

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Rencontres
scientifiques
de
l'Anses



Restitution du programme national de recherche environnement santé travail

Effets des polluants chimiques sur la santé humaine

Dossier du participant

28

novembre 2014

Institut Pasteur - Auditorium du CIS
28 rue du Docteur Roux - 75015 Paris

Éditorial

La problématique santé environnement est au cœur de grands enjeux définis par le gouvernement comme en témoignent sa mise à l'ordre du jour à la Conférence environnementale de 2014 et la stratégie nationale de santé. L'année 2014 sera ainsi marquée par l'entrée en vigueur du Plan national santé environnement (PNSE 3) pour lequel l'Anses s'est fortement mobilisée.

Le programme national de recherche en environnement santé travail (PNR-EST) est l'un des instruments qui contribuent à ces plans. Il est destiné à stimuler l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques sur des enjeux sanitaires où les incertitudes restent nombreuses. Les résultats issus des projets financés sont directement mis à disposition des parties prenantes. En effet, deux fois par an, à l'occasion des Rencontres scientifiques de l'Anses, la restitution d'une information scientifique de référence est organisée en toute transparence, avec l'appui du Comité scientifique de ces rencontres.

Cette journée est consacrée à la présentation de résultats récents sur des agents chimiques (composés cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques, organiques persistants,...) pour lesquels la caractérisation de l'exposition humaine est souvent d'une grande complexité, de par leur caractère ubiquiste (produits de consommation multiples, aliments, air, eau, sol), des voies d'exposition multiples (inhalation, contact cutané ou ingestion) et des effets à faibles ou très faibles doses.

Deux sessions sont organisées pour la restitution de projets financés par le PNR-EST. Des conférences plénières ont été ajoutées à chaque session ainsi que des présentations de travaux effectués à l'Anses et à l'Institut de veille sanitaire (InVS) en réponse à des saisines ou dans le cadre de missions permanentes d'appui scientifique et technique aux pouvoirs publics.

Lors de la session du matin, destinée à faire un point sur l'état des connaissances scientifiques des effets des polluants atmosphériques sur la santé humaine, le Professeur Bernard MAITRE, PU-PH de pneumologie de l'Université Paris Est Créteil, présentera un état des lieux des pathologies respiratoires.

Durant la session de l'après-midi, qui traitera des effets sur la santé des expositions à des mélanges ou faibles doses de polluants chimiques, perturbateurs endocriniens et pesticides en particulier, Jean-Pierre CRAVEDI, membre du Comité scientifique du PNR-EST et du Conseil scientifique du Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens, démontrera l'intérêt de ces programmes nationaux pour la recherche et les politiques publiques.

Enfin, dix-huit projets de recherche financés par le PNR-EST seront présentés sous la forme de communications affichées.

Nous souhaitons que cette journée soit riche en échanges pour que chacun puisse trouver des éléments de réponses aux nombreuses questions qui se posent dans le domaine « environnement-santé-travail ».

Marc MORTUREUX
Directeur général de l'Anses

Session 1 - Effets des polluants atmosphériques sur la santé

Environnement et leucémies de l'enfant – Étude GEOCAP

Claire SERMAGE-FAURE, Claire DEMOURY, Jennifer HOUOT, Stéphanie GOUJON-BELLECC, Fabienne MARQUANT, Aurélie GUYOT-GOUBIN, Jérémie RUDANT, Denis HEMON, Jacqueline CLAVEL

Inserm U1018, université PARIS-SUD, Villejuif. Contact : jacqueline.clavel@inserm.fr

Introduction

L'objectif de GEOCAP est d'évaluer le risque de cancer chez l'enfant en fonction d'expositions environnementales pouvant être quantifiées sur la base de la distance entre leurs sources et le lieu de résidence. Nos premiers travaux ont porté sur les expositions suspectées dans les leucémies de l'enfant :

- exposition des lieux d'habitation aux radiations ionisantes d'origine naturelle,
- proximité de lignes à haute tension (LHT) et exposition aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (CM-EBF),
- proximité des voies de circulation automobile et exposition environnementale au benzène.

A cette liste s'est ajoutée l'étude du risque de leucémie à proximité des centrales nucléaires devenue prioritaire en 2009 à la demande de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN).

Matériels et méthodes

GEOCAP a inclus les 2 953 cas de leucémie avant l'âge de 15 ans enregistrés par le Registre national sur 2002-2007 et un échantillon Insee contemporain de 30 000 adresses représentatives de la population générale de moins de 15 ans sur la même période .

L'étude a porté sur (1) *le voisinage des centrales nucléaires de production d'électricité (CNPE)* et la quantification des rejets gazeux modélisée par l'IRSN, (2) *la proximité (<50 m) des LHT cartographiées par RTE*, (3) *l'exposition résidentielle au radon* (campagnes et carte du potentiel géogénique du sous-sol) et aux rayons gamma (campagnes, TLD, Teleray) estimées par l'IRSN et (4) *le risque près des routes à grande circulation* a reposé sur la distance à la route à grande circulation la plus proche et la densité de routes autour de la résidence (Navteq).

Résultats

Nous avons observé **une augmentation du risque de leucémie de l'enfant à moins de 5 km des CNPE**, tant en analyse écologique qu'en analyse cas-témoins. Cette augmentation apparaissait toutefois **indépendante de l'exposition radioactive** estimée par modélisation des rejets gazeux par l'IRSN (*Sermage-Faure et al, Int J Cancer, 2012*). Les premières analyses ne permettent pas d'attribuer l'augmentation du risque aux facteurs sociodémographiques locaux étudiés.

Nous avons mis en évidence **une augmentation du risque de leucémie à moins de 50 mètres des lignes aériennes de 225 ou 400 kV**, source majeure de champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (CM-EBF), du même ordre que dans la littérature. Le risque n'était pas augmenté au delà de 50 m ou pour les LHT de moins haute tension. Le résultat se maintenait sous différents scénarios d'erreur de géocodage (*Sermage-Faure et al, Br J Cancer, 2013*).

Une estimation des CEM-EBF résidentiels est en cours, par RTE, en fonction de la distance à la ligne et au pylône, la hauteur des pylônes, la nature des câbles, la géographie de la ligne et le courant moyen annuel dans cette ligne

Nous avons travaillé avec l'IRSN sur la définition **des indicateurs d'exposition domestique aux radiations ionisantes naturelles** basés sur les campagnes de mesure d'activité volumique et le potentiel géogénique du radon, et sur une analyse géostatistique en collaboration avec le laboratoire de Géostatistique de l'École des Mines de Paris (Demoury, Ielsch et al, 2013). **Nous n'avons pas observé de lien** entre l'incidence des leucémies de l'enfant et expositions au radon et aux rayons gamma telluriques (Demoury et al, soumis).

Le lien entre leucémies de l'enfant et trafic routier a également été analysé et un article a été soumis (Houot et al).

Conclusion

L'étude GEOCAP a mis en évidence des liens importants à comprendre, cohérents avec la littérature, et permis de quantifier la proportion d'enfants exposés. L'étude se poursuit pour approfondir les observations antérieures (CM-EBF, estimations de benzène lié au trafic) et étudier d'autres expositions environnementales (environnement agricole, UV, stations-service...). GEOCAP a été étendue à trois années supplémentaires et nous mettons en place une étude similaire sur les adresses à la naissance, en cours de recueil.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

GEOCAP permet l'évaluation du risque de cancers dans la population de moins de 15 ans du territoire pour différentes expositions dont la surveillance est recommandée par les plans cancer et santé environnement. Par ailleurs, GEOCAP fournit des indications sur la part de la population exposée à plusieurs sources environnementales et à leurs facteurs déterminants.

Projet PNR-EST 2009-109 réalisé entre décembre 2009 et février 2013.

Altérations de l'ADN et cancer : les amines hétérocycliques aromatiques, contaminants quotidiens de notre alimentation et notre environnement Évaluation du potentiel génotoxique des amines hétérocycliques aromatiques chez l'homme

Sophie LANGOUET¹ ; Valérie FESSARD² ; Robert TURESKY³

¹UMR Inserm 1085, Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset), Rennes ; ²Anses, Maisons-Aloft ; ³University of Minnesota, Cancer Center, Minneapolis. Contact : sophie.langouet@inserm.fr

Introduction

Parmi les nombreuses substances chimiques incriminées dans la survenue des cancers liés à l'environnement et à l'alimentation, on trouve les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) qui sont des produits de pyrolyse formés lors de la cuisson de viande et de poisson à des températures courantes, mais également présents dans les condensés de fumée de cigarette ou les gaz d'échappement.

L'objectif de cette étude est d'évaluer, chez l'homme, le potentiel toxique et cancérigène des principales AHA à des doses auxquelles il est quotidiennement exposé. Pour ce faire, nous avons déterminé l'activation métabolique des principales AHA, identifié les adduits à l'ADN qui en dérivent et estimé le potentiel génotoxique de ces composés aux niveaux hépatique, sanguin et colique, à l'aide de modèles cellulaires humains les plus pertinents.

Matériels et méthodes

PhIP (2-amino-1-méthyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine), MeIQx (2-amino-3,8-diméthylimidazo[4,5-f]quinoxaline), IQ (2-amino-3-méthylimidazo[4,5-f]quinoline) et AαC (2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole), ont été les quatre AHAs étudiées dans ce travail. Des hépatocytes et des lymphocytes humains en culture primaire, ainsi que des cellules coliques humaines (Caco2) ont été traités par ces composés à des doses auxquelles l'homme est quotidiennement exposé. Nous avons caractérisé les métabolites par RMN et spectrométrie de masse, identifié et quantifié les adduits à l'ADN dérivés de ces AHA par une approche innovante de spectrométrie de masse multidimensionnelle. L'analyse de la génotoxicité a été abordée en estimant les cassures de l'ADN par le test des comètes et de la phosphorylation de l'histone H₂AX.

Résultats

Nos résultats montrent que les quatre AHAs d'intérêt possèdent un fort pouvoir de liaison à l'ADN et forment un taux particulièrement élevé d'adduits à l'ADN dans le foie humain¹. La formation de ces adduits est étroitement liée à l'expression du cytochrome P₄₅₀ 1A₂ dans le foie humain. Ces adduits à l'ADN ont pu être détectés à un niveau moyen de 7 adduits par 10⁸ nucléosides. De plus, notre étude a permis de prouver que 1) les adduits à l'ADN dérivés d'AαC sont détectés à des doses particulièrement faibles d'exposition (1nM) et sont persistants dans les hépatocytes humains ; 2) les UDP-glucuronosyl-transférases (UGT), enzymes du métabolisme de phase 2 connues pour être une voie de détoxification, participent à la formation de ces adduits à l'ADN dans les hépatocytes humains ; 3) les lymphocytes humains en culture primaire ont un niveau de cytochrome P₄₅₀ de la famille 1 suffisant pour activer les AHA, former des adduits à l'ADN dérivés des AHA et des cassures de l'ADN, estimés par le test des comètes.

Conclusion

La spécificité humaine du métabolisme des AHA a été caractérisée dans des cellules hépatiques et sanguines. Nous avons déterminé la génotoxicité de ces contaminants couramment rencontrés dans notre alimentation et notre environnement chez l'homme. Notre étude a permis de mieux comprendre comment la toxicité des AHA pouvait varier entre l'homme et l'animal, et également mis en évidence de fortes variations de susceptibilité entre individus. Nous avons démontré que AαC est particulièrement apte à former des adduits à l'ADN et pourrait être liée à la survenue de certains cancers chez les fumeurs. Une meilleure compréhension des facultés de ces composés à réagir avec l'ADN, telle qu'elle a été abordée dans cette étude aux niveaux hépatique, colique et sanguin, constitue une étape essentielle pour évaluer le risque que ces composés représentent pour la santé humaine.

¹TANG Y et al, Glucuronosyltransferase-mediated Metabolic Activation of the Tobacco Carcinogen 2-Amino-9H-Pyrido[2,3-b]indole J Biol Chem, 2012, 287, 14960-72.

GU et al, DNA Adducts of 2-Amino-1-méthyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 4-Aminobiphenyl Are Infrequently Detected in Human Mammary Tissue by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry Carcinogenesis, 2012, 33, 124-130.

NAUWELAERS et al, DNA Adducts of the Tobacco Carcinogens 2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole and 4-Aminobiphenyl are Formed at Environmental Exposure levels and Persist in Human Hepatocytes Chem Res Toxicol, 2013, 24, 913-925.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

L'amélioration des connaissances sur les AHA, en particulier leur potentiel génotoxique au travers de l'identification des métabolites et des adduits à l'ADN, permettront de valider de potentiels marqueurs d'exposition chez les individus, et d'évaluer le risque chez l'homme dans le but de définir les meilleures stratégies de prévention. Notre étude tend à prouver que la classification de la génotoxicité des AHA chez l'homme mérite d'être reconsidérée compte tenu de la spécificité d'espèce qui a fortement minimisé la dangerosité de ces contaminants chez l'homme.

Projet PNR-EST 2011-152, réalisé entre décembre 2011 et juin 2013.

Impact de la pollution atmosphérique d'origine automobile (PAA) sur l'incidence des problèmes respiratoires et allergiques chez l'enfant : étude de la cohorte PARIS

Fanny RANCIERE ; Nicolas BOUGAS ; Malika VIOLA ; Isabelle MOMAS

Université Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, EA 4064 « épidémiologie environnementale : impact sanitaire des pollutions », Paris. Contact : fanny.ranciere@inserm.fr ; isabelle.momas@parisdescartes.fr

Introduction

La compréhension de l'histoire naturelle de l'asthme et des allergies au cours de la petite enfance est encore parcellaire. De plus, il persiste des incertitudes quant à la contribution des facteurs comportementaux et environnementaux, notamment de l'exposition à la pollution d'origine automobile (PAA), au développement de ces maladies. Dans ce contexte, le présent projet, qui s'inscrit dans le cadre du suivi de la cohorte de naissances PARIS (*Pollution and Asthma Risk: an Infant Study*), vise à 1) étudier l'histoire naturelle des symptômes respiratoires/allergiques chez de jeunes enfants de 0 à 4 ans, 2) quantifier leur exposition précoce à la PAA et 3) déterminer l'impact de cette exposition précoce à la PAA sur les phénotypes respiratoires/allergiques identifiés.

Matériels et méthodes

Des auto-questionnaires régulièrement renseignés par les parents et deux bilans de santé à 18 mois et 8 ans permettent de documenter l'état de santé des enfants ainsi que leur mode et cadre de vie. L'exposition précoce à la PAA intégrant les différents lieux de vie (domicile, lieu de garde) a été évaluée pour la première année de vie des enfants par un modèle physico-chimique de dispersion de polluants traceurs du trafic (ExTra). L'identification de phénotypes respiratoires/allergiques entre 0 et 4 ans a été effectuée par des analyses de classification transversales et longitudinales. L'association entre ExTra et les phénotypes identifiés a été étudiée par des modèles de régression logistique multinomiale ajustés sur les facteurs de confusion potentiels, avec recherche des interactions.

Résultats

Entre 0 et 4 ans, l'étude de l'évolution de chacun des 4 symptômes (sifflements, toux sèche nocturne, rhinite allergique et dermatite atopique) a isolé 3 groupes construits selon une même logique : un groupe quasi-asymptomatique, un groupe transitoire composé d'enfants tous symptomatiques la première année qui tendent à ne plus l'être par la suite et un groupe tardif/persistant incluant des enfants, qui ont présenté des symptômes entre 2 ans et 4 ans. L'analyse des trajectoires de ces 4 symptômes étudiés simultanément a permis d'identifier un groupe avec une faible prévalence de symptômes et quatre phénotypes respiratoires/allergiques distincts : deux transitoires (« rhinite transitoire » et « sifflements transitoires »), non associés à la sensibilisation IgE dépendante, et deux persistants (« toux/rhinite » et « dermatite »), associés à la sensibilisation allergénique.

L'exposition au trafic durant la première année de vie n'est significativement associée qu'à la trajectoire des sifflements persistants et à la présence de plus de 2 symptômes respiratoires persistant à 4 ans. Cependant les antécédents parentaux d'allergie et la survenue d'évènements familiaux modifient l'association entre exposition à la PAA et sifflements, toux sèche nocturne et rhinite. Ainsi, l'exposition à la PAA est significativement associée à toutes les trajectoires de symptômes respiratoires persistants chez les jeunes enfants qui ont des antécédents familiaux d'allergie ou qui ont vécu au cours de leurs 2 premières années un évènement familial stressant (séparation/divorce, chômage, grave problème de santé ou décès). Par ailleurs, les analyses préliminaires effectuées à 8 ans suggèrent que l'exposition à la PAA influencerait sur la prévalence de l'obstruction bronchique à cet âge.

Conclusion

Ce travail contribue à mieux comprendre l'histoire naturelle des manifestations respiratoires et allergiques durant les années préscolaires et suggère l'existence de différents phénotypes avant l'âge scolaire. En outre, il apporte quelques résultats clés sur la relation entre exposition précoce à la PAA et persistance des symptômes respiratoires à 4 ans ainsi que sur les facteurs qui modifient cette relation, tels l'atopie et le stress.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

En apportant un éclairage nouveau sur la coexistence et l'évolution de différents symptômes respiratoires/allergiques durant les années préscolaires, nos travaux peuvent aider les services de PMI et de médecine scolaire à construire des outils adéquats de dépistage précoce d'une symptomatologie évocatrice d'asthme et d'allergies.

Les résultats encore préliminaires sur l'impact sanitaire de l'exposition précoce à la PAA justifient les mesures de réduction du trafic en milieu urbain et la non implantation de structures d'accueil de jeunes enfants à proximité de voies à fort trafic. En outre, l'évaluation de l'exposition actuelle à la PAA chez les enfants de la cohorte PARIS peut constituer un point « zéro », avant la mise en place des mesures municipales visant à réduire le trafic.

Projet PNR-EST 2009-1-66 réalisé entre décembre 2009 et mars 2014.

Étude *in vitro* des effets de polluants de l'air intérieur sur des cellules de l'arbre respiratoire

Sophie ACHARD ; Charles PERSOZ, Gaëlle BARDET, Isabelle MOMAS, Nathalie SETA

Université Paris Descartes, Faculté de pharmacie de Paris, EA4064 « épidémiologie environnementale : impact sanitaire des pollutions », Paris. Contacts : nathalie.seta@parisdescartes.fr ; sophie.achard@parisdescartes.fr

Introduction

Certains travaux épidémiologiques ont permis de mettre en évidence des associations statistiques entre polluants de l'air intérieur et symptômes respiratoires et allergiques. Afin de préciser la relation entre l'exposition à de tels polluants et la santé respiratoire, il semble nécessaire de coupler aux observations épidémiologiques, des éléments expérimentaux pour évaluer la contribution des polluants, testés seuls ou en mélange, sur la réponse inflammatoire.

L'objectif du projet financé par l'Anses et l'Ademe était d'évaluer les effets cellulaires et moléculaires de polluants atmosphériques, correspondant à des sources intérieures et reconnus pour leurs effets sanitaires, sur des cellules humaines de l'arbre respiratoire, maintenues en culture, au travers de marqueurs d'inflammation.

Matériels et méthodes

Pour atteindre nos objectifs, il a fallu :

- générer et contrôler des atmosphères synthétiques, en ciblant les niveaux de polluants trouvés dans les logements urbains. Cette étape a été appliquée au formaldéhyde (FA), au toluène (Tol) et aux spores d'*Aspergillus fumigatus* (Asp).
- mettre en place un modèle *in vitro* permettant d'exposer les cultures cellulaires cibles de l'arbre respiratoire (lignées alvéolaire A549 et bronchique Beas-2B, culture de cellules primaires nasales d'origine humaine, hAECN) aux atmosphères générées, en mimant le contact gaz-cellules épithéliales grâce à une interface air/liquide.
- appliquer ce modèle aux polluants gazeux (FA et Tol) et aux contaminants biologiques (Asp)
- évaluer la réponse biologique à l'aide de marqueurs cellulaires et moléculaires.

Résultats

La première partie de ce projet nous a permis de valider les étapes « métrologique » avec la génération et le contrôle des atmosphères générées et « expérimentale » avec les expositions en interface air/liquide des trois types cellulaires.

La validation des modèles cellulaires a permis de définir la densité cellulaire, le temps de culture avant exposition, le débit du flux gazeux et le temps d'exposition sans occasionner de mort cellulaire. Les cytokines IL-8, MCP-1 et GM-CSF produites par les cellules ont été retenues pour évaluer la réponse inflammatoire après exposition aux polluants testés.

La seconde partie de ce projet nous a permis d'observer, dans des conditions expérimentales équivalentes, la modulation de la réponse inflammatoire des cellules épithéliales alvéolaires (A549) et bronchiques (BEAS-2B) exposées en interface air/liquide, à différentes atmosphères chargées en polluant unique (FA, Tol). Quel que soit le polluant, la réponse inflammatoire est de faible amplitude lorsque l'exposition se fait sur des cellules non présensibilisées. Différentes conditions de sensibilisation ont été appliquées, l'une mimant l'environnement biologique de l'atmosphère intérieure (LPS, Asp), l'autre mimant l'environnement physiologique de la cellule (TNF α , MC). Dans de telles conditions de sensibilisation ou d'exposition séquentielles (FA puis Asp), nous observons une modulation de façon plus marquée de la réponse inflammatoire après exposition au FA.

Nous avons pu prouver la faisabilité des expositions en interface air/liquide uniques et séquentielles avec les modèles A549 et BEAS-2B, cependant ces expositions ne peuvent être que de courte durée car les cellules souffrent de l'absence de milieu au niveau apical. La faible durée d'exposition, son caractère unique ou au mieux dupliqué, et le choix du type cellulaire peuvent expliquer la faible modulation de la réponse inflammatoire. Nous avons donc remonté encore plus haut l'arbre respiratoire en utilisant des cultures primaires de cellules épithéliales nasales, les cellules hAECN. Après 1, 2 ou 3 expositions de 60 min au FA, l'activité biologique a été mesurée : la réponse inflammatoire est modulée après trois expositions sans perte de viabilité cellulaire.

Conclusion

Des trois types cellulaires étudiés au cours de ce projet, le modèle hAECN est certainement le plus adapté à l'étude des effets cellulaires de l'exposition aux polluants gazeux de l'épithélium respiratoire. Cependant, la réponse inflammatoire suite aux expositions « monopolluant » se révèle décevante, quel que soit le type cellulaire. Ces résultats nous indiquent que l'exposition à de faibles doses, comme celles mesurées dans les logements, n'a pas d'effet si le nombre d'expositions est faible, reflétant une certaine chronicité pour appréhender les effets non spécifiques de type inflammation. De plus, l'exposition à une atmosphère surchargée en un seul polluant doit être remplacée par des atmosphères multipolluants, mélange complexe et réaliste présent dans les logements et ciblé par leurs sources.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

Ce projet a permis de définir un modèle *in vitro* reconnu comme adapté à l'étude de l'exposition par voie inhalée aux polluants gazeux. C'est un modèle établi dans le respect des règles des 3 R, évitant le recours aux essais *in vivo* sur animaux.

Ce modèle peut être adapté à tous types de polluants, comme par exemple aux particules et à tous types cellulaires : monocouche, co-cultures ou aux modèles de tissus reconstruits, permettant l'aide à l'évaluation des effets sanitaires d'un mélange environnementale donné et ainsi contribuer à l'identification des dangers.

Projet PNR-EST 2009-103, réalisé entre janvier 2010 et mai 2013.

Connaissances sur l'impact sanitaire des pollens présents dans l'air ambiant sur la population générale : synthèse et recommandations

Valérie PERNELET-JOLY au nom du groupe de travail de l'Anses Anses, Maisons-Alfort. Contact : valerie.pernelet-joly@anses.fr

Introduction

Selon certaines estimations, le nombre de personnes touchées par des pathologies allergiques respiratoires comme les rhinites saisonnières et l'asthme aurait doublé ces 20 dernières années dans les pays industrialisés. Toutefois, il est aujourd'hui difficile de quantifier de manière fiable le nombre de personnes réellement touchées par l'allergie aux pollens. En effet, les études épidémiologiques disponibles évaluent principalement le nombre de personnes atteintes de rhinite allergique, qui n'est pas uniquement liée aux pollens et dont les symptômes diffèrent peu de ceux de la rhinite non-allergique. De plus, la majorité des études s'appuie essentiellement sur des questionnaires, sans tests allergologiques associés, entraînant un fort biais de surestimation. C'est pourquoi dans le cadre du PNSE 2, l'Anses a été saisie afin de dresser un état des connaissances sur l'impact sanitaire lié à l'exposition de la population générale aux pollens présents dans l'air ambiant et ainsi de proposer des pistes pour une gestion des risques sanitaires efficace.

Matériels et méthodes

La méthode de travail a été principalement basée sur l'analyse des données bibliographiques disponibles. Des auditions de parties prenantes sont venues compléter les analyses bibliographiques et ont apporté des informations sur les attentes des patients et des professionnels de la santé et sur le point de vue du principal opérateur de la surveillance météorologique des pollens en France, le Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA).

Résultats

Pollinose : définition et prévalence

Le grain de pollen joue un rôle essentiel dans la reproduction de la majorité des plantes. Selon les espèces, il est transporté soit par les insectes -plantes entomophiles- soit par le vent -plantes anémophiles. Les pollens sont responsables de réactions allergiques appelées pollinoses, qui se manifestent principalement par des rhinites ou des rhino-conjonctivites, et plus rarement par de l'asthme.

Les pollens allergisants anémophiles sont à l'origine de la majorité des pollinoses, parce qu'ils sont émis dans l'atmosphère en plus grandes quantités et entrent naturellement en contact avec les muqueuses respiratoires et oculaires du fait de leur taille plus réduite.

La prévalence de l'allergie pollinique varie en fonction de l'âge : elle est plus élevée chez l'adulte jeune que chez les enfants et les personnes âgées.

Les estimations les plus pertinentes de la prévalence de l'allergie aux pollens issues d'enquêtes épidémiologiques menées en France, de 1994 à 2006, sont au plus :

- de 7 à 20% chez les enfants,
- de l'ordre de 30% chez l'adulte.

En outre, la prévalence varie d'une région à l'autre. Cette variation inter-régionale est observée dans toutes les études et elle est liée à la différence de végétation entre les régions, mais également aux intensités des saisons polliniques.

La prédisposition génétique au développement d'une allergie est un facteur de risque important dans le développement des pollinoses. Cependant, la pathologie allergique peut survenir indépendamment de cette prédisposition et peut concerner n'importe quel individu, pour peu qu'il ait subi une exposition suffisamment intense et prolongée.

Des interactions polluants atmosphériques-pollens et climat-pollens

=> Interactions entre pollens, polluants atmosphériques et réactions allergiques

Certains polluants chimiques peuvent moduler la réaction allergique de différentes manières : soit en abaissant le seuil de réactivité bronchique et/ou en accentuant l'irritation des muqueuses nasales ou oculaires chez les sujets sensibilisés, soit en modifiant l'allergénicité des grains de pollen, par modification de leur paroi et de leur contenu protéique.

=> Pollens et changement climatique

La production et l'émission du pollen sont sous le contrôle de plusieurs facteurs dont la photopériode (durée du jour) et des facteurs climatiques tels que la température. Les études publiées ces dernières années montrent que le changement climatique pourrait influencer sur la production de pollens, notamment en allongeant la durée de pollinisation, en modifiant la répartition spatiale et la pollution atmosphérique et ainsi interférer sur les pollens et les pollinoses. Des études expérimentales montrent également que l'élévation des températures atmosphériques et de la concentration en CO₂ rend certains pollens plus allergisants.

Prévention du développement des plantes allergisantes

La gestion des plantes allergisantes, notamment en milieu urbain, permettrait de réduire l'exposition de la population aux pollens. Celle-ci peut viser l'éradication de ces plantes, le contrôle de leur dispersion, la gestion de leur taille ou leur surveillance. Ces différents moyens de gestion dépendent du type de plantes et du milieu dans lequel elles se développent.

Ainsi, l'éradication des végétaux à pollen allergisant ne peut être envisagée que pour les plantes qui ne sont pas natives sur le territoire français et les plantes invasives. En effet, dans un contexte global de conservation de la biodiversité, il est difficilement envisageable de mener des pratiques de destruction de végétaux se développant dans leur région d'origine naturelle. Il en va de même des espèces agricoles.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

L'Agence préconise à l'issue de l'état des lieux réalisé, d'actualiser périodiquement les connaissances sur la prévalence des allergies aux différents pollens dans la population générale, pour évaluer l'évolution de cette pathologie dans le temps et dans l'espace et pour évaluer l'efficacité des politiques publiques destinées à lutter contre cette maladie. Concernant les végétaux émetteurs de pollens allergisants, la gestion de leur développement, notamment en milieu urbain, devrait être améliorée.

L'Anses recommande également que la surveillance des pollens soit pérennisée et que les dispositifs de suivi en temps réel ainsi que la modélisation spatio-temporelle des émissions de pollens soient perfectionnés. Cette mesure a pour but notamment d'améliorer l'information des personnes allergiques et des professionnels de santé en vue d'améliorer la prise en charge de la maladie allergique, en permettant aux patients de prendre leur traitement au moment le plus opportun. L'Agence recommande, en outre, d'améliorer les connaissances sur les interactions entre pollens et pollution atmosphérique (ozone, dioxyde d'azote, particules).

Enfin l'Agence préconise d'améliorer les connaissances sur les facteurs climatiques influençant la quantité de grains de pollen produits et émis, la production d'allergènes dans le pollen (quantité, température, stress, humidité...).

Lien vers le rapport d'expertise collective : <https://www.anses.fr/fr/documents/AIR2011sa0151Ra.pdf>

Session 2 – Effets biologiques de l'exposition à des mélanges ou faibles doses de polluants chimiques

Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes ou reprotoxiques dans les produits de consommation

*François POUZAUD, Christophe ROUSSELLE, Valérie PERNELET-JOLY, Emmanuelle DURAND, Carole LEROUX, Guillaume PEROUEL et les experts Anses du groupe de travail « perturbateurs endocriniens et/ou reprotoxiques de catégorie 2 »
Anses, Maisons-Alfort. Contact : francois.pouzaud@anses.fr*

Introduction

L'Agence a été saisie le 9 juin 2009 par la Direction générale de la santé afin de réaliser une expertise sur les risques sanitaires liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 2 (R2) (selon le règlement 1272/2008) et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France. Ce travail suit la démarche générale d'ERS proposée par le National Research Council (NRC, 1983) qui a été adaptée méthodologiquement pour prendre en compte certaines spécificités des perturbateurs endocriniens et les situations d'expositions discontinues liées à l'utilisation d'un produit de consommation.

Matériels et méthodes

Les produits contenant des substances R2 et/ou PE ont été recensés à partir d'enquêtes de filières et d'une revue des données disponibles. Pour chaque substance, l'exposition des consommateurs a été modélisée selon une approche probabiliste. Après une analyse critique de la littérature sur les effets sur la reproduction (fertilité/développement) et le mécanisme d'action PE, des effets critiques et des doses critiques ont été identifiés pour des populations cibles (e.g femmes enceintes, enfants). Des repères toxicologiques (RT) ont été calculés en divisant la dose critique par une marge de sécurité définie comme le produit de facteurs d'incertitudes. Les distributions statistiques des expositions ont ensuite été comparées aux RT pour caractériser les risques reprotoxiques liés à l'utilisation des produits.

Résultats

Compte tenu des effets considérés, la pertinence de comparer des expositions intermittentes aux doses critiques retenues est discutée au regard de la fréquence d'utilisation du produit et de la cinétique d'élimination de la substance. Si l'effet considéré concerne le développement, il est admis qu'une seule exposition peut suffire à la survenue de l'effet et le RT peut-être comparé directement à la dose d'exposition liée à un événement unique. Pour chaque effet critique retenu, la comparaison de la distribution des niveaux d'exposition au RT peut conduire à deux situations : situation 1, si le P95 de la distribution de dose d'exposition est supérieur au RT, il a été considéré qu'il existait des situations « présumées à risque » (expositions modélisées) ou à risque (expositions mesurées). Situation 2, si le P95 de la distribution de dose d'exposition était inférieur au RT, le risque a été considéré « négligeable ». Toutefois, lorsque le P95 de l'exposition dépasse 10% du RT, l'exposition a été considérée comme significative puisqu'une exposition concomitante à la substance *via* d'autres sources pourrait conduire à des situations à risque (ou présumées à risque) pour le consommateur.

Conclusion

Une approche probabiliste a été préférée à une évaluation déterministe des expositions et des risques. Le résultat des calculs se présente sous forme de distributions de doses qui représentent les différentes valeurs que peut prendre la dose d'exposition compte tenu de la variabilité inhérente aux paramètres entrant dans son calcul. Cette approche apporte une information complémentaire et pertinente sur l'impact sanitaire attendu et permet ainsi d'aider le gestionnaire à prioriser les recommandations en termes de management du risque.

Les polluants alimentaires aggravent les problèmes métaboliques chez des souris obèses

Danielle NAVILLE¹, Emmanuel LABARONNE¹, Claudie PINTEUR¹, Nathalie VÉGA¹, Céline LUQUAIN-COSTAZ^{1,2}, Emmanuelle CANET-SOULAS¹, Hubert VIDAL^{1,2}, Brigitte Le MAGUERESSE-BATTISTON¹

*¹Laboratoire de recherche en cardiovasculaire, métabolisme, diabétologie et nutrition (CarMeN), Inserm U1060, Inra UMR 1397, université Lyon 1, Faculté de médecine Lyon-sud, Oullins ; ²Insa Lyon, Villeurbanne
Contact : brigitte.lemagueresse@inserm.fr*

Introduction

Plusieurs travaux de la littérature suggèrent l'implication des polluants de l'environnement dans l'épidémie d'obésité et l'incidence du diabète. Il s'agit de polluants persistants qui se concentrent dans la chaîne alimentaire par bioaccumulation (ex : dioxines, PCB) ou bien de polluants présents notamment dans les emballages alimentaires (ex : phtalates, BPA), à demi-vie courte mais produits en grande quantité par l'industrie. Cependant, l'impact cumulé de cette myriade de polluants auxquels l'homme est exposé à faibles doses toute la vie, dont la période foetale, n'est pas appréhendé dans l'évaluation du risque. Nous présentons les résultats obtenus, dans un modèle rongeur, d'une exposition à un cocktail de polluants dans un contexte d'obésité et donc à risque de désordres métaboliques.

Matériels et méthodes

Nous utilisons un modèle d'obésité induite chez la souris par une alimentation enrichie en lipides et saccharose à laquelle est ajouté un mélange de polluants alimentaires répandus (dioxine, PCB₁₅₃, DEHP et BPA). Les doses sont ajustées de sorte que l'exposition soit de l'ordre de la dose journalière admissible (DJA) pour chaque polluant. Ce traitement est initié cinq semaines avant l'accouplement, et poursuivi pendant la gestation et la lactation, jusqu'à 12 semaines dans la descendance. Les altérations des fonctions métaboliques sont appréciées sur la base des mesures de poids, dépense énergétique, prise alimentaire, tolérance au glucose et sensibilité à l'insuline. Le patron d'expression de gènes candidats a été étudié dans le foie des descendants à 12 semaines d'âge dans les deux sexes.

Résultats

Dans notre modèle expérimental, l'exposition aux polluants n'impacte pas la durée de la gestation, la taille de la portée, le sex-ratio, le poids des petits et leur survie.

Par ailleurs, à 12 semaines d'âge la descendance ne présente aucun signe de toxicité générale. Nous n'observons pas non plus de différence dans la courbe pondérale, la prise alimentaire ou la dépense énergétique entre les groupes de souris nourries avec le régime gras contenant ou non la mixture de polluants.

Les paramètres plasmatiques étudiés incluant la glycémie, l'insulinémie, la leptinémie, les taux de triglycérides sériques ou du cholestérol total ou estérifié ne sont pas non plus modifiés entre ces 2 groupes. En revanche, l'étude des souris exposées âgées de 12 semaines révèle la présence de modifications métaboliques qui varient selon le sexe. Chez les mâles, les polluants augmentent l'expression hépatique de gènes liés au métabolisme du cholestérol sans affecter la sensibilité à l'insuline ou la tolérance au glucose. Chez les femelles, nous observons que les polluants aggravent l'intolérance au glucose associée à l'obésité sans modification de la réponse aux tests de sensibilité à l'insuline, suggérant une résistance à l'insuline d'origine hépatique. Comme les œstrogènes sont connus pour protéger les femelles des effets délétères de l'obésité, nous avons suivi l'expression du récepteur alpha des œstrogènes et de plusieurs gènes régulés par les œstrogènes. Nos résultats mettent en évidence une diminution de l'expression hépatique de ces gènes.

En revanche, l'expression de l'Estrogène-SulfoTranfêrase, qui métabolise les œstrogènes, est augmentée ce qui pourrait diminuer localement la biodisponibilité des œstrogènes et contribuer à l'aggravation de l'intolérance au glucose.

Conclusion

Dans cette étude, nous avons démontré que de faibles doses de polluants de l'ordre des doses considérées sans effet pour l'homme ne sont en fait pas sans effet lorsque plusieurs polluants sont administrés en mélange dans un contexte d'obésité. Nous mettons en évidence sur des souris adultes, que les mâles sont plus sensibles que les femelles au régime obésogène mais que les femelles sont plus sensibles aux polluants que les mâles. En particulier, nos résultats suggèrent l'hypothèse d'un lien entre l'intolérance au glucose et l'altération de la signalisation œstrogénique observée chez les femelles dans un contexte d'obésité. L'exposition aux contaminants alimentaires pourrait ainsi se traduire par une baisse de la protection exercée par les œstrogènes sur les maladies métaboliques.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

Cette étude constitue une preuve de concept que de faibles doses de polluants de l'ordre des doses considérées sans effet pour l'homme (i.e., doses journalières admissibles, DJA) ne sont en fait pas sans effet lorsque l'exposition est chronique et que les polluants sont administrés en mélange dans un contexte d'obésité. Notre étude renforce ainsi les travaux menés par d'autres laboratoires et qui concluent sur la nécessité de repenser l'évaluation des risques qui repose aujourd'hui sur une estimation individuelle du risque pour chaque substance chimique. En effet, ces résultats soulignent l'importance de considérer les effets cocktails pour mieux protéger les populations des effets métaboliques des polluants environnementaux et en particulier les fœtus et les jeunes enfants.

Projet PNR-EST 2010-007, réalisé entre janvier 2011 et juin 2012.

Etude génétique des mécanismes d'action du bisphénol A (BPA) dans le système nerveux central mâle

Marie PICOT¹ ; Lydie NAULÉ¹ ; Mariangela MARTIN² ; Clarisse MARIE-LUCE¹ ; Isabelle FRANCESCHINI² ; Matthieu KELLER² ; Sakina MHAOUTY-KODJA¹

¹CNRS UMR8246, Inserm 1130 neurosciences Paris-Seine, université Pierre & Marie Curie, Paris ; ²Inra UMR85 physiologie de la reproduction & des comportements, CNRS UMR7247, Nouzilly, université François Rabelais, Tours

Contact : sakina.mhaouty-kodja@snv.jussieu.fr

Introduction

Le bisphénol A (BPA) est un monomère massivement utilisé, entre autres, dans la fabrication de contenants alimentaires. Il a été décrit comme un composé œstrogénique voire anti-androgénique. Or, la testostérone, *via* l'activation des récepteurs des androgènes (AR) et des œstrogènes (ERs), joue un rôle critique dans l'organisation périnatale et l'activation adulte des circuits neuraux impliqués dans les réponses comportementales et neuroendocrines chez le mâle.

Notre projet a eu pour but de i) caractériser les effets de l'exposition périnatale *versus* adulte au BPA chez la souris et ii) disséquer les mécanismes d'action du BPA dans les réponses comportementales et neuroendocrines où un effet a été observé.

Matériels et méthodes

L'exposition orale a été effectuée de la mi-gestation au sevrage (groupe périnatal) et à l'âge adulte pendant un mois (groupe adulte) aux doses NOAEL (*no-observed adverse effect level* = 5 mg/kg/jour) et DJA (dose journalière autorisée = 0.05 mg/kg.jour). Les analyses comportementales, neuroendocrines et neuroanatomiques ont été réalisées à l'âge adulte.

Afin de comprendre les mécanismes d'action du BPA au niveau central, nous avons, d'une part, mesuré le niveau d'expression de l'AR et des ERs dans les régions cérébrales d'intérêt. D'autre part, nous avons généré des lignées conditionnelles invalidées dans le système nerveux pour ces récepteurs.

Résultats

L'exposition adulte au BPA à la dose DJA entraîne une augmentation des latences aux premiers événements du comportement sexuel et une réduction du nombre de montées efficaces (Picot *et al.*, 2014). L'exposition périnatale à la dose DJA ou NOAEL n'induit pas d'altération comportementale ou neuroanatomique. La perturbation du comportement sexuel par l'exposition adulte au BPA n'est pas due à une altération du niveau d'expression de l'AR ou des ERs dans les régions cérébrales d'intérêt. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus sur les souris dépourvues des ERs ou de l'AR dans le système nerveux semblait privilégier la piste d'un effet anti-androgénique du BPA. En effet, il y avait une similitude d'effets entre l'exposition au BPA et la mutation neurale de l'AR. L'exposition adulte des mâles mutants au BPA n'entraîne pas d'ailleurs d'altération supplémentaire du comportement sexuel. Cela renforce notre hypothèse selon laquelle des mécanismes d'action communs existeraient entre le BPA et la mutation neurale du gène AR.

Nous avons également analysé l'effet de l'exposition maternelle au BPA chez les femelles (Naulé *et al.*, 2014). Les résultats obtenus montrent que l'exposition au BPA à la dose DJA retarde l'ouverture vaginale et augmente, à l'âge adulte, les niveaux d'œstradiol et le nombre de neurones exprimant la kisséptine, un neuropeptide clé dans la régulation de la décharge ovulante de LH. L'analyse comportementale montre une augmentation significative du quotient de lordose chez les femelles naïves, sans changement de leur préférence olfactive. Ces données suggèrent que l'exposition maternelle au BPA potentialise, à la dose DJA, des réponses normalement induites par l'œstradiol postnatal/prépubère *via* la voie de signalisation ER α .

Conclusion

Ces travaux mettent en lumière la vulnérabilité de certaines régions cérébrales à l'exposition adulte au BPA. La majorité des effets du BPA que nous avons observés ont été induits par la dose de référence la plus faible, en accord avec d'autres données de la littérature. L'effet délétère que nous avons rapporté sur le comportement sexuel chez la souris et nos travaux suggérant que le BPA phénotypie la mutation conditionnelle de l'AR dans le système nerveux sont à rapprocher d'une étude montrant que l'exposition d'ouvriers chinois au BPA dans leur lieu de travail est associée à une altération de la motivation sexuelle et de l'érection (Li *et al.* 2010).

Par ailleurs, l'exposition au BPA induit des effets et implique des mécanismes différents selon le sexe de l'individu.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

L'ensemble des résultats obtenus met en lumière la vulnérabilité de certaines régions cérébrales à l'exposition adulte au BPA à faible dose et l'activité anti-androgénique potentielle du BPA chez le mâle. La prudence est bien sûr à observer quant à la transposition de nos résultats de la souris à l'Homme. Néanmoins, la voie de signalisation dépendante des androgènes semble être la voie prédominante chez l'Homme.

Nos publications pourraient participer à relancer le débat concernant l'utilisation du BPA chez l'adulte dans la Communauté européenne.

Projet PNR-EST 2009-79, réalisé entre février 2010 et mai 2013.

Exposition aux polluants de l'environnement des femmes enceintes et de leurs enfants *in utero* : premiers résultats obtenus dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance

Laurence GULDNER, Abdesattar SAOUDI, Clémentine DEREUMEUX, Marie PECHEUX, Agnès LEFRANC
Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice. Contact : a.lefranc@invs.sante.fr

Introduction

Dans le cadre du PNSE2, un programme national de biosurveillance a été mis en place et son pilotage opérationnel confié à l'InVS. Ce programme comprend notamment un volet périnatal visant à décrire l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants *in utero* à certains polluants présents dans l'environnement, au moyen du dosage de biomarqueurs d'exposition dans des prélèvements biologiques recueillis au moment de l'accouchement. Réalisée sur un sous-échantillon des couples mère-enfant inclus dans la cohorte Elfe, cette étude permet d'atteindre spécifiquement la population des femmes enceintes, les expositions *in utero* ou périnatales aux polluants environnementaux étant suspectées de jouer un rôle important dans la détermination de la santé ultérieure de l'enfant.

Matériels et méthodes

En 2011, la cohorte Elfe a été constituée, comptant au total 18 326 couples mère/enfants recrutés en maternité, dont près de 5 900 avec au moins un prélèvement biologique au moment de la naissance. Parmi elles, 4 146 mères ont été sélectionnées pour la mise en œuvre du volet périnatal du programme national de biosurveillance. Les échantillons biologiques (sang maternel et sang du cordon, cheveux et urine maternels) ont été acheminés vers des laboratoires de dosage des biomarqueurs à partir d'avril 2013. Après validation métrologique, pondération et redressement, les résultats obtenus permettent de produire un descriptif des niveaux d'imprégnation des mères ayant accouché en 2011 en France continentale. Les résultats disponibles à l'heure actuelle concernent le plomb, le mercure et le BPA.

Résultats

La moyenne géométrique des plombémies mesurées dans le sang du cordon chez 1968 mères était de 8,30 µg/L. Le 95^{ème} percentile (P95) de la distribution des niveaux de plomb dans le sang du cordon (valeur dépassée par les 5% de sujets présentant les niveaux les plus élevés) était de 24,3 µg/L. Les niveaux de plombémie observés ici étaient inférieurs à ceux mesurés dans les études antérieures réalisées en France et à l'étranger. Ces niveaux s'inscrivaient ainsi dans la tendance à la diminution temporelle des plombémies, constatée en France et en Europe depuis les années 1990, suite notamment à l'interdiction de l'essence plombée.

La moyenne géométrique des concentrations de mercure mesurées dans les cheveux chez 1 799 mères était égale à 0,4 µg/g. Le P95 de la distribution des niveaux de mercure était de 1,39 µg/g de cheveux. Les niveaux de mercure observés ici étaient du même ordre de grandeur, voire inférieurs, à ceux mesurés dans les précédentes études réalisées en France et en Europe chez des femmes enceintes ou en âge de procréer. Ils étaient supérieurs à ceux mesurés aux États-Unis, mais cet écart peut potentiellement s'expliquer par des habitudes différentes de consommation de produits de la mer, principaux contributeurs à l'exposition au mercure.

La moyenne géométrique des niveaux de BPA mesurés dans les urines chez 1 764 mères était de 0,69 µg/L. Le P95 de la distribution des niveaux de BPA était de 5,28 µg/L d'urine. Les niveaux de BPA observés ici étaient inférieurs à ceux mesurés dans les précédentes études réalisées en France et à l'étranger. La substitution progressive du BPA dans les matières plastiques et les résines en contact avec les denrées alimentaires constitue une explication potentielle de ces résultats.

Conclusion

Les premiers résultats du volet périnatal du programme français de biosurveillance montrent des expositions au plomb, au mercure et au BPA en diminution comparativement à celles observées dans des études antérieures en France et dans d'autres pays, notamment européens. De nouveaux résultats concernant l'exposition des femmes enceintes et de leur enfant *in utero* aux autres métaux, phtalates, pesticides, PCBs, dioxines, furanes et aux composés polybromés et perfluorés seront disponibles d'ici fin 2014.

Les résultats des analyses concernant la recherche des facteurs explicatifs de ces niveaux (déterminants de l'imprégnation) seront disponibles en 2015.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

Le dosage de biomarqueurs d'exposition permet de disposer d'une mesure intégrée (tous milieux, toutes voies) des expositions à certaines substances présentes dans l'environnement. La répétition dans le temps d'études de biosurveillance menées sur des échantillons représentatifs de la population générale ou ciblée (femmes enceintes, comme ici) permet ainsi de suivre les tendances temporelles des expositions de la population aux polluants présents dans l'environnement et ainsi notamment d'apprécier l'efficacité des politiques publiques visant à leur réduction.

Le programme national de biosurveillance comprend également un volet visant la population générale des 6-74 ans, l'étude Esteban, dont le recueil de données et d'échantillons biologiques est en cours depuis avril 2014.

Évaluation de l'exposition chronique aux pesticides (EvExPe) : performances et optimisation des dosages sur urine et sur cheveux

Brice APPENZELLER¹; Radu DUCA¹; Emilie HARDY²; Guillaume SALQUEBRE²; Rozenn LEGRAND²; Laurence GULDNER³; Cécile ZAROS⁴

¹CRP-Santé, Luxembourg; ²CHU Dupuytren, Limoges; ³InVS, Saint-Maurice; ⁴Ined, Paris

Contact : brice.appenzeller@crp-sante.lu

Introduction

Les études épidémiologiques permettant de mettre en évidence les relations entre les expositions aux pesticides et le développement des différents troubles de santé nécessitent l'utilisation de marqueurs d'exposition comme les dosages sur matrices biologiques. Parmi elles, les urines, classiquement utilisées, et les cheveux, considérés comme une matrice alternative d'avenir, sont les prélèvements biologiques les plus intéressants au vu des fenêtres de détection accessibles mais également en raison de leur prélèvement non invasif. Cependant, des recherches sont encore nécessaires pour une meilleure utilisation de ces matrices et une meilleure compréhension de leurs performances et de leur complémentarité comme outils d'évaluation de l'exposition.

Matériels et méthodes

La première phase du projet consistait à développer des méthodes de dosages multi-résidus de pesticides dans les deux matrices cheveux et urines.

L'influence du moment de prélèvement d'urine a été évaluée sur 30 volontaires chez qui toutes les fractions urinaires produites sur 24h ont été collectées et analysées. La comparaison des résultats obtenus lors de l'analyse respective des deux matrices biologiques a ensuite été réalisée auprès d'une population composée de 93 femmes enceintes ayant chacune fourni un échantillon d'urine et une mèche de cheveux.

Enfin, les relations reliant le niveau d'exposition à la concentration des biomarqueurs dans les matrices biologiques ont été étudiées à l'aide d'un modèle animal (rats) soumis à une exposition contrôlée, chronique, à un cocktail de pesticides.

Résultats

Le travail de développement analytique réalisé dans le cadre de ce projet, basé sur des techniques de spectrométrie de masse, a permis la mise en place de méthodes multi-résidus permettant la détection simultanée d'un nombre important de pesticides et de leurs métabolites dans les deux matrices étudiées : urines et cheveux.

L'étape d'expérimentation animale a permis de mettre en évidence une relation linéaire entre le niveau d'exposition des animaux aux pesticides et la concentration retrouvée dans les prélèvements de poils effectués à la fin de la période d'exposition. Ces résultats inédits, montrant la possibilité d'évaluer le niveau d'exposition des individus à partir de dosages réalisés sur des prélèvements de cheveux, viennent conforter l'intérêt pour cette matrice dans le cadre d'études de biomonitoring.

L'étude des cinétiques urinaires réalisées auprès des 30 volontaires a mis en évidence la forte variabilité à court terme de la concentration de la plupart des composés excrétés dans les urines, montrant ainsi la difficulté à déduire le niveau d'exposition des individus à partir d'un dosage urinaire unique. La comparaison des analyses réalisées sur les prélèvements d'urines et de cheveux réalisées auprès des femmes enceintes a montré que le nombre de composés (pesticides et métabolites) détecté dans les prélèvements de cheveux allait de 10 à 24, avec une valeur moyenne de 17, alors qu'il n'allait que de 1 à 13, pour une valeur moyenne de 9 dans les urines.

En plus de démontrer l'intérêt respectif des deux matrices biologiques étudiées, ces résultats mettent clairement en évidence la multi-exposition aux pesticides des sujets.

Conclusion

Les résultats obtenus dans le cadre du projet EvExPe mettent en lumière l'intérêt des différentes matrices biologiques non invasives pour l'évaluation de l'exposition humaine aux pesticides. Ces travaux soulignent notamment les possibilités offertes par l'analyse de cheveux qui, en plus de fournir des informations sur l'exposition chronique des individus, semble permettre de couvrir un spectre de contaminants nettement plus large que les analyses urinaires pourtant jusqu'ici privilégiées. Le caractère multiple de l'exposition humaine aux pesticides et également ici clairement mis en évidence au travers des deux sous-populations étudiées.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

Le projet EvExPe apporte un éclairage nouveau sur l'évaluation qualitative et quantitative de l'exposition humaine aux pesticides, qui demeure souvent un paramètre limitant dans le cadre de la recherche des sources d'exposition ou encore lors de l'étude des effets biologiques adverses liées à ces expositions. Les résultats mettent ainsi en évidence des limitations qui n'étaient pas ou insuffisamment identifiées jusqu'ici et montrent également l'intérêt des nouvelles approches, telles que l'utilisation de matrices alternatives ou l'approche multi-matrices, non utilisées jusqu'à présent pour l'évaluation et la gestion des risques sanitaires liés à l'exposition aux pesticides.

Projet PNR-EST 2010-2-38, réalisé entre avril 2011 et novembre 2013.

Effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens non persistants durant la vie intra-utérine sur la croissance du fœtus et de l'enfant

Claire PHILIPPAT¹, Jérémie BOTTON², Antonia M. CALAFAT³, Xiaoyun YE³, Marie-Aline CHARLES², Rémy SLAMA¹ et le groupe d'étude de la cohorte EDEN

¹Inserm et université Grenoble Alpes, Institut Albert Bonniot (U823), équipe d'épidémiologie environnementale, Grenoble ;
²Inserm et université Paris-Sud, CESP (Centre d'étude en santé des populations), U1018, équipe d'épidémiologie du diabète, obésité et des maladies rénales : approche vie entière, Villejuif ;
³Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA. Contact : remy.slama@ujf-grenoble.fr

Introduction

Les phénols sont une famille de substances chimiques très largement produites et présentes dans notre environnement, incluant le triclosan (pesticide organochloré présent dans savons et dentifrices), les parabènes (antibactériens présents dans les cosmétiques), le bisphénol A (prochainement interdit des contenants alimentaires en France). Les études expérimentales *in vitro* et chez l'animal ont montré que certains phtalates et phénols sont des perturbateurs endocriniens et peuvent interagir avec des récepteurs impliqués dans le contrôle de l'adipogenèse et du gain de poids, et en particulier les récepteurs des glucocorticoïdes, œstrogènes et des hormones thyroïdiennes.

Chez l'humain, les rares études sur cette question ont surtout concerné le poids de naissance, et ont très peu considéré la croissance pré- ou post-natale.

L'objectif était d'étudier chez l'humain les effets potentiels des expositions prénatales aux phénols sur la croissance pendant la vie fœtale et les premières années de vie chez le garçon.

Matériels et méthodes

Le projet s'est appuyé sur la cohorte mère-enfant EDEN, mise en place par l'Inserm. Parmi les 2002 femmes enceintes recrutées entre 2003 et 2006 dans les CHU de Nancy et Poitiers, 520 femmes ayant accouché d'un garçon pour lequel des données concernant sa croissance pré- et post-natale étaient disponibles ont été sélectionnées. Le choix d'étudier un seul sexe a été fait afin de maximiser la puissance statistique dans un contexte où des effets différaient selon le sexe étaient attendus. Un échantillon d'urine prélevé durant la grossesse a permis le dosage de biomarqueurs d'exposition à différents composés de la famille des phénols. Les relations entre chaque biomarqueur et la croissance ont été analysées par des modèles ajustés sur les facteurs de confusion potentiels.

Résultats

Parmi les 520 garçons inclus dans notre étude, les concentrations de triclosan étaient négativement associées à tous les paramètres de croissance mesurés au troisième examen échographique. À la naissance, ce phénol était également associé au périmètre crânien, mais pas avec le poids ou la taille des nouveau-nés. Les parabènes étaient associés positivement avec le poids à la naissance, mais pas avec les paramètres de croissance mesurés pendant la grossesse. Le méthyle-parabène était aussi positivement associé au poids et à la circonférence abdominale à 36 mois, ainsi qu'à la prise de poids entre 2 et 3 ans.

Conclusion

Notre étude est la première à examiner les effets de l'exposition précoce aux phénols et phtalates sur la croissance du début de la grossesse jusqu'à l'enfance. Les points forts de ce travail sont 1) le design de la cohorte EDEN, permettant l'évaluation de l'exposition au cours de l'une des fenêtres biologiquement pertinente (période fœtale), 2) l'utilisation de mesures répétées pour estimer la croissance au cours de la vie fœtale et les premières années de vie et 3) la taille de l'échantillon, supérieure à celle des études précédentes. Du point de vue de la gestion du risque liée aux contaminants chimiques de notre environnement, notre étude complète les données existantes sur l'imprégnation aux phénols et phtalates durant la grossesse en France et ses conséquences potentielles sur la croissance pendant la vie fœtale et les premières années de vie. Une des limitations de ce travail est l'utilisation d'un seul prélèvement urinaire pendant la grossesse pour estimer l'exposition à des composés dont les niveaux ont une forte variabilité temporelle dans l'organisme.

Retombées sur le plan de l'évaluation ou de la gestion des risques sanitaires

Cette étude fait partie des premières à concerner l'effet possible de l'exposition intra-utérine aux parabènes et au triclosan sur la santé du garçon. Si les effets des parabènes sur la croissance entre 2 et 3 ans sont confirmés, des conséquences en termes de risque accru d'obésité pourraient être attendues, dans la mesure où il a été montré que la prise de poids entre 2 et 3 ans est associée à une augmentation du risque d'obésité dans l'enfance et l'adolescence.

Projet PNR-EST 2010-126, réalisé entre octobre 2011 et février 2014.

Posters

Session 1 – Effets des polluants atmosphériques sur la santé

1- Exposition cumulée aux polluants de l'air intérieur susceptibles d'induire des affections respiratoires chroniques de l'enfant

A. DALLONGEVILLE, D. ZMIROU-NAVIER, B. LE BOT, P. LE CANN, C. CHEVRIER, N. COSTET, S. DEGUEN, I. ANNESI-MAESANO et O. BLANCHARD

2- Vieillesse et bronchopneumopathie chronique obstructive d'origine professionnelle. Sénescence biologique accélérée - Impact socioprofessionnel de la BPCO en fin de carrière professionnelle

L. MONNERAUD, P. BROCHARD, C. PARIS, B. CLIN, A. GISLARD, N. LEPAGE, JC. DALPHIN, P. FRIMAT, I. THAON, A. CHAOUAT, C. RAHERISON, H. NORMAND, A. MOUADIL, J. QUIEFFIN, P. HUBSCHER, A. SCHERPERREEL, B. MAITRE, S. BASTUJI-GARI, F. CANOUI-POITRINE, B. GHALEH, J. BOCZKOWSKI, B. HOUSSET, JC. PAIRON, P. ANDUJAR

3- Identification d'un indicateur du potentiel oxydant des particules atmosphériques

B. CROBBEDDU, M. AUTISSIER, J. SCIARE, I. BAUDRIMONT, A. BAEZA-SQUIBAN

4- PATER : pollution atmosphérique sur le territoire français : modélisation et effets sanitaires

A. LABORIE, E. RIVIERE, C. SCHILLINGER, J. BERNARD, G. PERRON, A. OCKLER, C. JACQUIER, F. DUGAY, C. SONGEUR, A. REBOURS, F. PENVEN, A. HULIN, J. VIRGA, D. PIGA, PY. ROBIC, V. CRASSIER, J. CORTINOVIS, M. BOBBIA, J. LEPEULE, R. SLAMA, L. MALHERBE, A. UNG, E. REAL

5- Impact des stratégies de post-traitements et des biocarburants sur la mutagénicité des émissions de moteurs diesel

V. ANDRE ; C. BARRAUD ; D. PRETERRE ; V. KERAVEC ; F. GOURIOU ; C. CORBIERE ; C. MONTEIL ; J-P. MORIN ; F. SICHEL

6- Rôle des fractions fines et ultrafines des aérosols atmosphériques particulaires dans leur toxicité pulmonaire : altérations génétiques et épigénétiques et influence du tabagisme

Y. LANDKOCZ, C. LEPERS, PJ. MARTIN, B. FOUGERE, F. ROY SAINT-GEORGES, A. VERDIN, F. CAZIER, V. ANDRE, F. LEDOUX, D. COURCOT, P. GOSSET, P. SHIRALI, F. SICHEL, S. BILLET

7- Rôle des fractions fines et ultrafines des aérosols atmosphériques particulaires dans leur toxicité pulmonaire : caractérisations physico-chimiques

F. LEDOUX, F. CAZIER, D. DEWAELE, P. GENEVREY, A. DELBENDE, S. BOUHSINA, S. BILLET, PJ. MARTIN, A. VERDIN, Y. LANDKOCZ, P. SHIRALI, D. COURCOT

8- QAIHOSP : premières campagnes d'ampleur pour l'analyse physicochimique et microbiologique de l'air en milieu hospitalier

E. BAURES, O. BLANCHARD, PY. DONNIO, A. FLORENTIN, JP. GANGNEUX, M. GUILLASO, P. HARTEMANN, P. LE CANN, F. MERCIER, C. PARIS, A. RIVIER, E. SURGET, O. THOMAS

9- Statut socio-économique et pollution atmosphérique en Europe occidentale : une méta-analyse incluant 20 villes (SESAP)

S. TEMAM, E. BURTE, B. GALOBARDES, N. KÜNZLI, JM. ANTO, J. BOUSQUET, D. JARVIS, N. LE MOUAL, N. PROBST-HENSCH, J. SUNYER, B. JACQUEMIN

Session 2 – Effets biologiques de l'exposition à des mélanges ou faibles doses de polluants chimiques des polluants atmosphériques sur la santé

10- Exposition alimentaire aux mélanges de pesticides à faibles doses : impact sur le métabolisme

L. GAMET-PAYRASTRE, C. DEMUR, B. METAIS, R. GAUTIER, M. TREMBLAY-FRANCO, F. BLAS, Y. ESTRADA, C. SOMMER, C. CANLET

11- Elaboration d'une matrice emploi-exposition aux pesticides applicable aux études épidémiologiques en population générale (PESTIPOP)

I. BALDI, C. CARLES, G. BOUVIER, P. LEBAILLY

12- Exposition aux insecticides et risque de tumeurs myéloïdes et lymphoïdes chez les agriculteurs en France, en Norvège et aux Etats-Unis

L. SCHINASI, BL. FREEMAN, P. LEBAILLY, KC. NORDBY, G. FERRO, M. BROUWER, I. BALDI, M. ALAVANJA, K. KJAERHEIM, A. MONNERAU, S. TUAL, H. KROMHOUT, J. SCHUZ, ME. LEON

13- Impact d'une exposition des cellules séminomateuses TCam-2 aux alkylphénols : rôle clé du récepteur ERalpha36

C. CHAMARD-JOVENIN, H. AJJ, S. PINEL, A. CHESNEL, H. DUMOND

14- Génotoxicité des hydrocarbures aromatiques polycycliques analysés individuellement ou en mélange : leçons à en tirer en matière de danger

M. AUDEBERT, C. TEBBY, L. KHOURY, V. GRILLOT, F. TOMASETIG, F. ZEMAN, A. PÉRY, JP. CRAVEDI

15- Femmes, travail et risques reprotoxiques : quelles perceptions ? Quelle prévention ?

E. LEGRAND, S. GRANAUX, F. FELIU, B. JACQUES, A. MEIDANI, A. MIAS

16- Expositions cumulées aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat : contamination de l'air des logements en perturbateurs endocriniens

C. MANDIN, F. MERCIER, JP. LUCAS, O. RAMALHO, E. GILLES, O. BLANCHARD, N. BONVALLOT, P. GLORENNEC, B. Le BOT

17- Cancers du testicule : étude des expositions professionnelles et environnementales en Rhône-Alpes

J BLAIN, R. BERANGER, E. FAURE, J.SCHUZ, V. CHASLES, B. FERVERS

18- ChemPSy : identification, classification et priorisation de nouveaux perturbateurs endocriniens par l'intégration massive de données toxicogénomiques

T. DARDE, E. BECKER, O. SALLOU, O. COLLIN, V. CARIOU, EM. QANNARI, B. JÉGOU, AD. ROLLAND, F. CHALMEL



Partenaires du PNR-EST

