DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, l'importance de la glande thyroïdienne dans le développement du cerveau post-natal a été décrite. En effet, une déficience totale en hormones thyroïdiennes (HT) induit le crétinisme, syndrome dû à un manque en iode et relié à de sévères retards mentaux.

La mise en place de la supplémentation du sel en iode et la mesure systématique des HT à la naissance dans les maternités depuis les années 1970 a pu éradiquer le crétinisme dans les sociétés occidentales. Cependant il a été démontré récemment que de faibles variations en hormones thyroïdiennes (hypo ou hyper) chez la mère, et notamment pendant le premier trimestre de grossesse, avaient des conséquences sur les facultés cognitives et le QI de l'enfant (Pop et al., 1999 ; Koreevar et al., 2016). Roman et al., en 2013, avaient montré un risque accru pour les enfants d'être atteints de troubles liés à l'autisme si la mère était en hypothyroïdie lors de ce premier trimestre.

## 2. LES PERTURBATEURS THYROÏDIENS

Comme toutes les signalisations hormonales, la signalisation thyroïdienne est complexe : il y a accumulation de l'iode dans la glande thyroïdienne, synthèse des hormones T<sub>4</sub> (ou thyroxine) et T<sub>3</sub> (pour 4 et 3 atomes d'iode) dans la glande, transport sanguin avec des protéines distributrices (transthyretine -TTR-, thyroxine binding globuline -TBG-, ou albumine), transport trans-membranaire dans la cellule, activation et inactivation par des enzymes désiodases, métabolisme hépatique et interaction avec les récepteurs dans le noyau des cellules et élimination dans les urines et fèces après conjugaison. La synthèse des HT est régulée par l'hypothalamus et l'hypophyse via la production de deux neuropeptides, respectivement la TRH et la TSH qui vont inhiber la synthèse de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub> par la glande thyroïde. Cette homéostasie (maintien de l'équilibre intérieur) lors de l'ensemble des étapes sus-décrites peut être modifiée par des molécules chimiques qui sont des leurres pour les protéines et qui peuvent se lier à la place des hormones et mimer ou bloquer des actions des HT à des moments inappropriés.

Conscient de l'enjeu d'une perturbation thyroïdienne trop souvent méprisée au profit de perturbateurs stéroïdiens, l'OCDE a insisté en 2014 sur l'importance capitale de focaliser les énergies sur la détection de xénobiotiques agissant sur l'axe thyroïdien. Cette urgence a été mise en exergue par l'EFSA (Agence de sécurité sanitaire européenne) qui notifiait la même année que plus d'un tiers des 287 pesticides examinés avait potentiellement une action perturbatrice thyroïdienne. Étant donné le besoin déterminant en HT pour un développement cérébral correct, une question fondamentale est donc de savoir si ces molécules chimiques sont présentes dans le compartiment embryo-fœtal. Plusieurs études récentes montrent que tous les êtres vivants sont contaminés par des molécules



chimiques. Une étude américaine a montré qu'une femme enceinte porte entre 20 et 50 molécules chimiques détectables dans son sang ou ses urines (Woodruff et al., 2011) et que la très grande majorité traverse la barrière placentaire. Toutes ces molécules n'auront pas un effet délétère mais une proportion d'entre elles, a potentiellement une action perturbatrice sur les hormones thyroïdiennes. Il faut ajouter à cela que rien ou presque n'est connu quant à l'effet des combinaisons (ou mixtures) de ces substances chimiques.

Expérimentalement ou par des études épidémiologiques, plusieurs catégories de molécules ont été identifiées comme pouvant interférer avec différents niveaux de la signalisation par les HT (Brucker-Davis 1998, Howdeshell 2002).

Les pesticides sont une famille de composés très nombreux. Le coût socio-économique dû à l'utilisation des pesticides en Europe est de 120 milliards d'euros / an (157 milliards pour l'ensemble des molécules) (Bellanger et al., 2015). Ils forment donc une catégorie de molécules particulièrement étudiée parmi laquelle on trouve des perturbateurs thyroïdiens. À titre d'exemple, on peut citer le chlorpyrifos, insecticide organophosphoré utilisé contre les pucerons et chenilles. Ce produit agissant comme inhibiteur de l'acétylcholine estérase a probablement d'autres modes d'action à plus faible doses. En effet, l'exposition prénatale au chlorpyrifos a été associée à des déficits neurocomportementaux chez les humains et sur des modèles animaux (Eskenazi et al., 1999 ; Rauh et al., 2006, 2012). D'autres pesticides, interdits dans la plupart des pays comme le DDT, utilisés après la seconde guerre mondiale pour éradiquer le paludisme et montré comme agent féminisant ou démasculinisant sur les oiseaux et reptiles, sont toujours détectables dans des fluides humains et peuvent aussi altérer les fonctions thyroïdiennes et cognitives (Freire et al., 2013).

Les retardants de flamme utilisés dans tous les produits électroniques, batteries, tissus et qui sont des composés halogénés (brome, chlore, fluor) forment une catégorie particulièrement intéressante. D'une part car l'iode est un atome halogène et la prise d'iode peut être inhibée mais également car nombre de ces produits a été montré comme interférant avec le métabolisme des HT. Font partie de cette catégorie le tetrabromobisphénol A (TBBPA) et les polybromodiphényl éthers (PBDE) toujours utilisés ou les polychlorobiphényles (PCB) interdits depuis la fin des années 70 mais terriblement persistants dans l'environnement. Une corrélation inverse a été observée entre les taux de PCBs circulants et les niveaux de T4 des mères enceintes. Bien que dans ces études, une relation de cause à effet est toujours difficile à montrer à cause du caractère multifactoriel du développement, les enfants dont les mères avaient les taux de PCB les plus hauts avaient un QI significativement plus bas que les autres enfants (Jacobson & Jacobson 1996). Ces relations inverses PCB ou PBDE / HT et particulièrement leurs formes hydroxylées ont été confirmées expérimentalement (Morse et al., 1996).

Les phénols regroupent le célèbre plastifiant bisphénol A (BPA) et ses substituts (Bisphénols F et S), le triclosan (bactéricide utilisé dans le dentifrice) et les filtres anti-UV (benzophénones) des crèmes solaires. Contrairement aux BPA, BPS et BPF dont les effets sur le neuro-développement sont peu décrits, le triclosan et certaines benzophénones ont des effets de perturbation des hormones thyroïdiennes.

Les perfluorocomposés (PFC) ont un caractère antiadhésif. Ils sont utilisés dans les poêles antiadhésives, certaines peintures, imperméabilisants pour tissus. Le dosage de ces produits, en particulier

le PFOA et le PFOS, dans le sang des enfants a été associé avec une hypothyroïdie (Kim et al., 2011).

Les phtalates sont d'autres plastifiants qui représentaient 70 % du marché des plastifiants en 2010. Ils étaient utilisés dans les jouets jusqu'en 2005 en Europe ; cette couche légèrement grasse à la surface des jouets a la propriété de passer très rapidement la barrière épidermique. Leur usage est toujours répandu dans les tubulures et poches plastiques utilisées en médecine. Leur utilisation a permis de pouvoir stocker à -80°C le sang dans des poches pour les transfusions. Les phtalates affectent le métabolisme du foie et des lipides, et la majorité des études sur les perturbations hormonales ont montré des effets anti-androgéniques ou antithyroïdiens (Boas et al, 2010). Des études épidémiologiques ont montré une relation entre les taux de certains métabolites des phtalates chez la mère et des retards de neurodéveloppement chez les enfants (Kim et al., 2011).

Enfin, les métaux lourds peuvent aussi perturber le fonctionnement hormonal. Un exemple édifiant est celui du méthyl mercure qui est un neurotoxique connu. À plus faible dose il est responsable d'une perturbation de l'activité de certaines enzymes qui fonctionnent avec du sélénium. Les désiodases qui sont des séléno-enzymes permettent de réguler finement dans les cellules du cerveau l'apport en hormones thyroïdiennes. Si cet apport est modifié, le devenir de la cellule l'est aussi. Il est donc facile d'imaginer qu'une perturbation lors de la mise en place des structures du cerveau aura des effets irréversibles.

Ces molécules sont des exemples et la liste est loin d'être exhaustive. La question des doses auxquelles nous sommes réellement exposés est pertinente mais les effets peuvent aussi être observés à faible dose. Les concentrations dans les fluides humains, dont le liquide amniotique, des différents PT cités, varient du µg/l au ng/l. Les effets « mixture », non pris en considération par la législation actuelle, font de ces mélanges chimiques dans lesquels se développent les fœtus une source d'inquiétudes importante. La même appréhension peut se poser chez l'adulte où les HT ont de nombreux rôles dans le fonctionnement du système nerveux et comme régulateurs du métabolisme. Un manque ou un excès des HT affectent la cognition, la mémoire et l'humeur. Aujourd'hui, on sait aussi que les HT agissent sur la différenciation des cellules souches neurales adultes. Ainsi, les effets de l'exposition aux PT chez l'adulte et la personne âgée sont des domaines d'investigation importants.

Il y a plus de 500 000 tonnes de molécules chimiques (environ 90 000 substances différentes) produites par an. La balance bénéfice/risque a souvent pesé dans le sens de l'utilisation de ces molécules souvent synonymes de progrès. Néanmoins, l'utilisation des retardants de flamme a récemment été pointée du doigt, étant donné le faible rôle protecteur leur étant imputable sur les 40 dernières années. Cette mise sur le marché ne devrait-elle pas être mieux contrôlée ? La loi REACH devrait-elle prendre en compte les effets des perturbateurs endocriniens ? Combien cela coûterait-il ? Prenons le problème à l'envers. Combien le fait de ne pas légiférer coûte-t-il ? Ce que nous savons, comme cela a été souligné précédemment, c'est que le coût des soins engendrés suite à l'utilisation de pesticides, PBDE entre autres, est estimé à plus de 150 milliards d'euros / an en Europe. En d'autres termes, la non-législation sur les perturbateurs endocriniens entraîne une augmentation de maladies dont les soins sont payés par les contribuables européens.

Parce que des simples dosages ne suffisent pas pour prédire un



effet qui peut être « retard », à faible dose ou dépendant du moment d'exposition, il y a une réelle nécessité de légiférer et pour cela, il faut tester les molécules, seules ou en mixture, en particulier pour leur faculté à perturber les hormones thyroïdiennes afin de définir les principaux acteurs impliqués dans les augmentations inédites de maladies neurodéveloppementales. ■

#### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Demeneix B, *Losing our minds : how environmental pollution impairs human intelligence and mental health*, pp xxiii, 284 pages. Traduction française : *Le cerveau endommagé*. Odile Jacob, 2016.
- Roman GC, et al. (2013) Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol* 74(5):733-742.
- Palha JA & Goodman AB (2006) Thyroid hormones and retinoids: a possible link between genes and environment in schizophrenia. *Brain Res Rev* 51(1):61-71.
- Gyllenberg D, et al. (2015) Hypothyroxinemia During Gestation and Offspring Schizophrenia in a National Birth Cohort. *Biol Psychiatry*.
- Jose J, et al. (2015) Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. *Clin Chim Acta* 444:78-80.
- De Jong FJ, et al. (2009) Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes : the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 30(4):600-606.
- Korevaar TI, et al. (2016) Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood : a population-based prospective cohort study. *The Lancet. Diabetes & endocrinology* 4(1):35-43.
- Pop, VJ, et al., Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 50(2): p. 149-55.
- Woodruff TJ., A.R. Zota, and J.M. Schwartz, Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 2011. 119(6): p. 878-85.
- Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid*. 1998 Sep;8(9):827-56. Review. PubMed PMID: 9777756.
- Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect*. 2002 Jun;110 Suppl 3:337-48. Review.
- Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1256-66.
- Eskenazi B, Bradman A, Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect*. 1999 Jun;107 Suppl 3:409-19. Review.
- Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D, Whyatt RW. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1845-59
- Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, Liu J, Barr DB, Slotkin TA, Peterson BS. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 15;109(20):7871-6.
- Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Simies Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environ Res*. 2013 Nov;127:7-154
- Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*. 1996 Sep 12;335(11):783-9
- Morse DC, Wehler EK, Wesseling W, Koeman JH, Brouwer A. Alterations in rat brain thyroid hormone status following pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996 Feb;136(2):269-79
- Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, Hong YC, Chang N, Kim BN. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Environ Health Perspect*. 2011 Oct;119(10):1495-500. doi: 10.1289/ehp.1003178. Epub 2011 Jul 7
- Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedus L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect*. 2010 Oct;118(10):1458-64.

## Les perturbateurs métaboliques : des polluants à l'épreuve du pèse-personne et de la glycémie !



Par le Dr Gilles Nalbone

Docteur d'État es Sciences Physiques

Directeur de recherche émérite à l'Inserm (à la retraite depuis 2010)

Représentant régional (Marseille) du Réseau Environnement Santé

Membre du Conseil Scientifique de l'Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions (Fos-sur-Mer)

 Le développement sans précédent de l'industrie chimique dans l'après-guerre s'est accompagné au fil des décennies d'une contamination généralisée de l'ensemble des écosystèmes et des êtres humains par des substances chimiques dont une partie possède une activité de perturbation du système hormonal endocrine, les perturbateurs endocriniens (PE). L'hypothèse formulée dès les années 90 était que les PE, en altérant l'homéostasie glucido-lipidique, participeraient à plus ou moins long terme au développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline annonciatrice du diabète.

M.C. : DIABÈTE / MALADIE MÉTABOLIQUE / OBÉSITÉ / PERTURBATEURS ENDOCRINIENS / POLLUTION CHIMIQUE / RÉGIME HYPERLIPIDIQUE - RÉF. : ST, F, 00, 04

 The unprecedented growth of the chemical industry post-War has been accompanied over numerous decades by a generalized contamination of all ecosystems and human beings by chemical substances, some of which – endocrinal disruptors (ED) – disrupt the hormonal endocrine system. The theory formulated in the 1990s was that by altering the glucido-lipid homeostasis, the EDs participate over the relatively long term in the development of obesity and the resistance to insulin, which signals the onset of diabetes.

### LES MALADIES MÉTABOLIQUES : UNE VÉRITABLE PANDÉMIE

La progression des maladies métaboliques (syndrome métabolique,

diabète, surpoids et obésité) est alarmante. Un article d'avril 2016, paru dans *The Lancet*, estime à près de 642 millions le nombre de personnes obèses dans le monde, avec une augmentation d'un facteur 6,1 en 40 ans. Si cette tendance continue, environ 20 % de la population mondiale sera obèse en 2025. En 1995, le diabète



touchait 30 millions de personnes dans le monde. Aujourd'hui, il affecte en moyenne entre 347 (OMS) et 382 millions de personnes (International Diabetes Federation).

En France, selon l'étude ObEpi publiée en 2012, 32 % des plus de 18 ans, soit 14 millions de personnes, sont en surpoids et 15 %, soit 7 millions environ, sont considérées comme obèses, cette proportion ayant doublé entre 1997 et 2012. Selon les chiffres des affections de longue durée du régime général (Éco-Santé), l'incidence des diabètes de type 1 et 2 a été multipliée par 2,4 entre 1997 et 2014 ce qui représente de nos jours environ 2,3 millions de diabétiques, chiffre largement sous-estimé car il ne tient pas compte des sujets non diagnostiqués et non traités.

## LA POLLUTION CHIMIQUE : FACTEUR DE RISQUE SUPPLÉMENTAIRE DES MALADIES MÉTABOLIQUES

Depuis les années 80, différents programmes d'action de mesures hygiéno-diététiques ont été mis en place pour lutter contre ce fléau sanitaire. Cette stratégie reposait sur l'analyse que l'obésité était la conséquence d'un déséquilibre entre une alimentation de plus en plus énergétique et une sédentarité accrue, processus favorisé chez certains sujets par des prédispositions génétiques. Bien qu'une stabilisation de l'obésité soit observée en France chez les tout jeunes enfants (7-9 ans), force est de constater que ces mesures, bien que nécessaires, ont été insuffisantes pour vraiment inverser la tendance dans la population générale.

La rapidité de cette progression ne peut s'expliquer par des modifications du patrimoine génétique ni par le vieillissement de la population puisqu'au contraire on constate un « rajeunissement » de l'apparition de l'obésité. Le même article du Lancet précité avertit que les objectifs de l'OMS de ramener le niveau de l'obésité mondiale en 2025 au niveau de celui de 2010 seraient irréalistes.

Nous allons voir que la pollution chimique pourrait contribuer significativement à cette progression justifiant des actions de prévention dans cette direction.

## LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UNE CLASSE PARTICULIÈRE DE POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

Le développement sans précédent de l'industrie chimique dans l'après-guerre s'est accompagné au fil des décennies d'une contamination généralisée de l'ensemble des écosystèmes et des êtres humains par des substances chimiques dont une partie possède une activité de perturbation du système hormonal endocrine, les perturbateurs endocriniens (PE). La nature, l'origine et les mécanismes d'actions de ces substances chimiques sont décrits dans les deux articles précédents.

En se liant de manière illicite aux récepteurs normalement occupés par les hormones naturelles (récepteurs aux œstrogènes, andro-

gènes, hormones thyroïdiennes) et aussi à des récepteurs membranaires et nucléaires (ncmER, ERR, AhR, GPC3o, PPAR, RXR...), les PE miment ou perturbent l'action de certaines hormones agissant sur les organes impliqués dans le contrôle du métabolisme glucido-lipidique tels que le tissu adipeux, le foie, le pancréas et les muscles squelettiques. L'hypothèse formulée dès les années 90 était que les PE, en altérant l'homéostasie glucido-lipidique, participeraient de ce fait à plus ou moins long terme au développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline annonciatrice du diabète. Ainsi, les PE agiraient comme des composés «obésogènes et diabétogènes». Les obésogènes favorisent l'obésité en augmentant le nombre et la taille des cellules adipeuses, en changeant l'équilibre énergétique pour favoriser le stockage de calories, en modifiant la flore intestinale pour favoriser le stockage des aliments, en modifiant les circuits neuro-endocriniens qui contrôlent la prise alimentaire et la dépense énergétique. Les diabétogènes perturbent la sécrétion d'insuline, ainsi que l'utilisation et la production du glucose, et participent au développement de la résistance à l'insuline en altérant le signal insulinaire.

La littérature documente de nombreuses études expérimentales montrant chez la souris que l'exposition fœtale aux PE (bisphénol A - BPA -, phtalates, pesticides organophosphorés, PCB, organo-étains...), notamment aux niveaux d'imprégnation correspondant à ceux de la population humaine, provoque chez la descendance une prise de poids plus importante liée le plus souvent à une augmentation de la masse grasse viscérale. On note également chez la descendance un moins bon contrôle de la glycémie avec une installation de la résistance à l'insuline comme observé avec le BPA. La programmation fœtale de l'obésité a été montrée chez la descendance de souris gestantes exposées ou pas au tributylétain. On isole du tissu adipeux des sourceaux les cellules souches mésenchymateuses multipotentes dont on étudie in vitro la différenciation.

On constate que l'exposition fœtale au tributylétain induit un plus grand nombre de ces cellules reprogrammées en adipocytes chargés de lipides. Ces changements métaboliques sont associés à des modifications épigénétiques (hypométhylation) sur les gènes de l'adipogénèse dont les activités sont aussi altérées. De même, l'exposition fœtale au BPA, aux phtalates de diéthylhexyle et de dibutyle, à un mélange de différents hydrocarbures (carburacteur JP-8), au DDT et aussi au Distilbène® provoque chez la deuxième génération (F3) une plus forte accumulation de graisse viscérale suggérant une transmission transgénérationnelle par les PE d'altérations épigénétiques induites in utero sur les gènes de l'adipogénèse. Des modifications métaboliques sont également observées sur cellules en culture (adipocytes, cellules bêta pancréatiques) et explants adipeux humains en culture dans lesquels le BPA, par exemple, perturbe sensiblement la production d'adiponectine, une adipokine anti-inflammatoire vaso-protectrice, impliquée également dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Dans la plupart de ces études, les effets perturbateurs des faibles doses sont manifestes et sont parfois plus importants qu'à doses plus élevées.

Les PE potentialisent les effets obésogènes d'un régime hyperlipidique suggérant que l'association des polluants et de la «malbouffe» participe à la progression des troubles métaboliques. Soulignons aussi le rôle probablement néfaste des polluants sur la flore intestinale qui semble jouer un rôle important dans l'adipogénèse.

Le coût sanitaire de l'exposition à certains perturbateurs endocriniens s'élève à environ 18 milliards d'euros pour l'Union européenne.

Chez l'Homme, la démonstration de l'impact d'un PE sur les troubles métaboliques est complexe du fait de l'imprégnation multiple en PE et de l'existence de nombreux facteurs confondants. Néanmoins, des études épidémiologiques de grande ampleur comme celles du programme américain NHANES ont mis en évidence, après ajustement sur des facteurs de confusion (tabagisme, niveau social, éducation, l'Indice de masse corporelle), un excès de diabète et d'obésité au niveau d'imprégnation de la population générale pour les PCB et pesticides organochlorés, le BPA, les phtalates.

Dans certaines de ces études, un excès de risque de maladies cardiovasculaires est également observé. Une méta-analyse récente montre que les PE mesurés dans le plasma des individus sont associés à un excès de diabète de 1,3 à 2,1 fois. Certes, association statistique ne vaut pas causalité. Cependant, la littérature documente d'études chez l'Homme montrant que l'exposition fœtale à certains pesticides comme le DDT et son métabolite le DDE, et à certains types de PCB prédispose l'enfant au surpoids dans sa jeune enfance.

## CONCLUSION

Les données expérimentales et épidémiologiques dont nous disposons à ce jour semblent suffisamment alarmantes pour prendre en considération la pollution chimique comme un facteur complémentaire voire aggravant aux autres facteurs de risque majeurs des maladies métaboliques connus, tels que l'excès énergétique et la sédentarité.

Les experts de la discipline réunis en congrès à Parme (Italie) en mai 2014 ont convenu d'utiliser le terme de perturbateurs métaboliques pour spécifier l'action néfaste des PE sur l'épidémie de diabète et d'obésité et alerter les agences sanitaires sur la prévention qu'imposent ces substances qui doivent être éliminées le plus rapidement possible de notre environnement. Il en va de la santé de tous et de l'équilibre de notre système de santé. Une étude publiée en 2015 estimait que le coût sanitaire de l'exposition à certains PE impactant les maladies métaboliques (surpoids, obésité, diabète) s'élevait à environ 18 milliards d'euros pour l'Union européenne. ■

## Polluants environnementaux et cancers



Par le Pr Jean-Paul Bourdineaud

Professeur de biochimie et toxicologie à l'Université de Bordeaux  
Membre du conseil scientifique du CRIIGEN

 L'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans un communiqué du 15 mars 2016, indique que l'insalubrité de l'environnement provoque dans le monde 12,6 millions de décès par an, dont 1,7 sont imputables aux cancers. Le cancer a tué 8,5 millions de personnes en 2012 (OMS, aide-mémoire n° 297 publié en février 2015) et donc 20 % de ces décès sont dus à des causes environnementales. Par exemple, une étude concernant des individus vivant dans quatre villes françaises (Paris, Grenoble, Rouen et Strasbourg) évalue à 10 % les cancers du poumon attribuables à l'exposition aux particules de diamètre inférieur à 2,5 µm (le micromètre, µm, vaut un millième de millimètre), qui proviennent essentiellement du trafic automobile, du chauffage et des activités industrielles<sup>1</sup>. En France, les autorités sanitaires compétentes reconnaissent que l'impact de l'environnement sur la survenue de cancers ne fait plus de doute (l'INSERM a notamment publié une somme sur le sujet, disponible en ligne et vers laquelle le lecteur est renvoyé<sup>2</sup>). Mais elles attribuent à la pollution environnementale moins d'un pourcent des cas de cancers. Ce paradoxe (doublé d'une contradiction d'avec les données de l'OMS) sera analysé et une tentative d'explication en sera donnée.

M.C. : CANCER DU POUMON / INSALUBRITÉ / OMS / PARTICULES / POLLUTION ENVIRONNEMENTALE - RÉF. : ST, F, OO, O4

 The World Health Organization (WHO) in a statement dated March 15, 2016 indicates that the unhealthy environment causes worldwide 12.6 million deaths per year, of which 1.7 are attributable to cancer. Cancer killed 8.5 million people in 2012 (WHO, fact sheet n° 297 published in February 2015) and therefore 20% of these deaths are due to environmental causes. For example, a study of individuals living in four French cities (Paris, Grenoble, Rouen and Strasbourg) estimates that 10% of lung cancers are attributable to exposure to particles smaller than 2.5 microns (a micron is one thousandth of a millimeter), which comes mainly from automobile traffic, heating and industrial activities<sup>1</sup>. In France, the competent health authorities recognize that the impact of the environment on the occurrence of cancer is no longer in doubt (the INSERM has published a sum on the subject, available online and to which the reader is referred<sup>2</sup>). But they attribute to environmental pollution less than one percent of cancer cases. This paradox (coupled with a contradiction with the WHO data) will be analyzed and an attempt at explanation will be given.

### 1. AMUSE-GUEULES PROCÉDURAUX

En 2012, un procès retentissant, tenu à Turin, a vu les condamnations à seize ans de prison du propriétaire et de l'administrateur du groupe suisse Eternit. Cette entreprise, inculpée en tant que per-

sonne morale, fabriquait à Casale Monferrato (Piémont) des matériaux d'amiante. Elle est responsable du décès de 1 800 personnes mortes d'asbestose (fibrose pulmonaire) ou de mésothéliome (cancer de la plèvre)<sup>2,3</sup>. Un autre procès illustre toutes les facettes de la problématique liant cancer et pollution environnementale<sup>4</sup>. Début 2016, la société pharmaceutique Johnson & Johnson a été condam-



née à verser 72 millions de dollars à la famille d'une personne morte d'un cancer des ovaires, après qu'il fut établi le lien entre sa maladie et l'utilisation de produits d'hygiène intime, contenant du talc, commercialisés par Johnson & Johnson. La compagnie est accusée par 1 200 plaignants d'avoir dissimulé le potentiel cancérigène de ses produits à base de talc. La compagnie se défend en arguant des conclusions contradictoires des études scientifiques concernant la cancérigénicité du talc (un grand classique toxicologique au secours des industriels que nous avons évoqué dans la critique de l'expertise scientifique contenue dans notre article sur les nanoparticules). À l'avenir, ce type d'affaires est promis à une expansion impatante en raison du nombre faramineux de composés chimiques envahissant notre environnement, et du délai nécessaire, se comptant en décennies, entre l'introduction d'un polluant dans le milieu et l'apparition de cancers ; cet aspect rend nécessaire l'information de tous les acteurs juridiques.

## 2. QU'EST CE QUE LE CANCER ?

La théorie mutationnelle du cancer dit que les modifications de la séquence de l'ADN dans une cellule sont à la base du processus de cancérogenèse, et que certaines de ces mutations sont avantageuses pour la ou les cellules qui en sont porteuses, leur conférant l'aptitude à proliférer. Lorsque le système immunitaire ne tue pas immédiatement une cellule ainsi transformée, et à tendance proliférative, cette cellule, et ses cellules filles, se divisent bien plus rapidement que les cellules saines, conduisant au développement clonal d'une tumeur (puisque les cellules transformées sont toutes identiques à la cellule primordiale transformée). Certaines de ces mutations peuvent être héritées, et donc être présentes dans les gamètes, mais la plupart surviennent dans les cellules non germinales durant la vie d'un individu (notons que la grande majorité des mutations ne conduit pas nécessairement au cancer). L'apparition de mutations peut survenir :

- 1/ de manière endogène, spontanée et aléatoire, par le résultat d'erreurs lors de la synthèse de l'ADN et lors des divisions cellulaires, et de l'impossibilité pour les systèmes de réparation de l'ADN d'éliminer toutes les mutations (dans leur hypothèse, Tomasetti et Vogelstein insistent lourdement sur cet aspect ; voir paragraphe 3.3) ;
- 2/ par exposition à des composés chimiques mutagènes de manière endogène (le métabolisme, c'est-à-dire la vie cellulaire normale, produit des composés génotoxiques tels que des radicaux oxygénés ou azotés, du peroxyde d'hydrogène, du malonaldéhyde, etc.) ou exogène (pollution chimique environnementale)<sup>5</sup>.

Il faut bien se représenter le nombre élevé des lésions qui affectent l'ADN, et l'extraordinaire efficacité des processus de réparation de l'ADN que cela implique : chacune de nos cellules porte en permanence de l'ordre de 50.000 lésions ou mutations de l'ADN<sup>6</sup>. Il s'agit de ce que l'on nomme un état stationnaire : la vitesse d'apparition des mutations est exactement compensée par celle des réparations, mais l'ADN des cellules est donc porteur de mutations dont les sites concernés changent au gré des réparations et des apparitions, et chaque cellule est porteuse de modifications qui diffèrent de celles de ses voisines. À titre d'exemple, une lésion particulière de l'ADN, la 8-céto-7,8-dihydro-2-désoxyguanosine, qui résulte de l'oxydation d'une des quatre bases de l'ADN qu'est la 2-désoxygua-

nosine, est présente dans les globules blancs humains à hauteur de 8 640 unités par cellule. Chez des fumeurs, ce nombre est 3,3 fois plus élevé, et chez des individus victimes de tabagisme passif, ce nombre est 1,5 fois plus élevé<sup>7</sup>.

## 3. L'ÉTRANGE SOUS-ÉVALUATION DE LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE COMME CAUSE DU CANCER

### 3.1. Qui décide qu'un composé chimique cause le cancer chez les humains ?

Le Centre international de recherche sur le cancer est une institution dépendant de l'Organisation mondiale de la santé. Le CIRC constitue une référence mondiale pour les données épidémiologiques du cancer et depuis plusieurs décennies a classé plus de 400 composés chimiques selon trois catégories : cancérigène certain pour l'homme (114, groupe 1), probablement cancérigène pour l'homme (66, groupe 2A), ou potentiellement cancérigène pour l'homme (285, 2B). On retrouve dans le groupe 1 l'amiante, certains métaux – arsenic, cadmium –, le tabagisme passif, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, le benzène, les UV, les radiations ionisantes dont le radon...<sup>8</sup>.

Parmi les composés chimiques cancérigènes certains pour l'homme, on retrouve l'amiante, l'arsenic, le tabagisme passif, les UV, etc.

Dans les études épidémiologiques, sont considérés comme facteurs environnementaux les agents physiques, microbiens, viraux, ou les polluants chimiques présents dans l'eau, l'air, les sols, l'alimentation, qui sont subis et dont l'exposition ne résulte pas d'un choix ou d'une attitude volontaire. Le tabagisme n'entre pas dans ce champ de considérations, contrairement au tabagisme subi, dit passif.

Dans un rapport sur les causes du cancer en France en l'an 2000 (publié en 2007), le CIRC nous indique que le tabac et l'alcool sont à l'origine de 28 % des décès par cancer, et qu'en ce qui concerne les effets de la pollution de l'eau, de l'air et de l'alimentation, la proportion des cancers qui en découle serait de l'ordre de 0,5 à 0,85 %<sup>9</sup>. Ce chiffre est plus que surprenant et totalement contre-intuitif. Quelle en est donc l'origine ?

### 3.2. L'étude fondatrice de Doll et Peto, ou comment culpabiliser les victimes

En 1981, Richard Doll et Richard Peto publiaient un article retentissant sur les causes du cancer. Les auteurs attribuaient aux facteurs suivants un pourcentage de morts par cancer : tabac, 30 % ; alcool, 3 % ; régime alimentaire, 35 % ; additifs alimentaires, 1 % ; comportements sexuels, 7 % ; exposition professionnelle, 4 % ; infections, 10 % ; pollution, 2 % ; produits industriels, moins de 1 %<sup>10</sup>.

Par produits industriels, il est entendu tous les biens de consommation susceptibles de contenir des composés chimiques génotoxiques et cancérigènes. On pourrait croire que l'attribution au régime alimentaire de 35 % des cancers est un révélateur des méfaits de la pollution de notre alimentation par les produits chimiques ; en fait, pas du tout : la catégorie constituée par le « régime alimentaire » concerne bien la nourriture, mais ne comprend pas les composés chimiques délibérément ajoutés à la nourriture (additifs, colorants, conservateurs, agents de texture et de sapidité), ou ceux non intentionnellement introduits et issus de l'utilisation de pesticides agri-

coles ou de la pollution industrielle. Les additifs alimentaires et les polluants constituent deux catégories distinguées dans l'étude et expliquant au total 3 % des cancers.

Cette évaluation des causes du cancer, qui sous-estime la pollution environnementale, allait connaître un véritable engouement jusqu'à nos jours. Des études successives allaient confirmer l'évaluation de Doll et Peto : moins de 1 % des morts par cancer était attribué à la pollution environnementale d'origine industrielle et aux produits industriels<sup>11-13</sup>, jusqu'au rapport du CIRC, reconnaissant pour la France, une contribution comprise entre 0,1 et 1 %<sup>9</sup>.

L'avantage de sous-estimer à ce point les causes liées à la pollution est de rendre coupables les victimes, puisque les cancers apparaissent alors en grande majorité liés aux habitudes alimentaires et aux pratiques diverses des individus comprenant la tabagie, la consommation d'alcools, les pratiques sexuelles risquées, une mauvaise hygiène de vie, notamment une faible activité physique et sportive, une alimentation trop sucrée, trop grasse, trop salée, et trop carnée.

### 3.3. L'étude de Tomasetti et Vogelstein, ou comment déculpabiliser les industriels

En janvier 2015, le cancérologue Bert Vogelstein et le mathématicien Christian Tomasetti publiaient un article<sup>14</sup> qui a très certainement dû ravir les milieux industriels et économiques, ainsi que les stakhanovistes de la croissance. Les journaux, rapportant la découverte, claironnaient que « de nombreuses formes de cancer sont largement dues à un manque de chance » (reprenant la dépêche de l'AFP du 2 janvier 2015). Dans un article du *Monde*, le docteur Fabrice Denis, cancérologue au Mans déclarait : « Depuis quelques années, il y a beaucoup d'emphase sur les causes exogènes de cancers, comme la pollution, l'alimentation..., mais ces travaux confirment que ce sont avant tout des maladies des personnes âgées »<sup>15</sup>.

L'étude décrit une corrélation positive entre la fréquence d'apparition de cancers touchant un organe et le nombre total de divisions des cellules souches de cet organe au cours de l'existence des individus (les cellules souches permettent le renouvellement des cellules de l'organe). Après trituration mathématique, ils concluaient que les deux tiers des cancers sont dus à des mutations génétiques aléatoires, et donc au manque de chance (ils emploient le terme de « bad luck »). L'emballage médiatique, exonérant les méfaits industriels, a omis de citer la définition des auteurs de ce « manque de chance » : « mutations aléatoires survenant durant la duplication de l'ADN dans des cellules souches normales non cancéreuses », processus connu depuis longtemps, et qui n'a rien à voir avec l'acceptation courante de l'expression lorsque l'on parle du cancer.

Cette étude allait recevoir des critiques de la part du monde scientifique<sup>16-22</sup>, ainsi qu'une réfutation mathématique<sup>23</sup>. Tout d'abord une corrélation ne vaut pas preuve de causalité et peut n'être qu'une simple coïncidence ; de plus, plusieurs types de tumeurs (estomac, sein, prostate, col de l'utérus, endomètre, vessie et lymphomes) qui représentent une part importante des cancers n'ont pas été pris en compte ; et les fréquences de cancers pour différents tissus varient d'un pays à l'autre, ou entre sites professionnels ou pour des populations soumises à des expositions aux polluants différentes. Le CIRC a également opposé un démenti dans lequel il souligne que « la plupart des cancers qui sont fréquents dans une population sont relativement rares dans une autre et que ces tendances varient dans le temps. Par exemple, le cancer de l'œsophage est fréquent chez les hommes en Afrique de l'Est, mais rare en Afrique de l'Ouest. Le cancer

colorectal, qui était rare autrefois au Japon, a vu son incidence quadrupler en seulement vingt ans. Ces observations viennent renforcer l'idée selon laquelle les expositions environnementales et liées au mode de vie ont un rôle majeur dans l'apparition des cancers, par opposition à la variation génétique ou au hasard (la "malchance") »<sup>24</sup>. C'est curieusement le même CIRC qui n'attribue pas plus d'un pourcent des morts par cancer aux facteurs environnementaux. Cette contradiction n'est qu'apparente puisque le mode de vie - par lequel les individus se mettent eux-mêmes en danger, par leurs habitudes considérées évitables - est considéré comme la source majeure des cancers. Autres faits épidémiologiques non compatibles avec l'hypothèse de Tomasetti et Vogelstein, certains cancers voient leur prévalence diminuer ces dernières décennies : en France, entre 1980 et 1995, cela concerne chez les hommes les cancers de l'estomac (de 16 à 12,5 pour 100.000) et ceux de la bouche, du larynx, du pharynx et de l'œsophage (de 74 à 58 pour 100.000), et chez les femmes, celui du col de l'utérus (de 16,5 à 8 pour 100.000)<sup>9</sup>.

Dans une tribune publiée par *Le Monde*, Anne Thébaud-Mony rappelle « qu'un ouvrier a dix fois plus de risque de mourir de cancer (et de façon précoce avant 65 ans) qu'un cadre supérieur », et que l'étude a été financée par la fondation privée Virginia & D. K. Ludwig pour la recherche sur le cancer : « Le fondateur en est Daniel Ludwig, un magnat américain du transport maritime qui fut le promoteur des supertankers, mais aussi de la déforestation en Amazonie brésilienne pour [...] le marché mondial de la pâte à papier »<sup>25</sup>.

## 4. LES ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE CAUSALITÉ NETTEMENT PLUS IMPORTANTE DE LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE SUR LE CANCER

### 4.1. L'augmentation fulgurante de certains types de cancer

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers en France a été estimé à 200.000 chez l'homme et 155.000 chez la femme. Chez l'homme, les trois cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate (28 %), du poumon (14 %) et du côlon-rectum (12 %). Chez la femme, il s'agit des cancers du sein (31 %), du côlon-rectum (12%) et du poumon (7 %). Les taux d'incidence pour 100.000 individus estimés en 2012 sont égaux à 362,6 pour les hommes et 252 pour les femmes<sup>26</sup>.

On l'a vu, le cancer est considéré comme une maladie liée à la vieillesse. Semblant conforter ce postulat, l'âge médian au diagnostic en 2012 en France est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme<sup>26</sup> (l'âge médian sépare la population diagnostiquée en deux parties égales en nombre d'individus). Mais le vieillissement de la population ne saurait expliquer à lui seul l'accroissement de la prévalence des cancers dans le temps : l'augmentation des cas entre 1980 et 2012 est de + 108 % chez l'homme et + 111 % chez la femme. Le rapport de l'INCa indique que cette augmentation se décompose ainsi : 30,8 % sont attribués à l'accroissement de la population, 33,7 % à son vieillissement et 43,3 % à l'augmentation du risque lui-même. Chez la femme, ces chiffres sont respectivement de 33,8 %, 22,5 % et 55,1 %<sup>26</sup>. Inexplicables par le seul vieillissement sont les cancers dont l'incidence a le plus augmenté sur la période 1980-2012 : le mélanome de la peau (+ 591 %), le cancer de la thyroïde (+ 578 %), le cancer du foie (+ 351 %), le cancer du pancréas (+ 248 %) et le cancer du rein (+ 207 %)<sup>26</sup>.

## 4.2. L'augmentation alarmante du cancer chez les enfants

Les enfants et adolescents étant sui generis épargnés par le vieillissement, comment expliquer, sinon par la pollution environnementale (à laquelle il convient d'inclure l'usage du téléphone mobile), l'augmentation dramatique des cas de cancers qui les affligent ?

En Europe, chez les enfants (0-14 ans), le taux d'incidence annuel par million était de 118 dans les années 1970, 124 dans les années 1980, et 139 dans les années 1990. Chez les adolescents (15-19 ans), les taux par million étaient de 147 dans les années 1970, 165 dans les années 1980, et 193 dans les années 1990<sup>27</sup>. Au cours de ces trois décennies, l'incidence globale a augmenté de 1,0 % par an chez les enfants (0,8 % entre les années 1970 et 1980, et 1,3 % entre les années 1980 et 1990), et de 1,5 % par an chez les adolescents (1,3 % entre les années 1970 et 1980, et 1,8 % entre les années 1980 et 1990)<sup>27, 28</sup>. Plus proche de nous dans le temps, sur la période 2006-2010, l'augmentation n'a pas cessé, avec une incidence des cancers de l'enfant de 151,8 cas par million et par an (principaux cancers : tumeurs du système nerveux, 32,5 % ; leucémies, 29 % des cas). En 2008, l'incidence des cancers de l'adolescent (15 à 19 ans) était de 219,4 cas par million et par an (principaux cancers : lymphome de Hodgkin, 22 % des cas ; leucémies aiguës, 12 % ; cancers de la thyroïde, 9 % ; tumeurs osseuses, 8 % ; lymphomes malins non hodgkiniens, 7 %)<sup>26</sup>.

En contradiction avec le rôle prépondérant du vieillissement dans l'étiologie des cancers, on note, en Grande-Bretagne, une augmentation de la prévalence plus importante chez les jeunes individus que chez les plus âgés. Depuis la fin des années 1970, les taux d'incidence de tous les cancers combinés ont crû pour tous les groupes d'âge en Grande-Bretagne : l'augmentation est la plus importante chez les personnes jeunes de 0 à 24 ans (+ 43 %), et la plus faible chez les personnes âgées de 50 à 74 ans (+ 29 %)<sup>29</sup>.

## 4.3. Le cas des personnes immigrées

Les personnes qui migrent d'un pays à l'autre supportent, dans la génération qui suit, le risque de cancer du pays dans lequel elles se sont déplacées - alors que leur génome n'a pas été modifié - en changeant seulement leurs habitudes alimentaires. Les études épidémiologiques sur les migrantes en provenance de pays à faible incidence vers les pays ayant une forte incidence, qui ont ensuite développé un cancer du sein, suggèrent que les facteurs environnementaux jouent un rôle<sup>30-32</sup>. L'occidentalisation de régions d'Asie a également été suggérée dans l'étiologie du cancer du sein<sup>33</sup>.

## CONCLUSION

Comment expliquer ce paradoxe où la pollution environnementale est reconnue mais n'est admise que dans moins d'un pourcent des cas de cancers par le CIRC ? D'abord, parce que les études toxicologiques conduites sur les animaux sont indicatrices et peuvent tout au plus guider les experts, et ne sont jamais tenues comme preuves chez l'humain (en contradiction avec le principe de précaution). Et puis, en raison des limites des études épidémiologiques au sein desquelles il n'est pas évident de démontrer la responsabilité

d'un polluant dans un cancer dès lors que les doses auxquelles les individus exposés sont faibles, qu'en réalité les individus sont soumis à une pollution de plusieurs milliers de composés chimiques différents en permanence – alors que les études épidémiologiques ne considèrent bien souvent qu'un seul composé toxique –, et que quasiment tous les individus sont exposés aux agents environnementaux potentiellement cancérigènes. Ainsi, la responsabilité du tabac dans l'étiologie du cancer du poumon était rendue éclatante dès 1956, lorsque Doll et Hill montraient que les taux de mortalité par cancer du poumon (pour 100.000 hommes) étaient égaux à 90 pour les fumeurs contre 7 pour les non-fumeurs alors que les taux pour tous les autres cancers combinés étaient identiques et égaux à 202<sup>34</sup>. Il est très rare d'obtenir des données aussi évidentes et statistiquement indiscutables. Et le fait, pour un individu, d'être exposé à un agent reconnu cancérigène ne suffit pas à établir un risque de cancer, car tout dépend de la dose ou de l'intensité, de la fréquence, et de la durée d'exposition. Par exemple, en ce qui concerne les dangers de la téléphonie mobile ou des champs électromagnétiques, tous les individus sont exposés, y compris les rares personnes ne possédant pas ces appareils, et donc il est impossible de distinguer un groupe d'individus non exposés, et au mieux modérément exposés. Mais la difficulté peut être contournée en se basant sur une longue durée d'utilisation

des téléphones mobiles, et en comparant la fréquence et la durée d'utilisation entre des malades atteints de tumeurs cérébrales et des sujets sains. Ainsi, une utilisation supérieure à 10 ans accroît par un facteur supérieur ou égal à 2 le risque de neurinomes et gliomes acoustiques<sup>35</sup>. Sur la base de telles études, les champs électromagnétiques de radiofréquences (téléphones portables et sans fil) et ceux d'extrêmement basses fréquences (lignes électriques à haute tension) furent classés cancérigènes possibles pour l'homme (2B) par le CIRC. Récemment, il a été confirmé qu'à partir de 15 heures d'utilisation par mois, le risque de tumeur cérébrale (gliomes et tumeurs temporales) double<sup>36, 37</sup>. Mais la polémique fait rage, en raison de la publication d'autres études contradictoires, stimulée par le poids des lobbies industriels, et pour leurs plus grands profits.

Enfin, le paradoxe est également lié à la surestimation de l'importance des mutations endogènes (hypothèse de Tomasetti et Vogelstein) par sous-évaluation des causes épigénétiques, c'est-à-dire des mécanismes où l'expression des gènes (plutôt que leur composition) est anormalement modifiée par des agents environnementaux, et qui peuvent se transmettre à la descendance<sup>38</sup>. Ainsi, après exposition de rates gravides à la dioxine pendant une semaine, a-t-il été découvert que la descendance souffrait de maladies des reins et des ovaires, jusqu'à la quatrième génération (arrière-petits-enfants), maladies consécutives à une exposition ancestrale, et expliquées par la modification de l'expression de plusieurs gènes<sup>39</sup>. Il est bien évident que ces phénomènes transgénérationnels sont insolubles par une approche épidémiologique, ce qui garantirait la poursuite de l'accroissement de la prévalence des cancers si des mesures strictes et efficaces, de limitation de l'exposition de la population à tous les polluants environnementaux, n'étaient pas prises. ■

Enfin, le paradoxe est également lié à la surestimation de l'importance des mutations endogènes (hypothèse de Tomasetti et Vogelstein) par sous-évaluation des causes épigénétiques, c'est-à-dire des mécanismes où l'expression des gènes (plutôt que leur composition) est anormalement modifiée par des agents environnementaux, et qui peuvent se transmettre à la descendance<sup>38</sup>. Ainsi, après exposition de rates gravides à la dioxine pendant une semaine, a-t-il été découvert que la descendance souffrait de maladies des reins et des ovaires, jusqu'à la quatrième génération (arrière-petits-enfants), maladies consécutives à une exposition ancestrale, et expliquées par la modification de l'expression de plusieurs gènes<sup>39</sup>. Il est bien évident que ces phénomènes transgénérationnels sont insolubles par une approche épidémiologique, ce qui garantirait la poursuite de l'accroissement de la prévalence des cancers si des mesures strictes et efficaces, de limitation de l'exposition de la population à tous les polluants environnementaux, n'étaient pas prises. ■

## NOTES

1. Cancer et environnement, Afsset & Inserm, Les éditions Inserm, 2008, 101 rue de Tolbiac, Paris.
2. Ridet Philippe. « Casale Monferrato, la ville empoisonnée ». *Le Monde*, 13 février 2012.

Les personnes qui migrent d'un pays à l'autre supportent, dans la génération qui suit, le risque de cancer du pays dans lequel elles se sont déplacées en changeant seulement leurs habitudes alimentaires.



3. *Le Monde*, 13 février 2012. « Italie : seize ans de prison dans le procès de l'amiante ».
4. Rodineau Claire. « États-Unis : un géant pharmaceutique condamné à verser une indemnité record ». *Le Figaro*, 24 février 2016.
5. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. 2009. The cancer genome. *Nature*, 458(7239):719-724.
6. Swenberg JA, Lu K, Moeller BC, Gao L, Upton PB, Nakamura J, Starr TB. 2011. Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicological Sciences*, 120(Suppl 1):S130-145.
7. Lodovici M, Caldini S, Luceri C, Bambi F, Boddi V, Dolara P. 2005. Active and passive smoking and lifestyle determinants of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine levels in human leukocyte DNA. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14(12):2975-2977.  
Calcul du nombre moyen de lésions des bases dG dans des lymphocytes humains :  
Le génome humain contient 3547 x 10<sup>6</sup> paires de bases (Institut Sanger, site Ensembl) et donc 7094 x 10<sup>6</sup> bases. Le contenu en paires de bases GC du génome humain est de 41 % (Antonarakis, 2010<sup>3</sup>), et donc le contenu en dG est de 20,5 %. Le contenu total en bases dG du génome humain est égal à : 7094 x 10<sup>6</sup> x 0,205 = 1454 x 10<sup>6</sup> par cellule.  
Le taux de bases dG oxydées en 8-céto-dG, dans des lymphocytes de sujet sain<sup>7</sup> est égal à 5,94 ± 0,87 par million de bases dG. Le nombre total de bases 8-oxo-dG par cellule est calculé de la sorte : (5,94 ± 0,87) x 10<sup>6</sup> x 1454 x 10<sup>6</sup> = 8637 ± 1265.  
<sup>3</sup> : Antonarakis SE. Chapter 2. Human genome sequence and variation, in Vogel and Motulsky's human genetics: problems and approaches, Speicher MR, Antonarakis SE, and Motulsky AG (eds.), Springer-Verlag, Berlin & Heidelberg, 2010, pages 31-53.
8. Pour un détail plus exhaustif des composés cancérigènes présents dans notre environnement, il sera utile de lire les rapports de l'Inserm<sup>4</sup>, de l'INCa<sup>26</sup> et les articles suivants : Belpomme D, Irigaray P, Hardell L, Clapp R, Montagnier L, Epstein S, Sasco AJ. 2007. The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environmental Research*, 105(3):414-429. Belpomme D, Irigaray P, Sasco AJ, Newby JA, Howard V, Clapp R, Hardell L. 2007. The growing incidence of cancer: role of lifestyle and screening detection. *International Journal of Oncology*, 30(5):1037-1049.
9. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2007. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. Lyon, France. Pour une version française allégée, voir : [https://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000\\_Fr.pdf](https://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000_Fr.pdf)
10. Doll R, Peto R. 1981. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66(6):1191-1308.
11. Olsen JH, Andersen A, Dreyer L, et al. Avoidable cancers in the Nordic countries. 1997. *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica (APMIS)*, 105(Suppl 76):1-146.
12. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). 2005. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*, 366(9499):1784-1793.
13. Colditz GA, Sellers TA, Trapido E. 2006. Epidemiology - identifying the causes and preventability of cancer? *Nature Reviews Cancer*, 6(1):75-83.
14. Tomasetti C, Vogelstein B. 2015. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*, 347(6217):78-81.
15. Cabut Sandrine. « Cancers : le rôle du hasard réévalué ». *Le Monde*, 2 janvier 2015.
16. Ashford NA, Bauman P, Brown HS, Clapp RW, Finkel AM, Gee D, Hattis DB, Martuzzi M, Sasco AJ, Sass JB. 2015. Cancer risk: Role of environment. *Science*, 347(6223):727.
17. Potter JD, Prentice RL. 2015. Cancer risk: tumors excluded. *Science*, 347(6223):727.
18. Wild C, Brennan P, Plummer M, Bray F, Straif K, Zavadil J. 2015. Cancer risk: role of chance overstated. *Science*, 347(6223):728.
19. Gotay C, Dummer T, Spinelli J. 2015. Cancer risk: prevention is crucial. *Science*, 347(6223):728.
20. Song M, Giovannucci EL. 2015. Cancer risk: many factors contribute. *Science*, 347(6223):728-729.
21. O'Callaghan M. 2015. Cancer risk: accuracy of literature. *Science*, 347(6223):729.
22. Rozhok AI, Wahl MG, DeGregori J. 2015. A critical examination of the "bad luck" explanation of cancer risk. *Cancer Prevention Research*, 8(9):762-4.
23. Belpomme D, Irigaray P. 2016. Replicative random mutations as an unproven cause of cancer: A technical comment. *Molecular and Clinical Oncology*, 4(4):497-499.
24. Centre International de Recherche sur le Cancer. Organisation Mondiale de la Santé. Communiqué de presse n° 231. Lyon, 13 janvier 2015.
25. Thébaud-Mony Anne. « Non, le cancer n'est pas le fruit du hasard ! » *Le Monde*, 7 janvier 2015.
26. *Les cancers en France*, édition 2014, collection Les Données, Institut National du Cancer (INCa), Boulogne-Billancourt, janvier 2015.
27. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. 2004. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet*, 364(9451):2097-2105.
28. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zamboni P. 2006. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, 42(13):1961-1971.
29. Site de la fondation Cancer Research UK : <http://www.cancerresearchuk.org>
30. Newby JA, Howard CV. 2006. Environmental influences in cancer aetiology. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, 15:56-114.
31. Le GM, Gomez S, Clarke CA, Glaser SL, West DW. Cancer incidence patterns among Vietnamese in the United States and Ha Noi, Vietnam. *Int J Cancer* 2002;102:412-417.
32. Gomez SL, Noone AM, Lichtensztajn DY, Scoppa S, Gibson JT, Liu L, Morris C, Kwong S, Fish K, Wilkens LR, Goodman MT, Deapen D, Miller BA. 2013. Cancer incidence trends among Asian American populations in the United States, 1990-2008. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(15):1096-1110.
33. Leung GM, Thach TQ, Lam TH, Hedley AJ, Foo W, Fielding R, Yip PS, Lau EM, Wong CM. Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis. *Br J Cancer* 2002;87:982-988.
34. Doll R, Hill AB. 1956. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *British Medical Journal*, 2(5001):1071-1081.
35. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Morgan LL. 2007. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for ≥ 10 years. *Occupational and Environmental Medicine*, 64(9):626-632.
36. Coureau G, Bouvier G, Lebaillly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, Guillamo JS, Loiseau H, Mathoulin-Pélissier S, Salamon R, Baldi I. 2014. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(7):514-522.
37. Mascaret Damien. « Téléphone portable et cancer du cerveau : le risque confirmé ». *Le Figaro*, le 13 mai 2014.
38. Feinberg AP. 2004. The epigenetics of cancer etiology. *Seminars in Cancer Biology*, 14(6):427-432.
39. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. 2012. Dioxin (TCDD) induces epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations. *PLoS One*, 7(9):e46249.

## L'épigénétique : expression des gènes et environnement



Par le Dr Christian Vélot

Docteur en Biologie

Généticien moléculaire à l'Université Paris-Sud

Membre du Conseil scientifique et Vice-Président du Criigen

Administrateur de Sciences citoyennes

L'ADN est, aujourd'hui encore, souvent considéré comme le chef d'orchestre du vivant, où tout serait écrit et déterminé à l'avance : une vision du tout génétique triomphant qui est un déni scientifique. Les grands espoirs de l'ambitieux projet de séquençage de la totalité de l'ADN humain, censé permettre une meilleure compréhension du vivant et le soin des maladies génétiques, se sont ainsi avérés vains. Si l'ADN est le même dans toutes les cellules d'un organisme pluricellulaire, nous savons depuis longtemps que celles-ci acquièrent des fonctions spécifiques selon les tissus et organes auxquels elles appartiennent, et les gènes qui s'y expriment. L'épigénétique, qui se situe à l'intersection entre la génétique, la biologie du développement, l'écologie et l'évolution, s'intéresse à la façon dont les gènes vont être ou non utilisés par les cellules, sous l'effet de divers signaux cellulaires ou environnementaux.

M.C. : ADN / CHROMOSOMES / ÉPIGÉNÉTIQUE / ÉPIMUTATION / GÈNES / GÉNOTYPE / HÉRITAGE BIOLOGIQUE / PHÉNOTYPE - RÉF. : ST, J, 07, 08

 DNA is, still now, often considered to be the orchestra conductor for living beings for which everything is predetermined, an 'all genetics' view that is contrary to scientific studies. High hopes for the ambitious project of sequencing all human DNA, which was intended to enable a better understanding of living beings and a better treatment of genetic illnesses, have been shown to be in vain. While DNA is the same in all of the cells of a multi-cell organism, for a long time now we have known that they acquire specific functions depending on the tissues and organs that they form. Epigenetics, which is at the intersection of genetics, developmental biology, ecology and evolution, is the study of the manner in which genes are used by cells under the effects of various cellular or environmental signals.

Le concept du « gène-tout-puissant », selon lequel tout ce qu'est et ce que deviendra un individu serait inscrit dans les séquences d'ADN qui constituent nos chromosomes, a la vie dure. Depuis la promotion de l'eugénisme au tournant du XX<sup>e</sup> siècle, bien peu de choses ont finalement évolué. On parlait alors du gène de la pauvreté ou du gène de l'intelligence, on parle aujourd'hui du gène de la pédophilie, de l'homosexualité, de la délinquance (qui permettrait de détecter les futurs délinquants au berceau). J'ai entendu tout récemment parler, sur une grande radio nationale à une heure de grande écoute, du gène de l'intuition... Il s'agit sans doute d'un gène féminin. À quand la découverte du gène de l'évasion fiscale ?

Oui, aussi surprenant que cela puisse paraître au regard des connaissances acquises aujourd'hui, l'ADN est toujours considéré comme le chef d'orchestre du vivant où tout serait déterminé à l'avance. Ne suffit-il pas de modifier une séquence d'ADN dans une plante pour devenir propriétaire non seulement de la séquence modifiée, mais de la plante toute entière ? Ne prétend-on pas créer de toutes pièces de nouveaux organismes à partir d'ADN de synthèse ? Le terme ADN n'est-il pas utilisé dans de nombreuses expressions métaphoriques à longueur de journaux télévisés ou radiophoniques pour justifier l'activité ou les choix d'un parti politique, d'un syndicat, d'une association, d'un média, d'une entreprise : « L'écologie n'est pas inscrite dans l'ADN de ce parti », « le parachute doré fait partie de l'ADN de cette entreprise », etc. ?

Avant le milieu du siècle dernier, on ne connaissait pas l'ADN et ignorait (presque) tout du fonctionnement des gènes. Mais cette vision du tout génétique triomphant est aujourd'hui un déni scientifique. Nous savons depuis longtemps que si l'ADN est le même dans toutes les cellules d'un organisme pluricellulaire, celles-ci acquièrent pourtant des fonctions spécifiques selon les tissus et organes auxquels elles appartiennent. De fait, tous les grands espoirs qu'a fait miroiter l'ambitieux projet de séquençage du génome (la totalité de l'ADN) humain (qui a duré 14 années et s'est terminé en 2003), en terme de compréhension du vivant et de résolution des maladies génétiques, se sont avérés vains.

Les gènes pour l'essentiel de ce que nous en connaissons, codent les protéines. Ils doivent pour cela « s'exprimer ». La première étape de l'expression d'un gène est sa transcription en une version ARN (appelé aussi transcrit) qui sera ensuite traduit en protéine. Autrement dit, si le génome est le même dans toutes les cellules d'un organisme et à tout moment, le transcriptome et le protéome (respectivement, l'ensemble des ARNs et des protéines d'une cellule ou d'un tissu), quant à eux, varient en fonction des organes et dans le temps. Par exemple, le gène de l'insuline ne s'exprime que dans le pancréas (régulation spatiale) et uniquement quand la glycémie (le taux de sucre sanguin) augmente (régulation temporelle). Chez

les organismes unicellulaires, on trouve uniquement la dimension temporelle : les gènes codant les enzymes de la voie de biosynthèse d'un nutriment seront allumés quand ce nutriment est absent dans le milieu extérieur (et éteints quand il est présent) ; inversement, les gènes codant les enzymes de la voie métabolique nécessaire à l'utilisation d'un substrat carboné ou azoté seront allumés quand celui-ci est présent dans le milieu (et éteints quand il est absent). D'autres gènes ne s'expriment qu'en réponse à un stress thermique, salin, osmotique, etc.

Ces mécanismes de régulation qui modulent l'expression des gènes, en réponse à des signaux extérieurs (instructions envoyées par le cerveau ou par le système hormonal, modifications de l'environnement nutritionnel ou perturbations environnementales), sans modification de la séquence d'ADN, relèvent de ce qui est appelé l'épigénétique.

On doit ce terme au scientifique britannique Conrad Waddington qui l'a introduit en 1942 pour définir la branche de la biologie qui étudie les liens de causalité entre le génotype (les gènes) et le phénotype (leurs effets) afin d'appréhender les processus de développement. L'épigénétique se définit aujourd'hui par l'étude des changements dans l'expression des gènes, sans mutation de l'ADN. En d'autres termes, alors que la génétique correspond à l'étude des gènes eux-mêmes, l'épigénétique s'intéresse à la façon dont ces gènes vont être ou non utilisés par les cellules, sous l'effet de divers signaux cellulaires ou environnementaux. L'épigénétique se situe donc à l'intersection entre les différentes disciplines que sont la génétique, la biologie du développement, l'écologie et l'évolution.

L'expression d'un gène nécessite une petite séquence, située juste en amont de la partie qui sera transcrite en ARN, et appelée « promoteur ». Il s'agit en quelque sorte d'un interrupteur qui va permettre « d'allumer » ou « d'éteindre » le gène en question. « L'allumage » d'un gène nécessite la fixation sur son promoteur de l'enzyme responsable de la synthèse de l'ARN (l'ARN polymérase) et le plus souvent d'autres protéines appelées « facteurs de transcription » qui vont faciliter ou permettre le positionnement de l'ARN polymérase sur cet interrupteur. La capacité de cette enzyme et de ces facteurs de transcription à se fixer sur le promoteur est fonction notamment de l'accessibilité de celui-ci. Or, l'ADN (à l'exception des bactéries) n'est pas nu dans les cellules mais enroulé à intervalles réguliers autour de complexes de protéines appelées histones, tel un collier de perles, pour former la chromatine. Celle-ci est plus ou moins compacte et son degré de compaction dépend de modifications chimiques de l'ADN (qui ne changent pas sa séquence) et des histones. Pour l'ADN, il s'agit de méthylations (ajout de groupements méthyles CH<sub>3</sub>). Pour les histones, il s'agit essentiellement de méthy-

De nombreuses études montrent que l'héritage biologique que nous léguons, est influencé par nos modes de vie, notre nourriture, notre environnement, notre histoire.

lations et d'acétylations (ajout de groupements acétyles  $\text{COCH}_3$ ). Les méthylations (de l'ADN et des histones) conduisent à une plus grande compaction de la chromatine et résultent donc en une répression de l'expression des gènes, alors que l'acétylation des histones (et l'absence de méthylation) conduit à une chromatine plus relâchée favorisant ainsi l'expression génique. Toutes ces modifications chimiques constituent autant de « marques épigénétiques » qui jalonnent le génome en des sites précis, modulant l'activité des gènes localisés sur ces sites.

Contrairement au génome qui est figé, l'épigénome est dynamique et évolue en fonction des cellules et dans le temps. Certaines marques épigénétiques sont très transitoires, comme celles qui modulent l'expression des gènes liés aux rythmes du jour et de la nuit. D'autres ont une très grande pérennité : elles peuvent être acquises très tôt lors du développement et transmises au fil des divisions cellulaires, jusque chez l'adulte. C'est le cas, par exemple, de celles qui permettent l'inactivation de l'un des deux chromosomes X chez toutes les femelles de mammifères (les mâles n'étant eux porteurs que d'un seul exemplaire du X), mises en place très tôt dans le développement de l'embryon puis maintenues tout au long de la vie. Si cette inactivation est déficiente (en raison d'une perturbation épigénétique, une « épimutation »), l'embryon femelle meurt très précocement.

La question de l'hérédité épigénétique est restée longtemps en suspens. C'est en 1999 que l'équipe d'Emma Whitelaw, de l'Université de Sydney, montre pour la première fois qu'une modification épigénétique peut être transmise à la descendance<sup>1</sup>. Elle identifie des souris d'une même lignée mais dont le pelage varie du jaune au brun. Celles à fourrure brune sont normales alors que celles à fourrure jaune sont obèses, diabétiques et sujettes au cancer. Cette diversité tient à la variabilité épigénétique d'un gène particulier dont la séquence est exactement la même chez ces différentes souris.

En 2005, le groupe de Michael K. Skinner (Université de Washington) a démontré la persistance sur quatre générations d'un défaut de méthylation de l'ADN, apparu suite à l'exposition d'une ratte ges-

tante à un perturbateur endocrinien<sup>2</sup>. Des travaux ultérieurs, portant sur l'exposition à différents composés chimiques durant la vie intra-utérine, ont confirmé cette découverte, tant au niveau de la transmission des modifications épigénétiques que du phénotype en résultant. De nombreuses autres études montrent également que l'état épigénétique de notre ADN, et donc éventuellement l'héritage biologique que nous léguons, est influencé par nos modes de vie, notre nourriture, notre environnement, notre histoire.

En 2003, l'équipe américaine de Randy Jirtle montre qu'en nourrissant les souris jaunes obèses gestantes avec des aliments riches en donneurs de méthyles, le nombre d'individus jaunes obèses baisse parmi les petits<sup>3</sup>. Quatre ans plus tard, elle met en évidence que lorsque ces souris gestantes sont exposées au bisphénol A, elles ont une méthylation de l'ADN perturbée et donnent au contraire plus souvent naissance à des souris jaunes obèses<sup>4</sup>.

L'équipe de Michael Meaney de l'Institut Douglas au Canada a observé que des rats élevés par des mères attentives étaient, adultes, plus résistants au stress que des rats peu maternés. Elle a montré en 2004 que le léchage des rats (le léchage remplit chez le rat la même fonction que la caresse chez l'humain) modifie l'état épigénétique du gène *NRC31* qui code le récepteur au cortisol, l'hormone du stress<sup>5</sup>. Chez les rats peu maternés, ce gène est plus méthylé, et donc moins exprimé, augmentant ainsi la concentration cellulaire de cortisol. En 2009, en travaillant sur des cerveaux de personnes décédées, la même équipe a montré que le gène *NRC31* humain était beaucoup plus méthylé chez les victimes de suicide qui avaient subi des abus dans leur enfance<sup>6,7</sup>.

Grâce à l'étude génomique des populations de chasseurs-cueilleurs Pygmées et d'agriculteurs Bantous d'Afrique centrale, des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS, en collaboration avec des équipes françaises et internationales, ont montré tout récemment pour la première fois que notre habitat et notre mode de vie peuvent influencer notre épigénome<sup>8</sup>. Ces scientifiques ont en particulier mis en évidence que chez ces populations africaines, un passage récent d'un habitat forestier à urbain pouvait affecter l'épigénétique des fonctions de la réponse immunitaire.

Nous savions déjà que l'environnement — au sens large — a une influence sur la santé mentale et physique, nous savons désormais qu'il peut modifier le fonctionnement des gènes dont on hérite à la naissance.

Les enjeux sont donc aussi médicaux. Certaines épimutations seraient en cause dans diverses maladies humaines et dans le vieillissement. Celles-ci peuvent se produire par accident, mais aussi sous l'effet de divers facteurs environnementaux. Le rôle de ces facteurs doit être très activement pris en considération dans le développement des maladies chroniques comme le diabète de type 2, l'obésité ou les cancers, dont la prévalence explose à travers le monde... ■

## NOTES

1. MORGAN et al., 1999. *Nat. Genet* (23) 314-318
2. ANWAY et al., 2005. *Science* (308)
3. WATERLAND and JIRTLE, 2003. *Mol Cell Biol* (23) 5293-5300
4. DOLINOY et al., 2007. *PNAS* (104) 13056-13061
5. FISH et al. 2004. *Ann N Y Acad Sci* (1036) 167-180
6. MCGOWAN et al. 2009. *Nat Neurosci* (12) 342-348
7. TURECKI and MEANEY. 2016. *Biological Psychiatry* (79) 87-96
8. FAGNY et al. 2015. *Nature communications* (6) 10047



## 4.2.4. Les pathologies d'origine physique

- Les particules atmosphériques fines et ultrafines anthropiques : facteur de risque cardiovasculaire et broncho-pulmonaire (p. 41)
- L'ouïe, un sens précieux à préserver de son ennemi, le bruit (p. 43)
- Une remise en cause de l'expertise de l'audition par l'audiométrie (p. 45)
- La lumière sur le risque environnemental lié aux diodes électroluminescentes (p. 47)
- Les rayonnements ionisants et la santé (p. 50)
- L'impact des nanoparticules métalliques et organiques sur la santé (p. 52)
- Le changement climatique et ses impacts sur la santé (p. 60)

### *Les particules atmosphériques fines et ultrafines anthropiques : facteur de risque cardiovasculaire et broncho-pulmonaire*

Par le Dr Gilles Nalbone  
Docteur d'État es Sciences Physiques  
Directeur de recherche émérite à l'Inserm (à la retraite depuis 2010)  
Représentant régional (Marseille) du Réseau Environnement Santé  
Membre du Conseil Scientifique de l'Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions (Fos-sur-Mer)



 Selon l'Organisation mondiale de la santé, 75 % de la population mondiale respire un air qui dépasse les normes sanitaires qu'il a fixées. Parmi les polluants contenus dans l'air : les Particulate Matter (ou PM), qui ont principalement pour origine les installations de combustion industrielle, le chauffage domestique, l'agriculture et les transports routiers. Les maladies cardiovasculaires sont la cause première des hospitalisations et décès dus à la pollution atmosphérique dans laquelle les PM contribuent pour une très grande part à ces effets délétères.

M.C. : ATHÉROSCLÉROSE / MALADIES CARDIOVASCULAIRES / PARTICULES ATMOSPHÉRIQUES / PARTICULATE MATTER / POLLUANTS / VOIES PULMONAIRES - RÉF. : ST, F, 00, 04

 According to the World Health Organisation, 75% of the world's population breathes air that exceeds the Organisation's health standards. Among the pollutants contained in the air: particulate matter (PM), the principal origin of which is industrial combustion, domestic heating, agriculture and road transport. Cardiovascular illnesses are the primary cause of hospitalizations and death due to atmospheric pollution, in which PM contributes a very significant part.

L'Homme inspire en moyenne 15 m<sup>3</sup> d'air par jour. Dans les grandes villes et zones industrielles mais aussi dans les zones agricoles, l'air contient des polluants qui sont en phase soit gazeuse (composés organiques volatils, ozone, NO<sub>x</sub>, CO, SO<sub>2</sub>) soit solide, les particules (Particulate Matter ou PM). En France, on estime que la pollution atmosphérique extérieure tue prématurément 42 000 personnes par an et, au niveau mondial, l'OMS estime ce nombre à environ 3,7 millions. Ce même organisme estime que 75 % de la popula-

tion mondiale respire un air dépassant les normes sanitaires qu'il a fixées. L'impact sanitaire des polluants atmosphériques est considérable au regard du nombre de personnes concernées. La pollution atmosphérique provoque au niveau pulmonaire, en particulier dans les alvéoles, une réaction immuno-inflammatoire et un stress oxydatif déclenchant ou aggravant une pathologie respiratoire déjà installée, de nature et gravité variables qui dépendent entre autres de la durée et de l'intensité de l'exposition et du type de polluant. La lit-



térature documente une sensibilité accrue aux allergènes, l'asthme, la toux chronique, la bronchite chronique pulmonaire obstructive, la fibrose pulmonaire et, comme l'a affirmé récemment l'OMS, le cancer pulmonaire. Les maladies cardiovasculaires sont aussi une des conséquences de l'exposition à l'air pollué, essentiellement les PM, comme nous allons le voir.

## 1. EN QUOI LES PARTICULES ATMOSPHÉRIQUES SONT-ELLES TOXIQUES ?

Les PM ont principalement pour origine les installations de combustion industrielle (30 %), le chauffage domestique (27 %), l'agriculture (30 %) et les transports routiers (11 %), mais cette dernière source devient majoritaire dans les grandes villes et au voisinage des grands axes routiers. Les PM sont classées en fonction de leur diamètre ( $\varnothing$ ) aérodynamique exprimé en micromètre ( $\mu\text{m}$ ). On distingue les particules grossières, de  $\varnothing > 10 \mu\text{m}$ , les particules fines de  $\varnothing < 10 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ), les très fines de  $\varnothing < 2,5 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2,5}$ ) et les ultrafines de  $\varnothing < 1 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_1$ ).

Deux paramètres essentiels conditionnent la toxicité des PM :

### 1.1. La composition chimique

Elle dépend pour beaucoup de leur origine de production et des polluants secondairement adsorbés à leur surface. On trouve ainsi des sulfates, des nitrates, de l'ammonium, des éléments traces métalliques (ETM), des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des organochlorés et organobromés, des pesticides, de l'arsenic, etc. Les PM sont donc de véritables vecteurs de molécules toxiques dans l'organisme.

### 1.2. La taille

Pour une même masse de PM, plus leur diamètre est petit, plus leur nombre est grand, ce qui a pour conséquence d'augmenter fortement la surface de contact des particules vis-à-vis des tissus, donc leur réactivité biologique. En outre, plus les PM sont fines, plus elles infiltreront profondément les voies pulmonaires jusqu'aux alvéoles. Elles y induisent une réaction immuno-inflammatoire locale, pouvant déclencher ou aggraver une pathologie respiratoire déjà installée mais aussi altérer la perméabilité épithéliale pulmonaire favorisant le passage des médiateurs de l'inflammation et des PM les plus fines dans la circulation sanguine, qui sont alors distribuées dans la plupart des organes, dont le système cardio-vasculaire (myocarde, artères, veines).

## 2. PM ET PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES

Les maladies cardiovasculaires sont la cause première des hospitalisations et décès dus à la pollution atmosphérique dans laquelle les PM contribuent pour une très grande part à ces effets délétères. Les grandes études épidémiologiques Nord-Américaines comme la National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study (NMMAPS) ou la Harvard Six Cities attestent de l'effet des PM sur l'augmentation de l'incidence des pathologies cardiovasculaires (hospitalisations, décès), que ce soit sur le court terme (quelques jours) ou le long terme (plusieurs mois ou années). Les excès de risque varient bien

sûr d'une étude à l'autre mais, globalement, on estime que pour une augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{2,5}$ , l'excès de risque de mortalité est de 1 à 2 % après une exposition de courte durée tandis que cet excès varie de 12 à 76 % après une exposition de longue durée. Il ne semble pas y avoir de valeur seuil de concentration en PM en dessous de laquelle il n'y aurait pas d'effet. Le programme de surveillance air et santé de l'Institut de veille sanitaire, réalisé dans neuf villes françaises, montre que, pour une augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{2,5-10}$ , l'excès de risque de mortalité cardiovasculaire après une exposition à court terme, toutes causes confondues, atteint en moyenne + 4 %. Les récents résultats de l'étude européenne APHEKOM montrent qu'habiter à proximité du trafic routier augmente sensiblement la morbidité cardiovasculaire attribuable à la pollution atmosphérique. Dans cette même étude, ramener le niveau de  $\text{PM}_{2,5}$  à celui que préconise l'OMS (soit  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) dans l'air de 25 villes européennes entraînerait une augmentation de l'espérance de vie de 0,4 à 22 mois, les plus forts gains étant obtenus pour les villes les plus polluées, comme Bucarest et Budapest.

Plusieurs études convergent sur le fait qu'habiter près d'un axe routier très fréquenté représente un facteur aggravant de risque de thrombose veineuse profonde. L'impact des PM sur la survenue de l'accident vasculaire cérébral est controversé. Cependant, une récente méta-analyse de 20 études incluant 10 millions de personnes (USA, Europe, Asie), montre que l'augmentation de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{2,5}$  (Europe et Amérique du Nord combinées) serait responsable d'une augmentation significative de 6,4 % des événements et de + 12 % de la mortalité par AVC. Les raisons pour lesquelles cette association n'est pas significative en Asie demeurent inconnues.

## 3. LES EFFETS DÉLÉTÈRES DES PM SUR LA MORBIDITÉ ET LA MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRES

### 3.1. Sur la fonction cardiaque

Les PM favorisent l'instabilité de l'activité électrique du cœur à l'origine d'arythmies ventriculaires, du sous-décalage du segment ST chez les coronariens, de fibrillations auriculaires et d'anomalies de la repolarisation ventriculaire, précipitant des événements ischémiques et arrêts cardiaques fatals. La libération au niveau pulmonaire de médiateurs inflammatoires altérant les systèmes nerveux sympathique et parasympathique ainsi qu'une action toxique directe des PM sur les cellules cardiaques pourraient expliquer ces effets arythmogènes.

### 3.2. Sur la fonction vasculaire

Dans la ville très polluée de Los Angeles, un lien épidémiologique a été établi entre la pollution atmosphérique par les  $\text{PM}_{2,5}$  et l'épaisseur média/intima carotidienne, candidat marqueur précoce de l'athérosclérose à son stade infraclinique. De même, l'exposition de la population pendant trois ans à des  $\text{PM}_{2,5}$  émises par le trafic routier était associée à une augmentation de la calcification des coronaires. L'effet aggravant des PM sur l'athérosclérose a été montré expérimentalement chez la souris génétiquement prédisposée à cette pathologie. Les souris ont été exposées pendant plusieurs semaines à des PM isolées à partir de l'air prélevé dans des cités polluées (Tuxedo, USA, Pékin, Chine) et l'évolution des lésions d'athérosclérose mesurée dans l'aorte. Clairement, les PM accélèrent sensiblement la taille des lésions d'athérome. De manière intéressante, un régime gras associé à cette exposition pathogène



potentialise l'effet délétère des PM. Ces résultats sont à rapprocher de certaines études chez l'Homme, qui montrent que les populations qui respirent un air pollué et disposant d'un faible revenu (malnutrition, faible accès aux soins...) sont plus à risque que celles qui respirent un air pollué mais disposant d'un revenu correct.

Sur un plan mécanistique, le stress oxydatif et l'inflammation provoqués par les PM<sub>2,5</sub> au sein des alvéoles pulmonaires seraient responsables de la libération dans la circulation de facteurs pro-inflammatoires et pro-oxydants. De nombreuses données expérimentales convergent vers une augmentation du stress oxydatif cellulaire provoquée par les polluants transportés par les PM, plus particulièrement les ETM, activant des voies de signalisation intracellulaires pro-inflammatoires, l'apoptose cellulaire et induisant des modifications épigénétiques transmissibles à la descendance. Le passage dans la circulation des PM<sub>2,5</sub>, contribuerait à amplifier la réaction immuno-inflammatoire au niveau vasculaire responsable d'une dysfonction endothéliale favorisant le développement des lésions d'athérosclérose. Les PM<sub>2,5</sub>, en particulier celles provenant des émissions Diesel, augmentent la vasoconstriction et accentuent la dysfonction endothéliale. En altérant la réactivité vasculaire et l'hémostase (dysfonction endothéliale, vasoconstriction augmentée, hypofibrinolyse) les PM<sub>2,5</sub> favorisent l'hypertension et un état pro-thrombotique.

Mentionnons également les études établissant un lien entre les PM<sub>2,5</sub> et l'excès de risque de diabète de type 2 et d'obésité. Les PM pourraient, par leur action pro-inflammatoire systémique, contribuer à l'installation de troubles métaboliques, donc d'un risque vasculaire.

## CONCLUSION

Le cardiologue, le pneumologue et le médecin traitant des grandes villes polluées sont désormais confrontés à ce problème de santé publique pour leur patient. Au-delà de la maladie, c'est aussi le financement du système de santé qui est gravement menacé. Un récent rapport du Sénat français, publié en 2015, estime à environ 82 milliards d'euros par an le coût total de la pollution atmosphérique dont 3 milliards à la charge des régimes obligatoires de santé.

La France devait respecter une valeur cible moyenne annuelle de 15 µg/m<sup>3</sup> pour les PM<sub>2,5</sub> dès 2010. L'objectif n'a pas été atteint entraînant de la part de l'Europe de lourdes condamnations financières. Les nécessaires mesures techniques de contrôle et de réduction de la pollution ne suffiront pas, c'est notre mode de vie et de consommation qu'il nous faut revoir. La prévention s'impose, le temps presse !!! ■

## L'ouïe, un sens précieux à préserver de son ennemi, le bruit

Par le Dr Pascal Foillet  
Médecin ORL - Praticien hospitalier  
Vice-Président de l'association JNA



 L'omniprésence du bruit et l'insuffisante connaissance de ses impacts sur l'équilibre de la vie et de la santé font craindre un risque sanitaire élevé. Toute lésion de l'un des éléments de la chaîne de l'audition, du pavillon de l'oreille au cerveau, entraîne une diminution de la capacité à entendre, pouvant aller jusqu'à la surdité. La toxicité du bruit sur l'oreille dépend à la fois du volume sonore d'exposition et de la durée.

M.C. : ACOUPHÈNES / AUDITION / EFFETS AUDITIFS / EXPOSITION SONORE / HYPERACOUSIE / HYPOACOUSIE / OÙIE / SURDITÉ - RÉF. : ST, J, 01

 The omnipresence of noise and insufficient knowledge of its impacts on stable life and health raise the prospects of a high health risk. Any damage to any of the elements in the audition chain, from the auricle to the brain, leads to a reduction in the capacity to hear and can lead to deafness. The toxicity of noise on the ear depends on both the volume of the noise and its duration.

Selon l'enquête JNA 2016 « Nuisances sonores et leurs impacts sur la santé », pour 9 Français sur 10, le bruit représente un enjeu de société et 94% des personnes interrogées estiment que le bruit a des effets directs sur la santé. 1 Français sur 2 subit des agressions

sonores au travail ou dans les transports. Et de nuit comme de jour, aucun répit. L'omniprésence du bruit, tel un fait culturel, inquiète les professionnels de santé. En effet, si les Français sont conscients des effets du bruit sur leur état de fatigue, leur anxiété, leur sommeil



ou encore leurs céphalées, ils oublient ses impacts sur l'audition. En effet, le bruit et surtout son intensité produit des effets dits auditifs et extra-auditifs qui fragilisent l'équilibre général de la santé et de la vie de la population. Quels sont ces effets ?

## 1. LES EFFETS AUDITIFS DU BRUIT

L'ouïe est l'un des sens essentiel à la vie, qui repose sur un mécanisme fragile : l'audition. Une bonne acuité auditive nécessite que tous les éléments de la chaîne, du pavillon de l'oreille au cerveau, ne soient pas altérés. Toute lésion de l'un d'eux se manifeste par une diminution de l'audition, pouvant aller jusqu'à la surdité. Le bruit peut provoquer un traumatisme sonore aigu (TSA).

Le traumatisme sonore aigu survient lors d'une exposition brutale à un bruit très fort plus ou moins prolongé, responsable d'atteinte immédiate souvent réversible.

Le traumatisme chronique survient quant à lui lors d'une exposition sonore excessive prolongée et répétée sur une longue période, responsable d'atteinte progressive mais irréversible. Pour juger de la toxicité du bruit sur l'oreille, il est donc nécessaire de prendre en compte à la fois le volume sonore d'exposition et la durée. Pour cette raison, la réglementation du travail indique le seuil de dangerosité au-delà de 80 dB / 8 heures.

Les dégâts liés à ces traumatismes sonores prennent différentes formes :

- la fatigue auditive : elle correspond à un déficit temporaire d'audition qui se caractérise par une diminution de la sensibilité limitée dans le temps. Pour l'oreille, la plus grande sensibilité se situe autour de la fréquence des 4 kHz ;
- les surdités : la surdité se définit comme une altération du système auditif quel que soit son siège et son importance. On distingue : les surdités modérées (pertes de faible amplitude comprises entre 20 et 40 dB), les surdités moyennes (pertes comprises entre 40 et 70 dB) et les surdités sévères (pertes supérieures à 70 dB).

Les symptômes de la surdité sont :

- L'hypoacousie : une diminution de la perception du signal sonore, qualitative ou quantitative, sans préjugé du caractère brutal ou progressif. Il faut alors agir vite pour tenter de récupérer son acuité. Ce phénomène est de plus en plus fréquent et peut survenir après une exposition de forte intensité ;
- les acouphènes : une perception subjective de sons non « réels ». Le traumatisme sonore génère presque toujours des acouphènes (bourdonnements, sifflements, permanents ou passagers). Ces acouphènes sont très invalidants sur le plan psychique, social et professionnel ;
- l'hyperacousie : une perception sonore excessive et désagréable des sons forts. C'est une pathologie de plus en plus présente. Elle se traduit par une hypersensibilité au bruit même de faible intensité. Dans la majorité des cas, elle survient suite à un traumatisme sonore aigu.

## 2. LES EFFETS EXTRA-AUDITIFS DU BRUIT

Les effets du bruit ne se limitent pas à l'appareil auditif, ni aux voies nerveuses et aux aires cérébrales spécifiques de l'audition. Du fait des interconnexions de toutes les voies nerveuses entreelles, les messages nerveux d'origine acoustique atteignent, de façon secondaire, d'autres centres nerveux et provoquent ainsi des réactions marquées au niveau d'autres fonctions biologiques ou d'autres systèmes physiologiques.

Les effets extra-auditifs du bruit sont liés principalement aux réactions de stress induites par une exposition sonore, à travers des réactions nerveuses et endocriniennes agissant sur :

- la sphère végétative : elle comprend différents systèmes dont le fonctionnement ne dépend pas de la volonté. C'est le cas du système cardio-vasculaire, du système respiratoire ou encore du système digestif. Ainsi, le bruit entraîne une réponse non spécifique au niveau du système cardio-vasculaire en accélérant la fréquence cardiaque et en provoquant une vasoconstriction (diminution du calibre des petites artères).
  - la sphère endocrinienne : l'exposition au bruit entraîne une modification de la sécrétion des hormones liées au stress (l'adrénaline et la noradrénaline). Les concentrations de ces hormones sont augmentées de façon significative lors de l'exposition au bruit au cours du sommeil. Cette augmentation peut entraîner des conséquences sur le système cardio-vasculaire, telles que l'élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ou encore des arythmies cardiaques, des agrégations plaquettaires, voire une augmentation du métabolisme des graisses.
  - la sphère immunitaire : la stimulation acoustique entraîne des modifications au niveau endocrinien et l'une des conséquences majeures de ces effets est l'atteinte des défenses immunitaires de l'individu agressé. Tout organisme subissant une agression répétée peut avoir des capacités de défense qui se réduisent fortement.
- la sphère psycho-comportementale : l'exposition au bruit va entraîner nervosité, augmentation de l'agressivité et des troubles anxigènes amenant des troubles du sommeil.

L'état de stress chronique, souvent multifactoriel mais accentué par l'exposition au bruit peut également induire des états anxiodépressifs. Le bruit est considéré comme étant la nuisance principale chez les personnes présentant un état anxiodépressif. La présence de ce facteur joue un rôle déterminant dans l'évolution de cette maladie. Plusieurs études montrent qu'il existe une augmentation de la consommation de médicaments à proximité des grandes sources de bruit.

Le bruit est désormais une affaire culturelle. Il s'imisce dans tous les pans de vie des individus. Son omniprésence et l'insuffisante connaissance de ses impacts sur l'équilibre de vie et de santé font craindre un risque sanitaire élevé. Pour mieux réguler ce risque, il est nécessaire d'enclencher un programme volontariste de santé auditive en France reposant sur une reconnaissance de l'audition comme l'un des facteurs clés de l'équilibre de vie et de santé. Il s'agit là de développer une politique de prévention primaire en s'appuyant sur la réglementation et l'intensification de l'éducation à la santé dont la santé auditive. ■

L'état de stress chronique, souvent multifactoriel mais accentué par l'exposition au bruit peut également induire des états anxiodépressifs.

# Une remise en cause de l'expertise de l'audition par l'audiométrie



Par le Dr Guillaume Andéol

Département Action et Cognition en situation opérationnelle,  
Unité Perception, Institut de Recherche biomédicale des armées

 L'expertise de l'état auditif d'une personne repose essentiellement sur l'audiométrie, un examen qui évalue les sons les plus faibles qu'un sujet peut percevoir. De sérieux doutes existent depuis plus d'un demi-siècle quant à la pertinence de l'audiométrie tonale pour rendre compte de l'état auditif d'un sujet. Mais il a fallu attendre la fin des années 2000 pour atteindre un niveau de preuve susceptible de remettre en cause les pratiques courantes. Jusqu'alors une difficulté passagère à entendre à la suite d'une exposition à un bruit intense n'était considérée que comme une « fatigue auditive » passagère. Des études ont permis d'établir que cette fatigue auditive pouvait au contraire être le signe d'une altération réelle et permanente du système auditif.

M.C. : AUDIOMÉTRIE / AUDITION / BRUIT ENVIRONNEMENTAL - RÉF. : ST, J, 01

 An expert report on a person's hearing comprises mainly an audiometric test, which is an examination that determines the quietest sounds that a person can hear. For more than half a century, serious doubts have existed as to the relevance of tonal audiometric testing in reporting on a person's auditory condition. It was not until 2010 that there was sufficient proof to raise doubts over current practices. Until that time, a temporary difficulty in hearing following exposure to an intense noise was not considered to be 'auditory fatigue'. Studies have proved that such auditory fatigue can, on the contrary, be the sign of a significant alteration to the auditory system.

Aujourd'hui, le bruit environnemental est de plus en plus cartographié, et l'Anses recommande depuis 2013 de prendre en compte en sus les effets extra-auditifs. Cette avancée est importante, mais ne doit pas faire perdre de vue les effets auditifs, connus certes depuis longtemps, mais dont l'évaluation n'est pas si évidente. Cet état auditif d'un individu nécessite d'être expertisé dans de nombreux cadres réglementaires ou légaux. Bien souvent, cette expertise se compose principalement d'une audiométrie, c'est-à-dire un examen qui évalue les sons les plus faibles qu'un sujet peut percevoir. Or, il apparaît aujourd'hui que l'audiométrie n'est plus suffisante, voire trompeuse pour évaluer l'audition d'un sujet.

Après un inventaire des différents contextes d'expertise de l'audition, les arguments en faveur d'une remise en cause de l'audiométrie comme outil principal d'expertise seront présentés, avant de proposer plusieurs pistes pour définir de nouveaux outils.

## 1. ÉTAT AUDITIF ET CADRES RÉGLEMENTAIRES

L'expertise de l'état auditif d'un sujet peut être réalisée soit dans le cadre de la médecine du travail, soit pour caractériser un handicap inné ou acquis, ou pour évaluer un préjudice dans un contexte juridique.

Dans le domaine de la médecine du travail, se pose la question de

la vérification de l'aptitude du travailleur à son poste. L'évaluation de l'état auditif est utile pour savoir si le travailleur est capable de communiquer ou de percevoir les signaux sonores de son environnement de travail. Cette évaluation est obligatoire (article R. 232-8-4 du code du travail) lors d'une affectation à un poste exposé au bruit afin de ne pas détériorer une audition déjà altérée. L'examen réalisé est une audiométrie tonale liminaire. Lors de cet examen, des sons purs (comme ceux produits par un diapason), de fréquences graves et aiguës sont présentés au sujet successivement au niveau des oreilles gauche et droite. Le sujet doit indiquer par une réponse comportementale (souvent un appui sur un bouton) la perception du son. Le but de cet examen est de déterminer le plus petit niveau sonore permettant au sujet de détecter le son, en d'autres termes son seuil auditif. Il est ainsi possible de savoir où se situe un sujet par rapport à la normale (qui peut être adaptée ou non à son âge et à son sexe). Dans les armées, à chaque profil de poste correspond une aptitude auditive qui est directement déterminée par le résultat de l'audiométrie. Un profil audiométrique minimal est exigé pour accéder aux métiers exposés au bruit tels que militaires, personnels navigants, marins, pompiers, et bien d'autres. Une audiométrie vocale peut être également réalisée si l'audiométrie tonale du sujet vient à s'éloigner du profil réglementaire en particulier aux niveaux des hautes fréquences, les plus « fragiles ». L'audiométrie vocale consiste à tracer la courbe de l'intelligibilité de mots en fonction de l'intensité à laquelle ils sont présentés pour déterminer un seuil. Les fréquences de la parole étant des fréquences moyennes à basses, l'intelligibilité est souvent conservée alors que les seuils auditifs des hautes fréquences sont altérés. En cours de carrière, une audiomé-



trie vocale satisfaisante permet souvent de conserver l'aptitude du travailleur. EN cours de carrière, l'audiométrie tonale peut être réévaluée à nouveau selon une fréquence en rapport avec l'exposition au bruit du travailleur au titre de la surveillance médicale.

Dans le cadre des maladies professionnelles, le déficit auditif est évalué par audiométrie tonale et vocale (tableau 42 Annexe 2 du Code de la santé publique). Dans le cas de l'évaluation d'un handicap auditif inné ou acquis, les guides barèmes (par exemple, le guide barème de la Maison Départementale des Personnes Handicapées) évoquent principalement l'audiométrie tonale liminaire. Dans le cas de décision de justice, les audiométries tonales et vocales sont les examens les plus souvent utilisés pour statuer ou non sur l'existence d'un déficit auditif.

Insistons sur le fait que dans la plupart des situations, une audiométrie vocale n'est réalisée qu'en cas d'audiométrie tonale anormale.

Enfin, l'ensemble des normes d'exposition au bruit et celles correspondant aux moyens de protection individuel que doivent porter les travailleurs exposés à de forts niveaux de bruit, ont été établis à partir de données provenant pour la plupart des audiométries tonales.

## 2. LA REMISE EN CAUSE DE L'AUDIOMÉTRIE

Depuis plus d'un demi-siècle, de sérieux doutes existent quant à la pertinence de l'audiométrie tonale pour rendre compte de l'état auditif d'un sujet. Par exemple, dès 1947, William D. Neff montre qu'une section de plus de la moitié du nerf auditif est nécessaire pour observer une dégradation des scores d'audiométrie tonale chez le chat<sup>1</sup>. Mais il a fallu attendre la fin des années 2000 pour atteindre un niveau de preuve susceptible de remettre en cause les pratiques courantes. Jusqu'alors une difficulté passagère à entendre à la suite d'une exposition à un bruit intense (comme souvent après un concert) n'était considérée que comme une « fatigue auditive » ; un retour à la normale de l'audiométrie était censée signer l'innocuité de l'exposition. Or, grâce au progrès des techniques d'analyses microscopiques, les travaux de l'équipe de Charles Liberman à Boston ont permis d'établir que cette fatigue auditive pouvait au contraire être le signe d'une altération réelle et définitive du système auditif. En effet, chez un type de souris exposée à un bruit modéré, il a été possible d'observer un retour à la normale des seuils auditifs tout en objectivant une destruction de connexions nerveuses (ou synapses) entre les cellules sensorielles de l'oreille et le nerf auditif<sup>2</sup>.

De plus, l'équipe de Liberman a montré que ces altérations concernaient plus particulièrement certaines synapses, celles permettant la transmission des signaux d'intensité modérée à forte<sup>3</sup>. Cela signifie que la transmission des sons faibles n'est que peu ou pas altérée, ce qui explique la présence de seuils auditifs normaux. On parle alors de lésions ou de pertes auditives « cachées »<sup>4</sup>. Les manifestations concrètes de ces lésions sont moins évidentes mais importantes. En effet, elles limitent la compréhension de la parole dans des situations particulières, plus précisément lorsque le niveau de bruit est élevé<sup>5</sup>. Ce type de déficit pourrait correspondre à la plainte souvent formulée : « j'entends mais je ne comprends pas ». Il pourrait également expliquer la difficulté qu'ont certaines personnes à localiser un son dans l'espace et ainsi à se servir de la localisation d'un interlocuteur pour focaliser leur attention sur lui afin de mieux

comprendre son discours.. Ainsi, une audiométrie tonale liminaire normale semble dorénavant insuffisante pour juger que l'audition d'un sujet est saine. Cependant, il faut noter que chez l'homme, il est difficile d'objectiver les pertes auditives cachées. Actuellement, il n'existe pas de test diagnostique disponible. Néanmoins, de nombreuses équipes travaillent sur ce thème de recherche, particulièrement en France.

## 3. DE NOUVEAUX MOYENS D'EXPERTISE

Il semble maintenant évident que le déficit auditif à rechercher ne doit plus reposer uniquement sur la détermination de seuils auditifs car ces derniers ne sont pas altérés en cas de pertes auditives cachées. Il est nécessaire de mettre en œuvre des tests visant le traitement des sons dont les niveaux sont au-delà des seuils, en d'autres termes des tests évaluant les capacités auditives supra-liminaires. Deux familles de tests sont envisageables : des tests comportementaux impliquant une réponse volontaire du sujet, et des tests électrophysiologiques. Ces derniers consistent à mesurer des réponses électriques suite à des stimulations sonores. Ils ont l'avantage d'être objectifs tout en étant non invasifs. Chez l'animal, il a pu être montré une relation étroite entre l'amplitude de la réponse électrique produite très rapidement après la stimulation sonore et le nombre de connexions synaptiques indemnes. Malheureusement chez l'homme, la grande variabilité inter et intra-individuelle pour cette mesure nécessite des ajustements

qui restent encore à déterminer mais qui font l'objet de nombreux projets de recherche<sup>6</sup>. Quant aux tests comportementaux, ils devront évaluer l'intelligibilité de la parole dans le bruit car c'est cette capacité qui serait mise à mal chez les patients porteurs de pertes auditives cachées. Le test HEIN (Pr Frachet) propose ce type d'évaluation, il a été initialement développé pour détecter une presbycusie (altération de l'audition liée à l'âge) mais il pourrait être probablement employé, comme d'autres tests explorant la perception de la parole dans le bruit, pour la détection des pertes auditives cachées.

## CONCLUSION

Aujourd'hui, il n'est plus possible de considérer avec certitude qu'un sujet ayant des seuils auditifs normaux a une audition normale. Certes, il reste à déterminer quels sont les tests les plus sensibles et spécifiques pour la détection des pertes auditives cachées. L'aboutissement des nombreux projets scientifiques actuels devra le permettre à court terme. ■

### NOTES

1. NEFF W.D., « The effects of partial section of the auditory nerve ».
2. Kujawa et Liberman, « Adding Insult to Injury ».
3. FURMAN A. C., KUJAWA S. G., ET LIBERMAN M.C., « Noise-Induced Cochlear Neuropathy Is Selective for Fibers with Low Spontaneous Rates ».
4. RUGGLES D., BHARADWAJ H., ET SHINN-CUNNINGHAM B. G., « Normal Hearing Is Not Enough to Guarantee Robust Encoding of Suprathreshold Features Important in Everyday Communication ».
5. BHARADWAJ H. et al., « Cochlear Neuropathy and the Coding of Supra-Threshold Sound ».
6. MEHRAEI G. et al., « Auditory Brainstem Response Latency in Noise as a Marker of Cochlear Synaptopathy ».

L'intelligibilité de la parole dans le bruit serait la capacité mise à mal chez les patients porteurs de pertes auditives cachées.

# La lumière sur le risque environnemental lié aux diodes électroluminescentes



Par Stéphane Buffat

Département Action et Cognition en Situation Opérationnelle, Unité Perception, Institut de recherche biomédicale des armées UMR-MD 8257 Cognac-G, COGnition and ACTION Group, CNRS, Université Paris Descartes, Service de santé des armées

& Justin Plantier

Département Action et Cognition en Situation Opérationnelle, Unité Perception, Institut de recherche biomédicale des armées



*Les ampoules de type diodes électroluminescentes (en anglais LED, pour Light-emitting diodes) se sont répandues pour les usages domestiques et publics du fait de leur consommation électrique moindre que les technologies antérieures. En septembre 2016, les lampes traditionnelles à incandescence ne sont en principe plus disponibles sur le marché européen. Toutefois, deux points d'attention restent en discussion. Le premier concerne les risques liés à la composition spectrale et aux caractéristiques énergétiques des LED. Les LED contribuent également à la pollution lumineuse qui a des conséquences en matière de santé. Le second est lié aux composants physico-chimiques des LED. Ces éléments ont fait l'objet de recommandations de la part de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en 2015. Après une courte mise en perspective historique et une définition technique des LED, le présent article détaillera ces deux points d'attention avant de faire le lien avec les normes en vigueur.*

M.C. : CANCER / LED / LUMIÈRE BLEUE / MÉTAUX LOURDS / POLLUTION LUMINEUSE / RÉTINE / RYTHME CIRCADIEN / TOXICITÉ LUMINEUSE - RÉF. : ST, F, 00, 04

*Light-emitting diodes (LEDs) are extensively used for domestic and public purposes due to their electricity consumption being lower than previous technologies. In September 2016, traditional incandescent light bulbs will, in principle, no longer be available in the European markets. However, two issues remain open for discussion. The first relates to the risks associated with the spectral composition and energy characteristics of LEDs, as LEDs also contribute to luminous pollution, which has certain consequences in terms of health. The second is associated with the physical and chemical components in LEDs, which were the subject of recommendations from the French Health and Safety, Food, Environment and Work Agency (ANSES) in 2015. After a short historical summary and a technical definition of LEDs, this article provides detail on these two issues before discussing the relevant standards.*

## INTRODUCTION

La première LED à spectre visible a été créée en 1962. Elle émettait une intensité lumineuse très faible en comparaison aux autres sources lumineuses disponibles. La diode bleue a été inventée en 1990, suivie rapidement par la mise au point de la diode blanche. Ce développement a permis de nouvelles avancées majeures, notamment dans le domaine de l'éclairage et des écrans de télévisions et d'ordinateurs. Ces artefacts sont aujourd'hui extrêmement répandus. Les premières LED blanches sont apparues progressivement sur le marché. Elles sont maintenant de plus en plus puissantes. Ce développement rapide s'est accompagné d'une modification des normes. Au début classées parmi les lumières cohérentes comme les lasers, les LED ont ensuite été rangées au sein des lumières incohérentes (NF EN 60825-1, ANSES 2008).

La technologie des LED présente indéniablement des avantages par rapport aux autres types d'éclairage. On peut citer, entre autres, l'efficacité énergétique et la durée de vie. De plus, compte tenu du marché immense des éclairages publics et privés, cette technologie est en constante évolution. Elle entre pleinement dans le cadre des stratégies environnementales, tout en permettant aux exploitants de

limiter les coûts de fonctionnement. Toutefois, par leur nature, ces sources lumineuses ne sont pas exemptes de risques pour les humains. Le présent article vise à brosser un tableau rapide des risques liés à la prolifération des sources lumineuses LED. Les normes et recommandations en vigueur seront également introduites.

Le principal point d'attention concerne les lampes LED dites « blanches ». Ce terme fait référence à la température de couleur. Les sources LED de ce type ne présentent pas toujours les mêmes performances que les autres sources lumineuses. Cela entraîne une grande variabilité des intensités lumineuses produites pour un effet perceptif jugé équivalent. Il existe actuellement trois méthodes pour réaliser une diode électroluminescente émettant de la lumière blanche. Il est possible de combiner une diode émettant dans une longueur d'onde courte (dans le « bleu ») avec un luminophore jaune. Une alternative consiste à utiliser une diode émettant dans l'ultraviolet proche couplée à un ou plusieurs luminophores. Enfin, la troisième possibilité est de combiner au moins trois diodes émettant des longueurs d'ondes visibles qui produisent ensemble une lumière blanche. À ce jour, la méthode la plus rentable économiquement et la plus utilisée est la première méthode. C'est précisément la composante bleue qui est mise en cause pour les risques sanitaires directement liés à l'exposition aux lumières LED.



## 1. LES TROUBLES LIÉS À L'EXPOSITION LUMINEUSE

### 1.1. Interaction entre la lumière et la matière vivante

L'interaction entre les radiations et les systèmes biologiques est liée à l'absorption de l'énergie. Cette absorption est la résultante de trois mécanismes distincts. Le premier est un transfert de chaleur. L'énergie transmise agit les molécules localement. Cette agitation se dissipe dans le temps. Quand l'énergie absorbée dépasse l'énergie dissipée, il y a une augmentation de chaleur susceptible d'endommager les tissus biologiques. Ce même mécanisme est utilisé pour soigner des maladies avec une exposition contrôlée à un rayon laser. Le second est une réaction photochimique. L'énergie incidente va modifier la valence d'un électron périphérique, ce qui permet le déclenchement d'une réaction chimique. Cela implique une longueur d'onde spécifique et une potentialité des cellules cibles de réagir de la sorte. La réaction photochimique entraîne la libération de radicaux libres. Le troisième mécanisme est de type photomécanique ou photoacoustique. Il est important de noter que les rayonnements, caractérisés par leur longueur d'onde, ne sont pas uniformément diffusés dans le milieu de l'œil. De plus, cette diffusion varie avec l'âge, et l'existence de certaines pathologies ophtalmologiques. Cela doit être pris en considération au cas par cas.

#### 1.1.1. Toxicité lumineuse

Il existe plusieurs types d'effets que nous décrivons par ordre de gravité et d'irréversibilité. Les dommages rétinien ont été traditionnellement rapportés dans le cadre de la rétinite solaire (exposition sans protection aux rayons du soleil, rarement de façon directe et volontaire (Young, 1988), ou indirecte par réflexion sur une surface (Sliney, 2005) et dans le coup d'arc dû à la lumière très intense produite par un poste de soudure.

Le cas des LED bleues nécessite d'être considéré ici plus en détail car la lumière bleue est capable d'endommager la rétine, lors d'expositions intenses, et entraîne des dommages proches des deux exemples précédents. Les travaux de Ham et coll. (1976) ont été les premiers à montrer que la rétine était plus sensible à la lumière correspondant aux longueurs d'ondes les plus courtes (sensibilité minimale à 441 nanomètres, ou nm), et que les dommages dus à ces expositions (jusqu'à 500 nm) étaient principalement de type photochimique.

Au-delà de l'œil, la lumière peut entraîner des effets liés à la nature intermittente de l'éclairage à haute fréquence (Flickers). Des crises d'épilepsie peuvent ainsi être induites par une stimulation lumineuse intermittente (Wilkins et al., 2010) chez des sujets sensibles. Les flickers peuvent aussi être la cause de malaises ou de maux de tête quand la fréquence est élevée et que le flicker n'est pas perceptible.

#### 1.1.3. Problèmes fonctionnels

Les risques liés à l'éblouissement ne sont pas à négliger, surtout dans un contexte de transports publics. Les éclairages routiers, notamment dans les tunnels, ont fait l'objet d'articles dans des revues, en Norvège. La possibilité de disposer sur les routes de sources de

lumières autonomes (alimentation par énergie solaire), et programmables, présente un réel intérêt. De même, des panneaux indicateurs peuvent présenter des informations adaptées aux conditions de circulation. Toutefois, la possibilité d'éblouissement par vision directe de ces dispositifs a fait l'objet de sérieuses études. Un rapport de l'Ifsttar (Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement des réseaux) dresse une liste de cette littérature, et présente des résultats d'études conduites afin de présenter des recommandations en termes d'intensité et d'adaptation aux conditions météorologiques. Ces recommandations pourraient servir de base pour des recommandations d'installations dans des domaines privés, ou professionnels ne dépendant pas de la sécurité routière. Toutefois, les méthodes d'évaluation de l'éblouissement sont discutées et un certain nombre de conditions pourraient majorer l'effet dans le cas des LED. Les sources LED sont principalement utilisées en matrices de points, ce qui peut rendre la source non uniforme. Ce type de source composite est moins bien évalué par la méthode couramment utilisée pour prédire l'éblouissement. Celui-ci semble également majoré quand la source est placée à une hauteur plus grande que la taille de l'observateur.

Enfin, en éclairage d'intérieur, une luminance supérieure à 10 000 cd / m<sup>2</sup> est visuellement gênante quelle que soit la position du luminaire dans le champ visuel. Du fait de la ponctualité de la source des LED, des luminances jusqu'à 1 000 fois plus élevées peuvent être présentes. Le niveau de rayonnement direct de ce type de source va ainsi largement dépasser le niveau d'inconfort visuel, bien plus qu'avec les éclairages dits « classiques » (halogènes, lampes basse consommation).

### 1.2. Risques liés à une exposition dans le temps.

Les conséquences à moyen terme de l'exposition aux éclairages artificiels incluent également une augmentation conséquente de la fatigue fonctionnelle, ce qui engendre une vulnérabilité accrue aux accidents du travail et de la route.

Les conséquences à long terme sont plus difficiles à mettre en évidence de façon formelle. Il y a toutefois une augmentation possible de la morbidité et de la mortalité en lien avec les affections tumorales. En effet, en plus des cellules de type cônes et bâtonnets, et des cellules ganglionnaires, un nouveau type de cellules rétinien a été découvert plus récemment. Il s'agit de cellules proches des cellules ganglionnaires, qui reçoivent une stimulation lumineuse directe. Cette stimulation est une entrée perceptive dans les circuits neuronaux qui régulent le rythme circadien, et également le réflexe pupillaire (Vienot et al., 2010). L'éclairage artificiel lors des phases nocturnes est devenu une constante de la vie moderne. Cela a été associé à un certain nombre de problèmes de santé, comme une augmentation de l'indice de masse corporelle, des troubles cardiovasculaires, du diabète et des cancers. L'Agence internationale de recherche sur le cancer a conclu que le travail de nuit devait être considéré comme cause probable de cancer chez l'homme (Groupe 2A). La lumière artificielle la nuit pourrait perturber les rythmes circadiens endogènes et diminuer la production nocturne de mélatonine, hormone de régulation de ce cycle circadien (Anisimov et al., 2012). Ces résultats, et le lien effectif entre éclairage et troubles de santé, restent susceptibles d'avoir subi de nombreux biais dans les études publiées. Toutefois, il semble que les études épidémiolo-

Les conséquences à moyen terme de l'exposition aux éclairages artificiels incluent une augmentation conséquente de la fatigue fonctionnelle.

giques permettent d'avoir progressivement une vision plus étayée. La mélatonine a même été proposée dans la prévention de certains cancers chez des personnes exposées à ce risque cancéreux par leur travail de nuit sous éclairage artificiel (Anisimov, 2006).

## 2. TROUBLES LIÉS AUX COMPOSANTS

Les LED sont composées de divers métaux lourds, dont les taux dépassent parfois certaines limites imposées par des normes sanitaires de certains états (aux États-Unis par exemple), notamment en ce qui concerne le plomb et le nickel, et parfois l'argent.

## 3. TROUBLES LIÉS À L'ALIMENTATION ÉLECTRIQUE

Les éclairages de type LED sont toujours associés à un dispositif d'alimentation et de transformation de tension électrique. Ce type de dispositif peut conduire à l'émission de champs électromagnétiques. Actuellement, en raison des faibles niveaux d'exposition engendrés, ce point n'a pas fait l'objet d'un examen particulier par le groupe de travail de l'Anses. Les risques éventuellement associés n'ont donc pas fait l'objet d'une évaluation complète à ce jour.

## 4. NORMES ET RECOMMANDATIONS

### 4.1. Normes

Le rapport de l'Anses indique que la norme NF EN 62 471 est insuffisamment adaptée à des éclairages utilisant des LED.

S'agissant des risques liés à l'éblouissement, il existe des références normatives en matière d'ergonomie visuelle et de sécurité. Dans les systèmes d'éclairage à LED disponibles sur le marché, les LED sont souvent directement apparentes afin de ne pas atténuer le niveau d'éclairage du produit. Ceci pourrait conduire à un non-respect de ces exigences normatives.

### 4.2. Recommandations

Le 25 octobre 2010, l'Anses a rendu public son rapport intitulé « Effets sanitaires des systèmes d'éclairages utilisant des diodes électroluminescentes (LED) ».

Les recommandations proposées sont les suivantes :

- limiter la vente des LED pour un usage domestique ou pour un usage grand public aux LED correspondant au groupe 1 ou plus (quand la distance à l'observateur est au moins de 200 mm) ;
- forcer les professionnels à appliquer l'ensemble des standards de qualité lors du design et de la construction des LED ;
- clarifier le standard IEC 62 471-2 (sécurité photo biologique des lampes et systèmes d'éclairages) ;
- adapter ces standards aux populations particulièrement sensibles à la lumière (enfants, et individus présentant certaines pathologies) ;
- privilégier un éclairage indirect, de préférence avec un éclairage à LED blanc chaud à faible « intensité lumineuse », et éviter les systèmes d'éclairage à LED où une vision directe du faisceau émis est possible, afin de prévenir l'éblouissement ;

- en cas de déficience au niveau du pigment maculaire, une plus grande vigilance est nécessaire car la protection naturelle contre l'agression de l'œil à la lumière bleue est moindre ;
- en cas de cristallin artificiel, la protection contre la lumière bleue est également diminuée.

## 5. DISCUSSION

Alors que les effets spécifiques des LED liés à la composante bleue et à l'exposition directe aiguë de la rétine sont maintenant établis de façon rigoureuse et scientifique, il convient à la fois de rester prudent dans l'évaluation des autres cas. Toutefois, la dissémination des éclairages LED, sans cesse croissante, apporte un nombre d'observations et de données qui va sans doute permettre de valider certains points et d'en relativiser d'autres. En particulier, la toxicité des sources de lumières après exposition chronique devra être évaluée en fonction des populations exposées. Enfin, d'un point de vue plus général, les LED contribuent à la question plus vaste du cycle des produits qui inclut les déchets et le recyclage, et la pollution lumineuse. Ce dernier point devrait faire l'objet d'études plus poussées, mais souffre d'une difficulté intrinsèque pour séparer les facteurs confondants dans les analyses.

## CONCLUSION

Les risques identifiés comme les plus préoccupants, tant par la gravité des dangers associés que par la probabilité d'occurrence dans le cadre d'une généralisation de l'emploi des LED, sont liés aux effets photochimiques de la lumière bleue et à l'éblouissement. Ils résultent du déséquilibre spectral des LED (forte proportion de lumière bleue dans les LED blanches et de très fortes luminances des LED (fortes densités surfaciques d'intensité lumineuse émises par ces sources de taille très faible). Il ne faut pas négliger les risques qui n'entraînent pas de lésion directe, mais qui peuvent être considérés comme des facteurs ayant contribué à l'apparition de situations accentogènes liées à l'éblouissement. Cela est d'autant plus important du fait du vieillissement de la population, qui garde cependant une activité tardivement, autant au plan professionnel que privé. Le respect des normes et des bonnes pratiques en matière de construction, de choix et d'installation est ainsi un bon début pour analyser un tel cas. ■

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANISIMOV V. N. 1. Neuro Endocrinol Lett. 2006 Feb-Apr ; 27(1-2) : 35-52. Light pollution, reproductive function and cancer risk.
2. ANISIMOV V. N. 1, VINOGRADOVA I. A., PANCHENKO A. V., POPOVICH IG, ZABEZHINSKI M. A. Curr Aging Sci. 2012 Dec ; 5(3) : 170-7. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging.
3. BEHAR-COHEN F., MARTINSONS C., VIENOT F., ZISSIS G., BARRIER-SALSIS A., CESARINI J.-P., ENOUF O., GARCIA M., PICAUD S., & ATTIA D. Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting : Any risks for the eye ? Progress in Retinal and Eye Research, 30 (2011) 239e257
4. Anses – Saisine n° « 2008-SA-0408 »
5. Norme « lasers » NF EN 60825-1
6. Report on design for LED Applications: human factor, November 2013.
7. SLINEY D. H. 2005. Exposure geometry and spectral environment determine photobiological effects on the human eye. Photochem. Photobiol. 81 (3), 483e489.
8. VIENOT F., BAILACQ S., & LE ROHELLEC J. 2010. The effect of controlled photopigment excitations on pupil aperture. Ophthal. Physiol. Opt. 30:1-8
9. WILKINS A., VEITCH J., & LEHMAN B. 2010. LED Lighting Flicker and Potential Health Concerns: IEEE Standard PAR1789 Update.
10. YOUNG, R.W., 1988. Solar radiation and age-related macular degeneration. Surv. Ophthalmol. 32, 252e269.

## Les rayonnements ionisants et la santé



Par le Pr Michel Bourguignon

Professeur de Biophysique et Médecine nucléaire à la faculté de médecine

Simone Veil de l'Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines

Conseiller auprès de la Direction générale de l'IRSN

 Les transformations chimiques des molécules biologiques sont à l'origine des effets des rayonnements ionisants (RI) sur les cellules vivantes. Les premiers effets sur l'homme des RI ont été découverts pratiquement en même temps que ces derniers (fin du XIX<sup>e</sup> siècle). Ils sont essentiellement de deux ordres : des effets aigus, dits déterministes, de type brûlure, qui surviennent de façon certaine dès lors que la dose a dépassé un seuil et des effets plus tardifs (cancers/leucémies), dont la survenue est aléatoire, y compris pour des doses plus faibles. Face aux RI, on constate des différences de réponses selon les personnes, avec notamment parmi les aspects cliniques : des individus dits « radiosusceptibles » (avec des anomalies ou des instabilités de l'ADN d'origine génétique), qui présentent un plus grand risque de développer un cancer après des expositions répétées aux rayonnements ionisants.

M.C. : ADN / CANCER / LEUCÉMIE / MOLÉCULES CHIMIQUES / RADIOPROTECTION / RADIOSENSIBLE / RAYONNEMENTS IONISANTS- RÉF. : ST, F, OO, O4

 The chemical transformation of biological molecules is at the origin of the effects of ionizing radiation on living cells. The first effects of ionizing radiation on humans were discovered practically at the same time as the discovery of such radiation itself (at the end of the 19th century). They are essentially of two types: acute (or deterministic) effects, such as burns that will occur when the threshold for the dosage is exceeded, and more latent effects (cancers, leukaemia), the occurrence of which is more random and may arise even with low doses. When ionizing radiation is applied, different patients have different responses that include, among the clinical aspects, individuals known as 'radio-sensitive' (with anomalies or instabilities in their DNA of genetic origin) who present a greater risk of developing cancer after repeated exposure to ionizing radiation.

Les rayonnements ionisants (RI), que leur origine soit naturelle ou artificielle, interagissent avec la matière vivante et la transforment. Parce que les effets qui en résultent peuvent être bénéfiques ou néfastes pour la santé, il convient d'en comprendre les mécanismes (radiobiologie) pour s'en protéger (radioprotection).

Les RI (rayons X, rayons  $\gamma$ , particules  $\alpha$ , particules  $\beta$ , protons ou neutrons) sont ainsi dénommés car ils ont en commun le pouvoir d'arracher des électrons aux molécules qu'ils rencontrent, créant des ions et des radicaux libres. Ce faisant, ils cassent ces molécules, qui peuvent en casser d'autres à leur tour, créant ainsi des molécules qui n'existaient pas antérieurement dans le milieu. Des milliers d'ionisations et de lésions moléculaires sont ainsi créées en cascade en une fraction de seconde. La radioprotection est donc une discipline de prévention !

Les transformations chimiques des molécules biologiques sont à l'origine des effets des rayonnements ionisants (RI) sur les cellules vivantes. Ces transformations ne sont d'ailleurs pas spécifiques aux RI : des radicaux libres sont créés en permanence dans les cellules vivantes, soit naturellement du fait de la respiration cellulaire, soit du fait de la présence d'autres toxiques, notamment chimiques.

Tous les constituants de la cellule (membrane cellulaire, cytoplasme, noyau) peuvent être touchés. Le degré de gravité des lésions

dépend de leur nombre et de leur densité, et du type des molécules touchées, l'ADN du noyau étant la molécule la plus importante de la cellule. Face à de telles lésions, des mécanismes de signalisation et de réparation sont mis en œuvre. Ils seront plus ou moins fidèles selon le nombre et l'état de gravité des lésions et selon la qualité de la réponse individuelle de la signalisation et de la réparation des lésions de l'ADN. Le devenir ultérieur de la cellule est :

- un retour à la normale quand tout a pu être réparé fidèlement ;
- une survie altérée : une cellule mutée est une cellule dont la transformation peut constituer un premier pas vers la cancérisation ;
- la mort cellulaire à plus ou moins court terme, notamment lorsqu'il sera demandé à la cellule de se diviser et qu'elle n'y arrivera pas. C'est ce mécanisme qui est mis en œuvre en radiothérapie pour tuer les cellules cancéreuses avec de fortes doses de RI ciblées sur la tumeur.

Au niveau tissulaire, les effets dépendent du pourcentage de cellules touchées, le tissu n'arrivant plus à effectuer son travail lorsque trop de cellules sont mortes.

Les premiers effets sur l'homme des RI ont été découverts pratiquement en même temps que ces derniers (fin du XIX<sup>e</sup> siècle). Ils sont essentiellement de deux ordres : des effets aigus, dits déterministes, de type brûlure, qui surviennent de façon certaine dès lors que la dose a dépassé un seuil (domaine des fortes doses) et des effets

Une commission a été créée en 1928 pour faire face à une épidémie mondiale de leucémies chez les radiologues qui utilisaient les rayonnements ionisants sans aucune précaution.



plus tardifs, cancers/leucémies, dont la survenue est aléatoire et y compris pour des doses plus faibles.

La Commission internationale de protection radiologique (CIPR) a été créée en 1928 pour faire face à une épidémie mondiale de leucémies chez les radiologues qui utilisaient les RI sans aucune précaution notamment depuis la 1<sup>ère</sup> guerre mondiale. Elle a développé un système de radioprotection qui a pris en compte au fil du temps les observations de plus en plus précises et documentées des effets des RI sur la santé, tout d'abord pour des fortes doses, puis pour des doses de plus en plus faibles.

Ce sont principalement les études épidémiologiques qui ont été déterminantes : études des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, des mineurs exposés au radon, des travailleurs du nucléaire notamment dans l'ex-URSS, des patients exposés (par exemple lors du traitement de la spondylarthrite ankylosante avec des rayons X ou de la teigne du cuir chevelu, lors du suivi par des examens radioscopiques répétés des tuberculeux...), des enfants d'Ukraine, de Russie et de Belarus...

L'observation scientifique d'une relation linéaire entre la survenue d'un effet sanitaire, par exemple un cancer, et la dose de RI au-delà de doses de l'ordre de 100 milligray (mGy), a conduit à l'adoption pour la gestion du risque à faire l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil aux doses plus faibles comme si tout rayonnement a un effet. Cette relation linéaire sans seuil aux faibles doses n'a pas de caractère scientifique et résulte seulement d'une décision de gestion prudente en application du principe de précaution.

Cela a conduit la CIPR à l'élaboration de recommandations de radioprotection et notamment de ses 3 principes : justification des expositions aux RI (pourquoi ?), optimisation des expositions (leur abaissement au niveau le plus bas raisonnablement possible) et enfin limitation par voie réglementaire des doses à ne pas dépasser par les travailleurs et la population (comment ?). Cela a conduit à une organisation du travail plus contraignante mais vertueuse, avec deux effets bénéfiques importants : d'une part, supprimer tout effet déterministe, et d'autre part, minimiser la probabilité des effets aléatoires, avec au premier chef la survenue de cancers.

Les valeurs des limites de doses à ne pas dépasser annuellement sont aujourd'hui très basses et les doses effectivement reçues sont bien plus basses encore : les dépassements des limites réglementaires de doses sont exceptionnels et les doses reçues par les travailleurs et la population du fait des « activités nucléaires » sont plus faibles que la variabilité des expositions naturelles. À ce niveau d'exposition, le risque est très faible puisque les études épidémiologiques n'arrivent pas à le mettre en évidence. Cela ne veut pas pour autant dire qu'il soit nul.

Le système de RP de la CIPR est robuste et accepté au niveau international. A-t-il atteint son point d'arrivée ? Sans doute pas, si l'on considère qu'il ne prend pas encore en compte les différences individuelles de réponse vis-à-vis des RI, qui se manifestent sous 3 aspects cliniques différents :

- des réactions tissulaires significatives (précoces ou tardives) chez des patients dits « radiosensibles » qui présentent, après

radiothérapie, des effets secondaires indésirables ou des complications inattendues ;

- un plus grand risque de développer un cancer après des expositions répétées aux rayonnements ionisants chez des individus dits « radiosusceptibles » avec des anomalies ou des instabilités de l'ADN d'origine génétique ;
- par des réactions tissulaires tardives (cataractes, effets cardiovasculaires...) de radio-dégénérescence chez des patients exposés à des doses non négligeables de RI.

Les différents mécanismes des 3 aspects de la réponse individuelle aux RI commencent à être compris à l'aide des techniques les plus récentes d'exploration en radiobiologie qui permettent de visualiser et quantifier, y compris à des doses très faibles, leurs effets sur l'ADN (mort et transformations cellulaires, instabilité génétique) et les mécanismes de signalisation et de réparation par la cinétique du mouvement des protéines au sein de la cellule.

La réponse individuelle aux RI fait l'objet de travaux importants dans de nombreux laboratoires de recherche, des tests de dépistage sont d'ores et déjà proposés, et pour certains disponibles en pratique. La réponse individuelle aux RI a été identifiée comme l'un des sujets majeurs de recherche au niveau européen par le Comité scientifique et technique Euratom et par la plateforme de recherche multidisciplinaire MELODI sur les

effets des faibles doses de RI.

Les travaux de radiobiologie les plus récents montrent que la réponse individuelle au RI varie d'un facteur 1 à 10 et pourrait concerner jusqu'à 20-25 % de la population.

Elle devient ainsi un enjeu de santé publique majeur et pose des questions sanitaires et de radioprotection qui ne peuvent pas être ignorées. De plus, ses mécanismes qui impliquent au premier chef la signalisation et la réparation des lésions de l'ADN (notamment les cassures double brin) sont au cœur de la réponse aux agressions du génome quels que soient les génotoxiques (métaux lourds, pesticides et autres produits chimiques...). Cela conduit à entrevoir une voie nouvelle d'investigation commune aux risques combinés d'agression du génome.

Le temps est donc venu de commencer à identifier les patients radiosensibles pour prévenir ou minimiser les lésions radio-induites graves consécutives à une radiothérapie, les individus radiosusceptibles pour une meilleure prise en charge de la maladie cancéreuse (prévention, dépistage...) et les personnes qui risquent de présenter des lésions de radio-dégénérescence.

La mise en évidence de la réponse individuelle pose des questions éthiques qui ne sont pas différentes de celles liées au séquençage du génome largement utilisé en médecine. C'est pour cela que le dépistage devrait être effectué en priorité chez les patients qui sont exposés à de fortes doses de RI.

Les avancées de la radiobiologie dans le domaine de la réponse individuelle aux RI vont permettre d'accroître la puissance des études épidémiologiques du fait de populations ciblées, et ainsi conforter et compléter le système de radioprotection, puis à terme minimiser les effets sur la santé. ■

La réponse individuelle aux rayonnements ionisants devient un enjeu de santé publique majeur et pose des questions sanitaires et de radioprotection qui ne peuvent pas être ignorées.



# L'impact des nanoparticules métalliques et organiques sur la santé



Par le Pr Jean-Paul Bourdineaud

Professeur de biochimie et toxicologie à l'Université de Bordeaux  
Membre du conseil scientifique du CRIIGEN

 Les nanotechnologies, pour le meilleur et le pire, ont envahi notre environnement et appartiennent à notre quotidien. On retrouve des nanoparticules, très petits objets, dans notre boisson, nos vêtements et nos produits d'hygiène et de soin du corps. Cela suscite en retour de sérieuses interrogations d'ordre sanitaire, puisque la commercialisation a précédé l'évaluation toxicologique. L'article décrit comment ces objets sont disséminés dans notre environnement, et leur toxicologie. Sont abordés les aspects réglementaires, le rôle des institutions de surveillance sanitaire, leurs palinodies et atermoiements tels qu'ils apparaissent dans leurs rapports et recommandations, avec un éclairage sur la fiabilité contestable des experts scientifiques siégeant dans ces institutions.

M.C. : ALIMENTATION / ARGENT / CONFLITS D'INTÉRÊTS / DIOXYDE DE TITANE / EXPERT / HABILLEMENT / NANOPARTICULES / OR / POISSON - RÉF. : ST, F, OO, O4

 Nanotechnologies, for better or for worse, have invaded our environment and belong to our everyday life. One can find nanoparticles, very small objects, in our beverages, our clothing and our products of hygiene and body care. That stirs up serious interrogations regarding health safety, since marketing preceded toxicological evaluation. The article describes how these objects are spread in our environment, and their toxicology. Addressed are the regulatory aspects, the role of the institutions of health and safety monitoring, their palinodes and procrastinations such as they appear in their reports and recommendations, shedding light on the contestable reliability of the scientific experts sitting in these institutions.

## 1. L'IRRUPTION D'UNE NOUVELLE TECHNOLOGIE SANS RÉGLEMENTATION PRÉALABLE

### 1.1. Que sont les nanoparticules ?

Les nanoparticules (NP) sont de tout petits objets qui peuvent être naturels, mais dont l'utilisation dans des applications de la vie courante concernent quasiment exclusivement les nano-objets synthétiques, et donc fabriqués par l'industrie. Ce sont des objets issus du génie inventif humain, et sont, en conséquence, de véritables artefacts. L'essentiel de leurs propriétés tient à leur petite taille, de l'ordre du nanomètre (nm). Un nanomètre est la millionième partie du millimètre, et l'on considère que les objets répondant au terme de nanoparticules ne dépassent pas 100 nanomètres dans au moins deux de leurs trois dimensions dans l'espace. Au delà de cette limite, on parle de microparticules (un micromètre est la millième partie du millimètre et représente mille nm; à titre de comparaison, un cheveu humain a un diamètre compris entre 50 et 100 micromètres). Ce qui explique l'engouement pour les NP, c'est qu'à ces faibles tailles, les propriétés physiques des matériaux ne sont plus les mêmes qu'à taille micrométrique, millimétrique, ou macroscopique, et deviennent intéressantes pour de nombreuses

Les applications des nanoparticules concernent de nombreux domaines technologiques : la pharmacopée, la cosmétique, l'informatique, les pneumatiques, les textiles, etc.

applications (notamment les propriétés magnétiques, optiques, et électriques).

### 1.2. Quelles sont les applications des NP ?

Les applications des NP concernent de nombreux domaines technologiques : les applications médicales, la pharmacopée, la cosmétique, l'informatique, les pneumatiques, les peintures, les encres, les textiles, etc. Les industries concernées sont : la pharmacie, l'agro-alimentaire, l'automobile, la chimie, la cosmétique, la défense, l'électronique, l'habillement, etc. Les applications les plus intensives sont celles de la production des pneumatiques (oxyde de silicium) et celles des peintures et des cosmétiques (dioxyde de titane), avec une consommation dépassant 1 000 tonnes par an.

Pour le consommateur, ce qui pose souci est l'utilisation des NP de dioxyde de titane dans les cosmétiques (notamment crèmes bronzantes anti-UV), celles d'argent dans l'habillement (pour leurs propriétés antimicrobiennes), et celles subrepticement contenues dans l'alimentation sous forme d'additif, dans les emballages alimentaires et les revêtements internes des réfrigérateurs ;

sans compter la pollution des denrées alimentaires par les NP disséminées dans l'environnement (par exemple, les poissons et espèces marines dont la chair contient des nano et microparticules de plastique). Autre fait de société très préoccupant, il est possible d'acheter sur Internet des boissons contenant des NP : ainsi la

boisson Mesogold contenant une concentration de 20 mg par litre de NP d'or, d'un diamètre moyen de 3,3 nm ; une boisson censée accroître la concentration mentale et intellectuelle, et améliorer la mémoire ; elle est vendue 114 euros le litre (car l'intellect n'a pas de prix) aux naïfs qui s'y laissent prendre. On nage en pleine pensée magique, fonctionnant par association d'idées primaires : l'or est un métal noble, précieux, qui ne s'oxyde pas et ne se dégrade pas, et la promesse contenue en filigrane est qu'il en sera de même pour les qualités intellectuelles du consommateur. La même pensée magique était à l'œuvre en Papouasie-Nouvelle Guinée lorsque le cannibalisme était à la source de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (une maladie à prion, formant dans le cerveau des NP protéiques avant de s'agglomérer, dont la forme connue chez les bovins est appelée « maladie de la vache folle ») car consommer le cerveau de son ennemi était censé conférer l'intelligence, la sagacité et la bravoure de l'ennemi vaincu et trucidé. Les boissons Mesosilver® et Mesocopper®, contiennent respectivement des NP d'argent et de cuivre. Les trois boissons sont garanties non toxiques, au motif que ce n'est pas la forme ionique du métal qui est présente mais la forme élémentaire, métallique (qui a peur d'une gourmette en or, en argent, ou d'une casserole en cuivre ?) alors que l'importance de la taille dans la toxicité des NP est maintenant dûment établie.

Outre les NP manufacturées et répondant à la satisfaction d'un besoin humain (ou purement commercial lorsque leur usage est sans fondement, tel que dans la boisson Mesogold®), les NP sont également issues des combustions. Une combustion complète d'hydrocarbures (composés chimiques constitués de carbone et d'hydrogène) ne génère que de l'eau et du gaz carbonique, mais les combustions réelles ne présentent jamais cet idéal théorique, et produisent de la matière carbonée non brûlée de taille nanométrique et micrométrique. La combustion du carburant Diesel, des matières végétales (feux de forêts, brûlis de feuilles, fumée de cigarette) et les incinérations diverses émettent ces particules de faible taille. Il doit être bien signifié et compris que la matière végétale contient du chlore en quantité non négligeable, et que certains types de plastiques contiennent du chlore, ou du brome ou du fluor, et qu'en conséquence, la combustion de ces matières va générer des dioxines et des polyhalogénobiphényles, composés extrêmement toxiques, présentés à la surface des micro et nanoparticules de carbone imbrûlé. D'ailleurs, le centre international de recherche sur le cancer, un organisme dépendant de l'organisation mondiale de la santé, a reconnu que les gaz d'échappement des moteurs Diesel sont des cancérigènes certains pour les humains<sup>1, 2</sup>.

### 1.3. La réglementation en vigueur applicable aux NP

La Commission européenne a recommandé en 2011 que les nanomatériaux soient définis comme des matériaux naturels, accidentels ou fabriqués, dans lesquels plus de 50 % des particules ont une ou plusieurs dimensions dans la gamme de taille de 1 à 100 nm.

La loi Grenelle I du 3 août 2009 prévoit la déclaration obligatoire de la fabrication, de l'importation et de la mise sur le marché des nanomatériaux afin d'informer le public, les consommateurs et les travailleurs (articles L. 523-1 à L. 523-3 du Code de l'environnement ; décrets d'application n° 2012-232 et 2012-233 du 17 février 2012). Ceci a conduit à la création du registre R-nano, qui contraint les industriels à déclarer les nanomatériaux (depuis le 1er janvier 2013).

Les nanoparticules ont été inclus dans des crèmes bronzantes, des cosmétiques, des textiles destinés à l'habillement, et même des boissons, avant toute étude toxicologique préalable.

La loi Grenelle II, votée le 12 juillet 2010, fixe comme objectifs :

- une meilleure connaissance des nanomatériaux, leur identité, les quantités manipulées, et les différents usages et domaines d'application ;
- la traçabilité : depuis le fabricant ou l'importateur jusqu'au distributeur ;
- le rassemblement de connaissances sur les nanomatériaux en vue de l'évaluation des risques et de l'information du public.

Pour les essais de toxicité réglementaire, l'Union européenne stipule que les méthodes actuelles d'évaluation des risques liés aux produits chimiques sont applicables aux nanomatériaux. En conséquence, les nanomatériaux ne sont pas distingués des composés chimiques – dont ils font partie – et s'applique pour les nanomatériaux la réglementation de l'UE relative à la sécurité chimique, qui rend obligatoire l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques (REACH)<sup>3</sup>, ainsi que le règlement de classification, d'étiquetage et d'emballage (CLP)<sup>4</sup>. En Europe, les essais de toxicité prévus par la réglementation REACH sont déclenchés lorsque le produit chimique à l'étude atteint une production de 10 tonnes par an et par fabricant, quelle que soit sa teneur en particules nanométriques. Ceci constitue déjà une limitation de l'évaluation car beaucoup de productions de nanomatériaux ne dépassent pas ce volume.

Que nous dit un rapport publié en 2006 par le ministère de l'Écologie et du Développement durable<sup>5</sup> : « *Aucun texte réglementaire n'est spécifique aux nanoparticules. La substance chimique doit être expressément visée par la réglementation. Si tel n'est pas le cas, elle ne sera pas évaluée* ». S'agissant des produits cosmétiques, l'évaluation toxicologique se fait « *indépendamment du procédé de fabrication utilisé et de la taille d'une substance donnée contenue dans les produits cosmétiques* ». À propos de la taille, le rapport insiste sur le fait que « *la taille d'une particule doit donc constituer un critère justifiant la mise en œuvre de règles relatives à l'évaluation des substances et produits pour les unes, à la protection des travailleurs et de l'environnement pour les autres. Cette démarche, guidée par le principe de précaution, pourra être révisée en tant que de besoin* ».

Il convient donc d'insister sur ce point : il n'y a pas de réglementation propre aux NP. Par exemple, l'évaluation de la toxicité des NP d'or se basera sur celle de l'or non nanoparticulaire. Et les industriels auront beau jeu de dire que les NP d'or ne sauraient être toxiques puisque l'or élémentaire (l'or métallique jaune qui vient immédiatement à l'esprit, celui des lingots, des bijoux et des bracelets de montres) n'est pas toxique, puisque chimiquement inerte. Les NP d'or échappent donc à une obligation d'évaluation, car la caractéristique inhérente aux NP, une taille nanométrique, ne constitue pas un critère déclenchant l'application des textes réglementaires.

### 1.4. L'hubris technologique

Le problème majeur est que l'essor industriel des NP a précédé de plusieurs années cette réglementation REACH (et qui, comme il vient d'être dit, est fort peu contraignante), et que ces objets ont été inclus dans des crèmes bronzantes, des cosmétiques, des textiles destinés à l'habillement, et même des boissons, avant toute étude toxicologique préalable. La volonté de puissance et de gloire des scientifiques, la démesure technologique des ingénieurs, et l'avidité insatiable des tenants du grand capital se sont conjuguées pour propulser sur le marché une technologie dont certaines applications



constituent de réelles avancées pour le genre humain, mais dont d'autres apparaissent *a posteriori* hâtives et irréfléchies. La conception a, une nouvelle fois, pris le pas sur la réflexion, la technologie sur l'éthique, la cupidité sur le bien commun, et la marchandisation sur la philosophie.

On retrouve à l'identique cette problématique dans le développement de l'automobile et de la motorisation Diesel (dans les centres urbains, source majoritaire avec les industries, de la pollution de l'air et principale génératrice des polluants auxquels sont confrontées les populations citadines), du nucléaire, des organismes modifiés génétiquement, et de la téléphonie mobile, où les aspects environnementaux, toxicologiques et sanitaires furent d'emblée ignorés.

## 2. LE PROBLÈME DE L'EXPERTISE

En matière judiciaire, le recours aux expertises scientifiques est en expansion, en raison de l'irruption, dans les affaires criminelles et dans celles liées aux scandales sanitaires récurrents, des interrogations techniques et scientifiques. Les juridictions et le personnel concernés doivent pouvoir s'appuyer sur des expertises, et donc des experts reconnus compétents mais surtout fiables et dégagés de tout conflit d'intérêt, bref, indépendants. Mais qu'en est-il exactement ?

### 2.1. Les institutions de sécurité sanitaire en France

Qui, en France, est en charge de nous protéger de manière préventive, voire de nous alerter sur les effets possiblement délétères des NP, ou à tout le moins d'informer les ministères concernés ? Réponse : l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (l'Anses), l'institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), et en milieu professionnel, l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (l'INRS). Et enfin, l'institut national de veille sanitaire (InVS), dont le rôle principal est la surveillance épidémiologique de la population ou des publics directement concernés (les travailleurs par exemple).

Les rapports publiés et disponibles sur les sites de ces organismes publics indiquent clairement que le problème des NP est pris en compte et que des solutions préventives sont étudiées. Par exemple, dans le cas des NP d'argent que l'on retrouve dans des additifs alimentaires ou dans des vêtements, l'Anses recommande en mars 2015 :

- d'encourager les travaux de recherche dans les domaines de la caractérisation physico-chimique, l'évaluation de l'exposition, de la toxicologie et de l'écotoxicologie, de l'évaluation de l'efficacité antibactérienne et de la résistance bactérienne ;
- de renforcer la traçabilité des données et l'information des consommateurs sur les produits contenant des nanoparticules d'argent<sup>6</sup>.

On comprendra que ces conclusions ne sont pas de nature à terroriser ou inquiéter les industriels. Cependant, l'Anses reconnaît donc benoîtement que les aspects toxicologiques ont été ignorés avant mise sur le marché. En fait, l'Anses ne fait que reprendre les objectifs de la loi Grenelle II, votée cinq ans plus tôt ! On se demande

également ce que l'on doit entendre par traçabilité lorsque les NP de dioxyde de titane sont « signalées » par les sigles E171 dans les denrées alimentaires et CI 77891 dans les cosmétiques, les articles d'hygiène, et les médicaments.

Dans ce même avis, l'Anses rappelle que « l'argent ne figure pas dans la liste des minéraux pouvant être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires, qu'il soit sous forme nanoparticulaire ou non. Compte tenu de la présence de nano-argent dans des compléments alimentaires distribués notamment par le biais du commerce en ligne, l'Agence recommande alors de renforcer l'information des consommateurs et le contrôle de la distribution de ces produits qui contiendraient des nanoparticules d'argent<sup>6</sup> ». Le lecteur est alors stupéfait par cette incohérence et cet arrangement avec, ou plutôt contre, la loi : si l'on comprend bien, les NP d'argent ne doivent pas être utilisées dans la composition de denrées alimentaires, mais lorsque c'est le cas, informons les consommateurs (sur quoi et de quoi, cela n'est pas précisé), et contrôlons la distribution des produits concernés - mais que signifie le renforcement du contrôle de la distribution, puisque tel est le sabir, ou plutôt les contorsions alambiquées de l'Anses, qui n'ose tout simplement pas exiger le respect de la loi, c'est à dire le retrait immédiat du marché des produits concernés, l'application et le paiement par les industriels ou importateurs des amendes prévues par la loi, ainsi que la condamnation des industriels concernés pour mise en danger de la vie d'autrui. Qu'attendent les ministères de la Santé et de l'Écologie pour agir ? Mais que font les pouvoirs publics ? Des déclarations péremptoires mais non suivies d'effet telle que celle du ministère de l'Écologie<sup>5</sup> : « Il n'est pas recevable que des produits dont le potentiel de danger est nouveau soient mis sur le marché sans que leurs risques aient été préalablement évalués, comme on s'oblige à le faire pour une molécule nouvelle ».

### 2.2. Les humains ne sont pas des animaux comme les autres

Un grand classique de la toxicologie sur lequel prospèrent avantageusement les industriels est la dichotomie entre animaux et humains, selon laquelle les données toxicologiques établies chez les animaux ne sauraient au mieux qu'indiquer une tendance, ce qui empêcherait par conséquent la transposition aux humains.

Les organismes et agences sanitaires citées plus haut font état dans leurs rapports de la toxicité des NP auxquelles les populations humaines sont confrontées. Mais afin de ne pas désespérer les industriels et de ne pas prendre le ministère de l'Économie à rebrousse-poil, il convient tout simplement de distinguer les animaux chez

Un grand classique de la toxicologie est la dichotomie entre animaux et humains, selon laquelle les données toxicologiques établies chez les animaux ne sauraient au mieux qu'indiquer une tendance.

lesquels des études toxicologiques probantes et convaincantes ont été menées, et les humains, qui jouiraient d'un statut particulier au sein du monde vivant, car, maîtres incontestés de la biosphère, ils seraient peut être doués d'immunité vis-à-vis de la toxicité des NP. Ainsi que le rapporte l'INRS<sup>7</sup> : « Peu de connaissances sont actuellement disponibles sur la toxicité des nanomatériaux manufacturés chez l'Homme. La plupart des données proviennent d'études expérimentales réalisées sur des cultures cellulaires ou chez l'animal, dont les résultats sont difficilement extrapolables à l'Homme ». On se demande alors à quoi sert la science toxicologique.

On retrouve la même attitude schizophrénique dans le rapport publié en 2006 par le ministère de l'Écologie et du Développement



durable<sup>5</sup> : « De l'analyse ainsi menée, il ressort au premier chef que les nanoparticules, du fait de leur très petite taille, peuvent susciter une réaction biologique et présenter un danger. Certes, il n'existe pas actuellement suffisamment de données pour évaluer le risque réel pour la santé de l'homme ou plus généralement l'impact sur le vivant. Mais de multiples arguments indiquent l'existence d'une réactivité biologique particulière des nanoparticules en rapport avec leur très petite taille, comparée à celle qui est observée avec des particules de même composition mais de plus grande taille (de l'ordre du micromètre ou plus). Cette réactivité cellulaire et tissulaire peut constituer un danger chez l'homme si celui-ci est exposé par inhalation, ingestion ou passage transcutané, à ces particules ». Bref, les NP sont dangereuses chez les animaux et pourraient l'être pour les humains, mais les données ne permettent pas d'affirmer un impact sur le vivant. Quel amphigouri ! Quelle pusillanimité !

### 2.3. Naturaliser l'artificiel

Autre classique des tentatives de dédouanement de l'industrie : prétendre que la technologie ne fait que reproduire le naturel. L'astuce a abondamment été exploitée dans le cas des OGM où les scientifiques de l'INRA, de l'académie des sciences, et du Haut conseil des biotechnologies nous ont seriné que la transgénèse n'était qu'une autre forme des recombinaisons génétiques à l'œuvre dans la nature depuis que les organismes vivants existent ; même argument dans le cas du nucléaire : nous avons entendu de manière répétée les nucléocrates d'EDF et de la COGEMA/AREVA nous dire que le granit breton émettait et nous exposait à plus de radioactivité naturelle que tous les essais nucléaires réunis. À propos des NP, l'INERIS nous dit que : « l'homme vit depuis longtemps, voire depuis toujours, au contact des nanoparticules naturelles que l'on trouve dans les éruptions volcaniques, les aérosols marins, les feux de forêt... »<sup>8</sup>

### 2.4. Diviser pour mieux régner, ou le principe d'incertitude retourné au profit des industriels

Un autre argument dont font leur miel les industriels, mais qu'ils n'ont même pas à élaborer, puisque les agences nationales de sécurité les devancent, concerne les données scientifiques dites contradictoires – en gros et pour faire simple : les scientifiques ne sont même pas d'accord entre eux, alors n'exigez aucune décision de la part des ministères concernés ! Ce stratagème a été utilisé dans le cas des OGM, de la téléphonie mobile, de l'amiante, du tabac, des usines d'incinérations de déchets, des perturbateurs endocriniens, et du nucléaire, avec dans tous ces cas de figure, d'un côté des articles scientifiques de nature toxicologique et épidémiologique qui montraient une toxicité ou un danger pour les populations, et d'un autre côté d'autres études incapables de montrer un lien entre exposition au polluant et effet sur les organismes vivants. Bafouant le principe de précaution inscrit dans la constitution, les résultats toxicologiques et épidémiologiques négatifs l'emportent sur les positifs (c'est-à-dire, ceux montrant un effet).

Pour se représenter l'aubaine que constitue pour les milieux économiques et industriels ces pruderries et arguties censément scientifiques, prenons l'exemple des NP d'argent, au sujet desquelles l'Anses a publié en février 2015 un avis déplorant « l'impossibilité – pour son groupe d'experts - d'aboutir à une conclusion unique et généralisable à l'ensemble des nanoparticules d'argent pour ce qui concerne leur identification, et l'évaluation de leur dangerosité »<sup>9</sup>. Le problème

est celui des données contradictoires, alors même que les experts de l'Anses citent de nombreux articles faisant état de la toxicité des NP d'argent chez les animaux et chez des cellules mammifères en culture : « Bien que de nombreux articles récents aient été publiés sur l'évaluation de la toxicité et de la génotoxicité in vitro et in vivo des nanoparticules d'argent, les résultats sont pour la plupart contradictoires, ce qui rend l'estimation de la dangerosité de ces nanoparticules encore difficile à ce jour »<sup>9</sup>. Que recommande, en conséquence, l'Anses : « La mise en place de nouveaux outils réglementaires doit contribuer au développement de nouvelles connaissances sur les substances à l'état nanoparticulaire, notamment en introduisant des exigences qui permettent de renseigner des informations nécessaires à l'évaluation des risques, en particulier des nanoparticules d'argent. En effet, ces connaissances demeurent malheureusement aujourd'hui insuffisantes pour évaluer les risques liés aux nanoparticules d'argent et à leurs utilisations »<sup>9</sup>. Que signifie ce salmigondis bureaucratique sinon qu'encore une fois, la science toxicologique n'est d'aucune utilité malgré toutes les données toxicologiques ?

### 2.5. Des experts bien accommodants et « responsables »

Tout se passe comme si ces organismes publics, agences et ministères se censuraient, et tentaient d'alléger ou de dédouaner l'industrie de ses responsabilités. Exagération ?

En 1997, le ministre de l'Éducation nationale, de la recherche et de la technologie, Claude Allègre était au cœur d'un scandale où il apparaissait qu'il empêchait la publication d'un rapport de l'INSERM sur l'amiante, une fibre hautement cancérigène<sup>10</sup>. Le même ministre enterrait un autre rapport, livré par un comité d'experts sous l'égide du CNRS fin 1997, celui-ci sur la cancérogenèse liée aux émissions Diesel, qu'a pu retrouver Stéphane Foucart, journaliste au Monde. Interrogé, Pierre Tambourin, à l'époque directeur du département des sciences de la vie du CNRS « se souvient de réactions assez négatives. Le rapport impliquait que les véhicules Diesel soient tous équipés de filtres. Or, à l'époque, cette solution était économiquement viable pour les gros véhicules, mais pas pour les véhicules particuliers. Certains ont vu ce rapport comme une menace pour notre industrie automobile. »<sup>11</sup>

On devine derrière ces atermoiements, le désir de ne pas obérer des débouchés économiques et industriels, tant nécessaires à la croissance, idole sacrée ou veau d'or des sociétés s'abandonnant au capitalisme. Comment comprendre ce comportement souple et peu directif de la part des experts siégeant dans ces organismes consultatifs ? Il y a bien entendu des données

anthropologiques fondamentales incompressibles : ne pas déplaire au prince républicain qui a présidé à leur nomination, sentiment qui succède à celui vécu au moment de leur désignation, qui est en soi une distinction, un moment éminemment flatteur ; durer et accumuler si possible les mandats, car prolonger sa présence, c'est également prolonger le pouvoir et le prestige dont l'expert est investi ; être expert ou siéger dans un de ces organismes facilite la carrière et les promotions ; adopter une position dure et intransigeante vis-à-vis des milieux économiques et industriels, c'est prendre le risque de ne pas durer, de se couper de sources de financement pour leur laboratoire – pour ceux d'entre les experts qui sont scientifiques ou universitaires – voire de perdre leurs émoluments de conseillers scientifiques – pour ceux qui sont en accointance avec des intérêts

On devine derrière les atermoiements quant à l'autorisation d'utilisation des nanoparticules, le désir de ne pas obérer des débouchés économiques et industriels, tant nécessaires à la croissance.

privés ; être expert, c'est devancer de manière zélée les attentes du pouvoir gouvernemental et économique, en revêtant cette attitude servile du terme plus présentable de responsabilité, alors que la vraie responsabilité est de protéger l'environnement et ses semblables des atteintes funestes des polluants industriels. Exagérations ?

Le scandale du Mediator est encore dans tous les esprits, caractérisé notamment par l'étrange bienveillance des experts de l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) pour ce médicament, et révélé par l'admirable et héroïque Irène Frachon, pneumologue au CHU de Brest<sup>12</sup>. Si l'industriel Jacques Servier a bien été inquiété par la justice, et en définitive sauvé par la mort qui l'a soustrait à une probable condamnation infamante, les experts de l'Afssaps, eux, ont pu se faufiler au travers des mailles du filet judiciaire. Ces experts n'ont pas été mis en examen ou même inquiétés professionnellement. Mieux, ils sont aujourd'hui pour beaucoup recyclés dans la nouvelle Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dont la création – avant tout, un changement de nom – a bien entendu eu pour seul but de jeter un écran opportun sur le scandale ayant éclaboussé l'agence précédente – même si, pour parer à une telle critique, le ministère a doté cette agence de nouvelles missions subalternes. Seule l'ANSM, en la personne de son directeur, Dominique Maraninchi, a été mise en examen pour « homicides involontaire et blessures involontaires »<sup>13</sup>.

Le rôle des experts et scientifiques liés à l'industrie est souvent entaché du soupçon de partialité. L'affaire du bisphénol A est révélatrice. Le scientifique qui a mis le premier en évidence les effets des perturbateurs endocriniens sur les humains, Frederick vom Saal, a été victime d'une campagne calomnieuse et a reçu des menaces de mort. Ce scientifique intègre, non lié à l'industrie, a publié une petite enquête dans laquelle il s'interroge sur le lien entre l'origine du financement des études toxicologiques sur le bisphénol A et les résultats obtenus : 92 % des études reposant sur un financement public montrent un effet dangereux de ce composé, alors que 100 % des études financées par l'industrie montre son innocuité<sup>14</sup>. Révélateur de ces pratiques, le bon docteur Michel Aubier, pneumologue à l'hôpital Bichat, siège au conseil d'administration de la fondation Total et touche une rémunération mensuelle de 5 000 euros du pétrolier (le lecteur ne sera pas étonné d'apprendre qu'en bon cumulaire Michel Aubier a fait partie, au sein de l'Afssaps, du comité de validation d'un travail d'expertise sur les soins palliatifs publié le 24 octobre 2002). Depuis des années, il minimise les risques sanitaires liés aux moteurs Diesel, déclarant notamment, en contradiction avec l'OMS, que la pollution atmosphérique « peut être cancérigène », mais que, « pour le moment, ce qui a juste été démontré, c'est essentiellement des cancers lors d'expositions assez fortes, c'est-à-dire professionnelles »<sup>15</sup>. Il a menti à la commission sénatoriale d'enquête « sur le coût économique et financier de la pollution de l'air » quant à ses liens d'intérêts avec Total<sup>16</sup>. On retrouve cette duplicité de manière plus affirmée encore chez les scientifiques employés par des multinationales (répondant à l'adage selon lequel on ne mord pas la main qui nourrit). La société Du Pont de Nemours, à travers sa filiale DuPont Haskell Laboratory for Health and Environmental Sciences, emploie des scientifiques qui ont publié une étude toxicologique sur les NP de dioxyde de titane (de formule chimique TiO<sub>2</sub>) fabriquées précisément par DuPont. Bien entendu, les auteurs concluent que l'exposition aux NP de TiO<sub>2</sub> présente un faible potentiel de risques tant chez des organismes aquatiques que chez les mammifères :

Le rôle des experts et scientifiques liés à l'industrie est souvent entaché du soupçon de partialité. L'affaire du bisphénol A est révélatrice.

ils n'ont observé aucun dommage histopathologique dans les poumons de rats, aucune irritation ou réaction allergène sur la peau de lapins ou de souris, aucun potentiel génotoxique sur des cellules mammifères, et aucune incidence sur la nage de truites exposées à des concentrations allant jusqu'à 100 mg/L<sup>17</sup>. Or, en contradiction avec les conclusions des scientifiques de DuPont, de nombreuses études montrent la toxicité de ces NP : dans un rapport, l'InVS collecte celles faisant état de leur génotoxicité et potentiel cancérigène y compris après passage placentaire chez des fœtus de souris<sup>18</sup> ; l'OMS a classé les NP de TiO<sub>2</sub> dans la catégorie 2B, c'est-à-dire comme cancérigène possible chez l'Homme ; une étude fondatrice, précédant celle de DuPont avait montré la toxicité de ces NP chez des cellules de cerveau de souris, se traduisant par la propagation d'un choc oxydant<sup>19</sup>. Incidemment, la société DuPont a cédé son activité de production du TiO<sub>2</sub> en octobre 2013, alors même que le marché de ces NP est en pleine croissance, suggérant la possibilité chez DuPont d'une anticipation d'une catastrophe sanitaire future.

Cette propension de l'industrie à nier toute toxicité de ses produits commercialisés, contre toutes les données toxicologiques déjà publiées n'est pas vaine, et c'est une vraie stratégie au

long cours que celle de s'associer à des scientifiques, et de les fédérer. Il suffit de se rappeler du comité permanent de l'amiante créé par l'INRS et regroupant les industriels distribuant et utilisant l'amiante, ainsi que leurs hommes-liges : des scientifiques et des universitaires<sup>20</sup>. Cette engeance n'a eu de cesse pendant des décennies de minimiser ou nier les effets toxiques de l'amiante. Ils ont imaginé ce qui allait connaître un grand succès, l'utilisation raisonnée de l'amiante ; on connaît aujourd'hui l'utilisation raisonnée des pesticides. Un exemple de cet entêtement à nier la réalité toxicologique – le principe d'incertitude scientifique protège l'industrie quand celui de précaution devrait protéger le citoyen – est rencontré dans un article concernant la génotoxicité des NP métalliques où les auteurs ont réalisé une recension de tous les articles alors publiés sur le sujet. Sont concernées les NP de TiO<sub>2</sub>, d'oxyde de zinc, de ferrite de cobalt, d'or, d'argent, de nickel et d'alumine. Sur dix-sept articles référencés (six concernaient le TiO<sub>2</sub>), quinze mentionnaient des dommages biologiques de plusieurs types et des atteintes génotoxiques<sup>21</sup>. Seuls deux articles, concernant le TiO<sub>2</sub>, mentionnaient l'absence d'évidences génotoxiques : l'un des deux décrivait néanmoins des dommages histopathologiques au niveau des poumons des rats testés. Le seul article dans lequel aucun effet des NP (de TiO<sub>2</sub>) n'était patent avait été rédigé par des chercheurs de l'entreprise BASF<sup>22</sup>. Comme par hasard, BASF fabrique des NP.

### 3. COMMENT DES NANOPARTICULES SONT-ELLES DISSÉMINÉES DANS L'ENVIRONNEMENT ?

Les NP vont être disséminés soit par rejets industriels directs, soit par extraction à la suite de lavages répétés des textiles et vêtements les contenant, par rejet domestique des pâtes dentifrices, par baignade et imprégnation des vêtements après s'être enduit de crème solaire, par rejet des eaux usées domestiques (puisque les NP qui ne pénètrent pas la barrière intestinale seront excrétées, de même que celles qui l'ont passée et qui ont subi ultérieurement un processus de dépuración par l'urine ou les fèces), et par lessivage des

peintures portées par toutes les façades exposées aux intempéries. Le rejet des emballages et des articles en plastique dans les mers et océans conduit, après fragmentation, à la génération de micro et nanoplastiques dont l'accumulation est démontrée pour de nombreux organismes marins, notamment ceux consommés par les humains (crustacés, mollusques, poissons, mammifères marins), la chaîne alimentaire étant contaminée jusqu'à son maillon final<sup>23</sup>.

Quelle peut être l'ampleur de la pollution ? Les concentrations environnementales de NP d'argent ont été estimées dans les eaux de surface entre 40 et 320 ng/L (le nanogramme, ng, est la milliardième partie du gramme) et les vitesses annuelles de déposition dans les sédiments comprises entre 2 et 14 mg/kg/an<sup>24</sup>. Le lessivage des peintures de façade a été démontré sur des murs expérimentaux exposés à l'extérieur, et sur des façades citadines : les concentrations en NP de TiO<sub>2</sub> dans les eaux de ruissellement étaient égales à 550 et 8 µg/L, respectivement (le microgramme, µg, est la millionième partie du gramme)<sup>25</sup>, avec un flux d'extraction, à partir d'une surface fraîchement peinte, correspondant en six mois à 15 mg/m<sup>2</sup> de surface<sup>26</sup>.

Les nanoparticules peuvent-elles être distribuées dans les différents compartiments d'un système écologique ? Et si oui, quel est le niveau de transfert vers les différentes composantes biologiques ? Des auteurs ont répondu à cette question en recréant un microcosme marin contenant un sédiment, de l'eau de mer, une plante marine, des crevettes, des poissons, des palourdes et des escargots marins. Après administration d'une seule dose de NP d'or dans l'eau des microcosmes, le dosage de l'or douze jours plus tard montrait le transfert de cet or dans tous les compartiments (sédiment, végétaux, animaux, et biofilm, ce dernier étant constitué par un assemblage de micro-organismes tels que des champignons unicellulaires, des bactéries, des levures, et des algues unicellulaires). Parmi les êtres vivants, ce sont les biofilms et les palourdes (animaux filtreurs) qui concentraient le plus l'or, et l'or se distribuait à hauteur de 24,5 % dans les sédiments, 61 % dans les biofilms, et 5,8 % dans les palourdes ; l'eau de mer ne contenant plus que 8,6 % de l'or<sup>27</sup>.

## 4. QUEL EST L'IMPACT TOXICOLOGIQUE DES NANOPARTICULES ?

### 4.1. Notre apport concernant la toxicité des NP chez les animaux aquatiques

Comme il vient d'être écrit, les NP sont rapidement transférées de l'eau vers les compartiments biologiques et les sédiments ; dans l'eau, les NP s'agrègent rapidement pour former des microparticules puis des assemblages qui sédimentent et se déposent dans la vase et les sédiments.

La toxicologie des NP est conduite presque exclusivement à très hautes doses, non pertinentes du point de vue environnemental, et c'est là un écueil soulevé par les agences de veille sanitaire, leur permettant de dire que les données acquises chez les animaux ne sont pas extrapolables aux humains. De plus, puisque les NP ne restent pas longtemps sous forme nanoparticulaire dans l'eau, les

éventuels effets biologiques ne sont pas assurément imputables à cette forme. En conséquence, nous avons choisi la voie diététique, qui est celle par laquelle les animaux vont être principalement contaminés (à l'exception des mollusques bivalves filtreurs). Nous avons contaminé des poissons zèbres par le biais de leur régime alimentaire, à des doses – 40 ng de NP par gramme de masse corporelle et par jour – cent à mille fois inférieures à ce qui est pratiqué et relevé dans la littérature, et sur une durée inégale de deux mois. Nous avons examiné l'impact de NP d'or et de sulfure de cadmium (utilisées en électronique ; formule chimique : CdS) incorporées dans la nourriture, pour deux tailles différentes (12 et 50 nm), et nous avons observé des effets différentiels inhérents à la taille des NP mais également à leur nature métallique. Ces NP se révèlent génotoxiques, perturbant la bioénergétique mitochondriale, et modifiant considérablement le patron d'expression de plusieurs

gènes dans les muscles, le foie et le cerveau, pour des concentrations de métal accumulées inférieures au seuil de détection pour les NP d'or, et de l'ordre du ng par gramme de tissu pour celles de CdS<sup>28, 29</sup>. Dans l'expérience en microcosme décrite plus haut, une fraction non négligeable (un quart) des NP d'or se retrouve associé au sédiment. Les écotoxicologues considèrent qu'une fois piégées dans le sédiment, les NP y restent captives et ne peuvent plus poser problème pour les animaux résidant dans la colonne d'eau. C'est ce que nous avons voulu vérifier avec un sédiment contenant 55 mg de NP d'or par kg de sédiment, et des poissons zèbres

exposés pendant 20 jours. En effet, les NP étaient très peu libérées par le sédiment, avec une fraction de NP dans l'eau égale, après filtration, au dix-huit millième de celle présente dans le sédiment. Et malgré cette très faible concentration, les NP d'or disponibles dans la colonne d'eau rendaient compte d'un effet génotoxique et de la surexpression, dans le cerveau, de gènes impliqués dans la réponse aux stress et à la réparation de l'ADN, ainsi qu'une activité accrue d'une enzyme intervenant dans la neurotransmission cérébrale ; et ceci pour une concentration d'or accumulé dans le cerveau aussi faible que 29 ng/g<sup>30</sup>. Nous avons ensuite déterminé le potentiel toxique de NP de CdS à l'encontre d'un ver oligochète *Tubifex tubifex* qui se nourrit en ingérant le sédiment. Les vers furent exposés pendant 20 jours à une dose de 0,52 mg de NP de CdS par kg de sédiment. Les vers accumulaient une concentration en cadmium de 80 ng/g, faible mais suffisante pour rendre compte d'effets génotoxiques et d'un impact sur le comportement des vers dont l'activité de remobilisation du sédiment déclinait de 30 % relativement aux animaux non exposés<sup>31</sup>.

### 4.2. Toxicité des NP chez les mammifères

Nos résultats permettent de rejeter l'argument selon lequel les NP d'or ne seraient pas toxiques puisque l'or est un métal inerte et non réactif dans les conditions prévalant dans les milieux biologiques. De la même manière, l'amiante n'est pas réactive et est inerte chimiquement, mais les fibres d'amiante sont bien toxiques du fait qu'elles arrivent à s'insinuer dans les alvéoles pulmonaires. Or, les NP sont bien plus petites en taille que les fibres d'amiante. Les voies d'entrée chez les mammifères sont celles orale, respiratoire et cutanée. De nombreux travaux publiés montrent de manière convaincante que les NP métalliques et carbonées sont toxiques chez les cellules mammifères en culture et les animaux mammifères<sup>18</sup>. L'exhaustivité est impossible dans l'espace imparti à cet article, aussi quelques exemples suffiront. L'administration par voie orale chez la souris d'une dose élevée (10 mg par kg de masse corporelle) de

NP de TiO<sub>2</sub> pendant 2 mois a provoqué une accumulation de titane dans le cerveau, accompagnée de troubles de différentes voies de neurotransmission et d'une chute des performances d'apprentissage et de la mémoire spatiale, démontrant ainsi la neurotoxicité de ce matériau<sup>32</sup>.

Par voie respiratoire, les NP de TiO<sub>2</sub> sont acheminées par voie sanguine au cerveau, aux reins et au foie, où elles causent un choc oxydant, des altérations histopathologiques, des atteintes génotoxiques et cancérogènes, ainsi qu'un effondrement immunitaire<sup>33</sup>. Après passage de NP de TiO<sub>2</sub> par voie respiratoire chez des souris gravides, la progéniture présente un accroissement de la sensibilité aux allergènes et une spermatogénèse diminuée<sup>34</sup>. La toxicité chez le fœtus de NP métalliques et de carbone inhalées par les mères a été décrite chez la souris<sup>35</sup>.

Qu'en est-il de la voie cutanée ? Un rapport de l'INRS, nous informe que : « le passage transcutané des nanomatériaux est une hypothèse encore à l'étude. La plupart des études concernant des nanomatériaux insolubles, tel que le dioxyde de titane, semble indiquer que la pénétration des particules est peu probable sauf dans le cas où la peau est endommagée. Les données sur le sujet sont cependant parfois contradictoires et ne permettent pas d'exclure formellement tout risque de passage transcutané »<sup>7</sup>. En fait, la plupart des études sur le passage transcutané se contentent d'une biopsie de la peau et de vérifier jusqu'à quelle profondeur a migré le métal.

### 4.3. Toxicité des NP chez les humains

Chez les humains, très peu d'études ont porté sur les effets de l'exposition aux NP puisque l'expérimentation chez l'humain est soumise, heureusement, à des règles éthiques très strictes et contraignantes. De cette pauvreté des données, il ne faut pas hâtivement en conclure que les NP ne présenteraient aucun risque pour les humains, alors même que les preuves de leur toxicité chez tous les autres organismes vivants sont pléthoriques : *Homo sapiens* ne constitue pas un îlot doué d'immunité vis-à-vis des NP au sein du monde vivant.

Cependant, l'exposition de volontaires à des NP de carbone (50 µg/m<sup>3</sup>) influençait la fonction respiratoire, avec une diminution du débit expiratoire et une réduction de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone<sup>36</sup>. L'exposition de volontaires à des fumées de moteur Diesel provoquait une inflammation pulmonaire et une augmentation du nombre de plaquettes et des neutrophiles dans le sang<sup>37</sup>, et révélait le lien entre la pollution de l'air et la pathogénèse de l'athéromatose et de l'infarctus du myocarde<sup>38</sup>. Des études épidémiologiques montrent l'incidence de l'inhalation de micro et nanoparticules durant la grossesse sur la toxicité fœtale<sup>35</sup> et la survenue d'anomalies congénitales<sup>39</sup>.

Quant au passage de NP par voie transcutanée, la pénétration de celles d'argent jusqu'au derme a été décrite, et ce processus est facilité par une abrasion préalable de la peau ; la migration de NP d'argent contenues dans des textiles jusqu'au *stratum corneum* de la peau a été publiée<sup>40, 41</sup>. Après application d'une crème aux NP d'oxyde de zinc (enrichies en son isotope 68), ce métal a pu être analysé dans le sang et l'urine, démontrant le passage du zinc à travers la peau jusque dans l'organisme<sup>42</sup>.

## CONCLUSION

Étant donné la mollesse des institutions publiques pour légiférer

sur la protection des populations et celle de l'environnement contre les risques et dangers des NP ; compte tenu de l'absence totale de données sur les risques liés à la consommation de denrées alimentaires contenant des NP, qu'elles soient introduites délibérément (additifs, colorants) ou par le biais de la pollution environnementale (nanoplastiques contenus dans les poissons et produits de la mer) ; sachant la faible fiabilité des experts auxquels on demande simplement de déclarer leurs liens d'intérêts d'avec l'industrie – ce dont ils rechignent à s'acquiescer – alors que ce devrait être radicalement interdit ; ayant compris la puissance de l'argument dilatoire brandi par ces experts, selon lequel les données collectées chez les animaux ne sont pas transposables aux humains ; prenant acte du fait que les effets de l'exposition à chaque polluant se combinent pour conduire à long terme à des pathologies, à propos desquelles il est alors illusoire de chercher à discriminer le polluant ou la cause responsable, puisqu'elle est multiple ; comprenant qu'à partir du moment où tous les individus d'une population sont soumis aux mêmes risques chroniques dus aux pollutions environnementales, il sera impossible de trancher par voie d'étude épidémiologique, puisqu'aucun groupe non exposé ne pourra être distingué ; nous pouvons alors saisir prospectivement toute la difficulté des juridictions idoines et des avocats des parties civiles à dégager les responsabilités, les causalités, et le cas échéant, à condamner les coupables et indemniser les victimes lorsqu'advieront les prochaines catastrophes sanitaires.

## NOTES

1. Centre international de recherche sur le cancer. Organisation mondiale de la santé. Communiqué de presse n° 212. Les gaz d'échappement des moteurs Diesel cancérogènes. 12 juin 2012.
2. *Le Monde*, 12 juin 2012. « L'OMS estime que les gaz d'échappement des moteurs diesel sont cancérogènes ».
3. Journal officiel de l'Union européenne du 29 mai 2007 : Règlement (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).
4. Journal officiel de l'Union européenne du 31 décembre 2008 : Règlement (CE) n° 1272/2008 du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.
5. Ministère de l'Écologie et du Développement durable. Nanotechnologie. Comité de la prévention et de la précaution. Nanoparticules. Quels dangers ? Quels risques ? Paris, mai 2006.
6. Anses. Exposition aux nanoparticules d'argent: mise à jour des connaissances. 5 mars 2015.
7. INRS, 2015, dossier « Nanomatériaux, nanoparticules ».
8. INERIS, 2007. Nanotechnologies, Nanomatériaux, Nanoparticules. Quels impacts sur l'homme et l'environnement ?
9. Avis de l'Anses du 13 février 2015 concernant la saisine du 10 août 2011 relative à « l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux nanoparticules d'argent ».
10. Butler Declan. 16 octobre 1997. French ministries in argument over release of asbestos report. *Nature*, vol. 389, pages 649-650.
11. Foucart Stéphane. « Comment un rapport du CNRS sur l'impact du diesel sur la santé a été enterré ». *Le Monde*, 30 mars 2016.
12. Frachon Irène. *Mediator 150 mg : Combien de morts ?* 2010. Éditions Dialogues.fr.
13. *Le Monde*. 19 mars 2013. « Mediator : l'Agence du médicament mise en examen pour "homicides involontaires" ».
14. Vom Saal FS, Welshons WV. 2006. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environmental Research*, vol. 100, pages 50-76.
15. Foucart Stéphane. « Diesel et cancer : un pneumologue accusé de conflits d'intérêts ». *Le Monde*, 16 mars 2016.
16. Barroux Rémi et Landrin Sophie. « Diesel : le Sénat dénonce à la justice le pneumologue payé par Total ». *Le Monde*, 28 avril 2016.
17. Warheit DB, Hoke RA, Finlay C, Donner EM, Reed KL, Sayes CM. 2007. Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO<sub>2</sub> particles as a component of nanoparticle risk management. *Toxicology Letters*, vol. 171, pages 99-110.
18. Boutou-Kempf O. Éléments de faisabilité pour un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 69 p.
19. Long TC, Saleh N, Tilton RD, Lowry GV, Veronesi B. 2006. Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity. *Environmental Science & Technology*, vol. 40, pages 4346-4352.
20. Herman Patrick. *Le Monde Diplomatique*. « Dans l'enfer blanc de

- l'amiante. La caution des scientifiques ». Avril 2002.
21. Klien K, Godnić-Cvar J. 2012. Genotoxicity of metal nanoparticles : focus on *in vivo* studies. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju / Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, vol. 63, pages 133-145.
  22. Landsiedel R, Ma-Hock L, Van Ravenzwaay B, Schulz M, Wiench K, Champ S, Schulte S, Wohlleben W, Oesch F. 2010. Gene toxicity studies on titanium dioxide and zinc oxide nanomaterials used for UV-protection in cosmetic formulations. *Nanotoxicology*, vol. 4, pages 364-381.
  23. Bouwmeester H, Hollman PCH, Peters RJB. 2015. Potential health impact of environmentally released micro- and nanoplastics in the human food production chain: experiences from nanotoxicology. *Environmental Science & Technology*, vol. 49, pages 8932-8947.
  24. Blaser SA, Scheringer M, MacLeod M, Hungerbühler K. 2008. Estimation of cumulative aquatic exposure and risk due to silver: contribution of nano-functionalized plastics and textiles. *Science of the Total Environment*, vol. 390, pages 396-409.
  25. Kaegi R, Ulrich A, Sinnet B, Vonbank R, Wichser A, Zuleeg S, Simmler H, Brunner S, Vonmont H, Burkhardt M, Boller M. 2008. Synthetic TiO<sub>2</sub> nanoparticle emission from exterior façades into the aquatic environment. *Environmental Pollution*, vol. 156, pages 233-239.
  26. Kaegi R, Sinnet B, Zuleeg S, Hagendorfer H, Mueller E, Vonbank R, Boller M, Burkhardt M. 2010. Release of silver nanoparticles from outdoor façades. *Environmental Pollution*, vol. 158, pages 2900-2905.
  27. Ferry JL, Graig P, Hexel C, Sisco P, Frey R, Pennington PL, Fulton MH, Scott IG, Decho AW, Kashiwada S, Murphy CJ, Shaw TJ. 2009. Transfer of gold nanoparticles from water column to the estuarine food web. *Nature Nanotechnology*, vol. 4, pages 441-444.
  28. Geffroy B, Ladhar C, Cambier S, Treguer-Delapierre M, Brêthes D, Bourdineaud JP. 2012. Impact of dietary gold nanoparticles in zebrafish at very low contamination pressure: the role of size, concentration and exposure time. *Nanotoxicology*, vol. 6, pages 144-160.
  29. Ladhar C, Geffroy B, Cambier S, Treguer-Delapierre M, Durand E, Brêthes D, Bourdineaud JP. 2014. Impact of dietary cadmium sulfide nanoparticles on *Danio rerio* zebrafish at very low contamination pressure. *Nanotoxicology*, vol. 8, pages 676-685.
  30. Dedeh A, Ciutat A, Treguer-Delapierre M, Bourdineaud JP. 2015. Impact of gold nanoparticles on zebrafish exposed to a spiked sediment. *Nanotoxicology*, vol. 9, pages 71-80.
  31. Dedeh A, Ciutat A, Lecroart P, Treguer-Delapierre M, Bourdineaud JP. 2016. Cadmium sulfide nanoparticles trigger DNA alterations and modify the bioturbation activity of tubificidae worms exposed through the sediment. *Nanotoxicology*, vol. 10, pages 322-331.
  32. Hu R, Gong X, Duan Y, Li N, Che Y, Cui Y, Zhou M, Liu C, Wang H, Hong F. 2010. Neurotoxicological effects and the impairment of spatial recognition memory in mice caused by exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Biomaterials*, vol. 31, pages 8043-8050.
  33. Shakeel M, Jabeen F, Shabbir S, Asghar MS, Khan MS, Chaudhry AS. 2016. Toxicity of nano-titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>-NP) through various routes of exposure: a review. *Biological Trace Element Research*, sous presse.
  34. Ema M, Kobayashi N, Naya M, Hanai S, Nakanishi J. 2010. Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials. *Reproductive Toxicology*, vol. 30, pages 343-352.
  35. Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, Park MVDZ, de Jong WH, Wolterink G, Piersma AH, Ross BL, Hutchison GR, Hansen JS, Vogel U, Jackson P, Slama R, Pietroiuisti A, Cassee FR. 2015. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reproductive Toxicology*, vol. 56, pages 118-140.
  36. Pietropaoli AP, Frampton MW, Hyde RW, Morrow PE, Oberdorster G, Cox C et al. 2004. Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhalation Toxicology*, vol. 16, Supplément 1, pages 59-72.
  37. Mills NL, Tornqvist H, Robinson SD, Gonzalez M, Darnley K, MacNee W et al. 2005. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation*, vol. 112, pages 3930-3936.
  38. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, Frew A. 1999. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 159, pages 702-709.
  39. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, Nieuwenhuijsen M. 2011. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, vol. 119, pages 598-606.
  40. Franken A, Eloff FC, Du Plessis J, Du Plessis JL. 2015. *In vitro* permeation of metals through human skin: a review and recommendations. *Chemical Research in Toxicology*, vol. 28, pages 2237-2249.
  41. Gulson B, McCall MJ, Bowman DM, Pinheiro T. 2015. A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies. *Archives of Toxicology*, vol. 89, pages 1909-1930.
  42. Gulson B, McCall M, Korsch M, Gomez L, Casey P, Oytam Y, Taylor A, McCulloch M, Trotter J, Kinsley L, Greenoak G. 2010. Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin. *Toxicological Sciences*, vol. 118, pages 140-149.

