

L'exposition des enfants

Comprendre où en est la recherche

Novembre 2021



anses

Editorial

Qu'est-ce qui fait qu'un individu développe, au cours de sa vie, des maladies chroniques ou bien reste en bonne santé ? Si des spécificités génétiques sont à l'origine d'une partie des évolutions observées, ces « fatalités » ne recouvrent pas l'ensemble des cas. Depuis quelques années, le développement des connaissances en épigénétique permet d'expliquer comment l'environnement peut modifier l'expression des gènes au cours des périodes les plus précoces du développement (développement intra-utérin, développement des toutes premières années de vie). Ainsi, un même œuf de tortue peut donner naissance à un mâle ou une femelle selon la température ; une larve d'abeille devenir reine ou ouvrière selon l'alimentation. De même, le style de vie des parents (habitudes alimentaires, comportements, statut socio-économique...) et les facteurs environnementaux exercent, lors de la conception et pendant la grossesse, une influence sur les principales régulations fonctionnelles des gènes (transcription, méthylation de l'ADN, modifications des histones...) de l'enfant en développement : influence qui pourra, éventuellement, être transmise d'une génération à l'autre. Ainsi, les informations révélées par l'épigénétique associées aux informations sur le style de vie et celles recueillies durant la croissance font apparaître des questionnements nouveaux.

En effet, les maladies chroniques, en particulier les maladies cardio-vasculaires, les maladies dégénératives, l'obésité, le diabète de type 2, les allergies et les cancers, connaissent de forts taux de croissance dans nos sociétés, qui ne peuvent pas être tous expliqués par l'accroissement de l'espérance de vie. De nombreuses données suggèrent qu'une part des maladies chroniques qui apparaissent à l'âge adulte résultent d'expositions de l'enfant, à la fois plus sensible, en plein développement et présentant des comportements spécifiques face aux risques. L'hypothèse selon laquelle ces maladies (dites anciennement « non transmissibles ») auraient, au moins partiellement, une origine précoce implique une évolution des modèles qui sous-tendent aujourd'hui la médecine préventive.

De nombreuses données suggèrent qu'une part des maladies chroniques qui apparaissent à l'âge adulte résultent d'expositions précoces de l'enfant.

L'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) constitue un concept incontournable qui ouvre une fenêtre nouvelle dans le domaine des sciences humaines et sociales. L'importance des deux périodes sensibles que sont l'enfance et l'adolescence dans le développement d'un individu questionne les politiques de santé publique mises en place aussi bien à l'échelle nationale qu'internationale et nécessite une réflexion pluridisciplinaire.

Dans ce nouveau numéro des Cahiers de la Recherche sont appréhendés non seulement les mécanismes épigénétiques mais aussi les facteurs de risque qui peuvent, au cours de fenêtres précoces de vulnérabilité (vie fœtale, petite enfance...) avoir des conséquences sur la santé ultérieure de chaque individu tels l'exposition à des produits chimiques, à une alimentation

déséquilibrée ou bien à un stress psychosocial, composantes que l'exposome cherche à capter dans une approche intégrative. Financer des projets de recherche sur l'exposition des enfants permet ainsi d'anticiper les questionnements et les enjeux sociétaux qui pourraient survenir dans un futur aussi peu éloigné qu'inéluctable.

Roger GENET

Directeur général, Anses

Cahiers de la Recherche L'EXPOSITION DES ENFANTS		# 18
10	28	1,85
Projets valorisés	Équipes de recherche impliquées	Millions d'euros alloués

Sommaire

Editorial.....	1
Les spécificités de l'exposition des enfants	5
La santé respiratoire des jeunes enfants dans les crèches	12
Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire	14
La croissance pulmonaire chez l'enfant	16
Autisme, la piste environnementale	19
5G, l'exposition réelle des enfants.....	21
Exposition <i>in utero</i> aux perturbateurs endocriniens et anomalies du comportement chez le jeune enfant .	24
Exposition prénatale aux phénols et neurodéveloppement de l'enfant	25
Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation française (infantile et adulte).....	27
Effets trans-générationnels des composés perfluorés	29
Un gaz pas si hilarant !.....	31
L'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants.....	34
Abréviations utilisées.....	37
Table des illustrations	39
Mentions légales.....	40
Archives ouvertes.....	41

Avertissement à l'attention des lecteurs

Les présentations des projets de recherche reflètent les points de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent ni les Ministères de tutelles ou l'Anses et les partenaires associés. Pour toute question, les contacts sont indiqués en tête de chaque article.

Retrouvez les *Cahiers de la Recherche* sur le site de l'Agence !

<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>

ajoutez à vos favoris en les ajoutant à la barre de favoris. [Importer mes favoris maintenant...](#)

L'Anses | Expertise et évaluation | Recherche et référence | Veille et vigilances | Europe et internationale | Recrutement | Mon compte | FR EN

Actualités | Nos thématiques | Index A - Z | **Avis, rapports, publications** | Évènements | Appels, consultations | Presse | Presse

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail
Connaitre, évaluer, protéger

Agence nationale de l'alimentation et du travail

Rechercher sur le site OK

Accueil > Les cahiers de la recherche

Les cahiers de la recherche

En matière de recherches financées dans le cadre du programme de Travail (PNR EST) dans ce domaine, elle a contribué à la thématique "Radiofréquences et santé" et des projets est lancé

Cette édition des *Cahiers de la recherche* est la première sur le thème "Radiofréquences et santé". Elle laisse apparaître les retombées du fort investissement des chercheurs dans ce domaine avec l'émergence de nouvelles idées et les premiers résultats soulignent également un autre point positif pour une agence de l'Anses : l'émergence d'une communauté de recherche avec des acteurs confirmés mais aussi, chaque année, de nouveaux entrants qui apportent de techniques et des idées nouvelles.

► Consulter notre dernier numéro : [Cahier de la recherche n°9 : "Radiofréquences et santé" \(pdf\)](#)

Anciens numéros :
[Cahier de la recherche n°8 : "Regards sur 10 ans de recherche. Le PNR-EST, de 2006 à 2015" \(pdf\)](#)

- Avis, rapports sur saisine
- Avis REACH et CLP
- Registre des décisions d'AMM
- Registre des produits biocides
- Registre des avis macroorganismes
- Informations pétitionnaires PPP
- Informations pétitionnaires MFSC
- Fiches de dangers biologiques
- Fiches d'aide à la rédaction des GBPH
- Fiches de maladies animales
- Fiches sur les maladies végétales
- Bibliothèque des documents médicament vétérinaire
- Plaquettes de l'Anses
- Plaquettes de conseils pratiques
- Magazines et périodiques
- Avis du comité de déontologie
- Lettre d'information
- Des
- des dans le
- ent-Santé-
- Bulletin de veille scientifique
- Le bulletin des vigilances de l'Anses (Vigil'Anses)
- Bulletin épidémiologique
- Euroreference
- Les cahiers de la recherche

<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>

Les spécificités de l'exposition des enfants

La dégradation de certains milieux de l'environnement et l'appauvrissement des écosystèmes (urbanisation, déforestation, pollution de l'air, déchets marins), le dérèglement climatique et les catastrophes naturelles (incendies, inondations), les conflits et les inégalités sociales, l'exposition des jeunes au marketing commercial pèsent sur la santé des enfants et des adolescents partout dans le monde.

Après d'importantes améliorations en matière de santé infantile au cours des trente dernières années, un rapport publié sous l'égide de l'OMS, l'UNICEF et *The Lancet en 2020* appelle à repenser radicalement la santé des enfants¹ pour prévenir une stagnation ou un recul dans ce domaine.

Quel avenir pour les enfants dans le monde ?

« L'avenir de chaque enfant ou adolescent dans le monde est compromis par la menace imminente que représentent la dégradation écologique, les changements climatiques et les pratiques commerciales abusives qui poussent les enfants à la consommation d'aliments lourdement transformés issus de la restauration rapide, de boissons sucrées, d'alcool et de tabac. »

OMS, UNICEF & The Lancet, 2020

Les maladies infantiles liées à l'environnement

Même si les maladies infantiles traditionnelles (ex. variole, poliomyélite, rougeole) sont sous contrôle dans les pays occidentaux, « aucun pays ne protège de manière appropriée la santé des enfants, leur environnement et leur avenir » selon la commission OMS-UNICEF-*The Lancet*. Hélène Clark² estime même que « les progrès stagnent et devraient s'inverser »³. En effet, un certain nombre de maladies chroniques (par exemple, l'asthme et les maladies respiratoires) et certains problèmes de développement sont devenus les causes principales d'une nouvelle morbidité infantile.

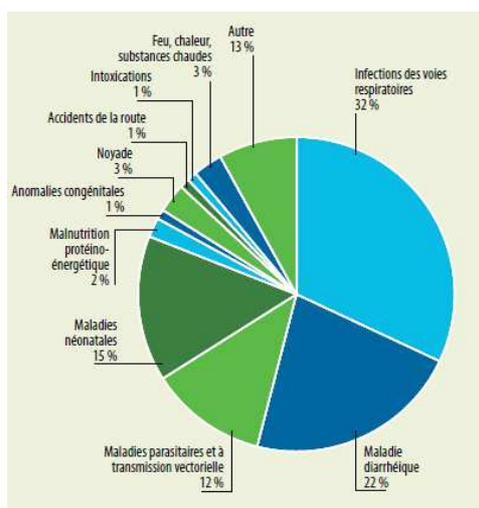


Illustration 1 : Principales maladies contribuant à la charge de morbidité imputable à l'environnement chez les enfants de moins de cinq ans, 2012 (Source : OMS)

¹ Lancet 2020; 395: 605–58 Published Online February 18, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32540-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32540-1)

² Co-présidente de la Commission (ex-Premier Ministre de Nouvelle-Zélande).

³ OMS-UNICEF-*The Lancet*, *Communiqué de presse*, 19 février 2020.

Les facteurs environnementaux semblent jouer un rôle important dans cette évolution. Aujourd’hui, les enfants habitent un monde complètement différent de celui de leurs grands-parents⁴. Depuis la seconde Guerre Mondiale, leur environnement inclut de nouvelles menaces comme l’exposition à de nouveaux facteurs de risques potentiels (produits chimiques, champs électromagnétiques). Selon un rapport de l’OMS⁵, 570.000 enfants de moins de cinq ans meurent chaque année de maladies respiratoires imputables à la pollution intérieure et extérieure⁶.

En France métropolitaine, le dispositif de surveillance épidémiologique estimait la prévalence de l’asthme en 2006 à 6,7 % tous âges confondus (contre 5,8 % en 1998). Ces dernières années, elle a augmenté chez les enfants de moins de quinze ans et se situe aux environs de 10 % selon le niveau scolaire⁷ avec une très nette augmentation des hospitalisations depuis 2004. Outre la pollution atmosphérique, des produits chimiques que nous utilisons au quotidien viennent menacer la santé des enfants, parfois de manière inattendue comme l’utilisation de produits de nettoyage et de désinfection dans les crèches⁸. D’autres substances plus anciennes s’avèrent très persistantes dans l’environnement⁹. Parmi ces substances, certaines peuvent perturber le système endocrinien¹⁰, altérer la fonction pulmonaire¹¹, freiner le développement cognitif¹² et provoquer des troubles métaboliques, des cancers et des maladies cardiovasculaires. Ces « menaces invisibles » sont par essence plus difficiles à évaluer pour leur contribution à la charge de morbidité, et de ce fait probablement sous-identifiées.

Les 1000 premiers jours

« Entre le début de la grossesse où le fœtus commence à interagir avec son environnement et celui où l’enfant prononce ses premières phrases, une partie considérable de son développement est en jeu. Cette période, comprise entre le 4^e mois de grossesse et les deux ans de l’enfant, ce sont les 1000 premiers jours. Elle se caractérise par un rythme de croissance sans équivalent à l’échelle d’une vie : le bébé grandit de deux centimètres par mois, la taille de son cerveau est multipliée par cinq et les connexions neuronales s’y établissent à la fréquence de 200.000 par minute. »

Ministère des Solidarités et de la Santé

Une population vulnérable

En France, les enfants et les adolescents¹³ représentent 25 % de la population. Même si la majorité d’entre eux est en bonne santé, certains enfants restent touchés par des affections et des troubles psychiques ou somatiques susceptibles d’altérer plus ou moins leur santé à court, moyen ou long

⁴ Où la morbidité et la mortalité pédiatriques étaient encore élevées (ex. maladies infectieuses, pathologies malformatives).

⁵ OMS, *Ne polluez pas mon avenir*, rapport de situation, 2017.

⁶ Les infections aiguës des voies respiratoires sont ainsi la deuxième cause des décès chez ces jeunes enfants dans le monde : 15,5%.

⁷ Trois niveaux scolaires sont régulièrement pris en compte (grande section maternelle, CM2 et troisième) dans l’enquête nationale de santé en milieu scolaire effectuée tous les deux ans. En savoir plus : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme/donnees/>

⁸ Valérie Siroux, *La santé respiratoire des jeunes enfants dans les crèches*, pp. 12-14.

⁹ Même s’ils sont aujourd’hui, en grande majorité, interdits.

¹⁰ Valérie Siroux, *Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire*, pp. 14-16.

¹¹ Laurent Boyer, *La croissance pulmonaire chez l’enfant*, pp. 16-18.

¹² Amaria Baghdadli, *Autisme, la piste environnementale*, pp. 19-21.

¹³ De la naissance à dix-huit ans.

terme. Les enfants sont considérés comme une population sensible pour plusieurs (différentes) raisons :

- Ils consomment plus de nourriture, boivent plus d'eau et ont des fréquences de respirations plus élevées que les adultes en proportion de leur taille et de leur poids, ce qui conduit à des apports relatifs¹⁴ plus élevés pour les expositions aux facteurs de risques associés ;
- Ils sont exposés à ces facteurs environnementaux alors que certains organes/fonctions biologiques sont encore en évolution (développement ou croissance) ;
- Enfin, certains de leurs comportements accroissent leur niveaux d'exposition lorsque les nourrissons, par exemple, marchent à quatre pattes, jouent à même le sol et mettent les jouets (ou divers objets) à la bouche.

De plus, les effets ne sont pas toujours visibles et le développement peut en outre être perturbé, notamment durant certaines périodes sensibles (périodes pré- et post-natale, période pubertaire). C'est pourquoi la protection de leur santé nécessite une approche spécifique. Ainsi, pour les pédiatres, les psychologues de l'enfant et les pédagogues, « l'enfant n'est pas un petit homme mais le petit de l'homme »¹⁵.

Le mode de vie des enfants et des adolescents

Au-delà des surexpositions bien connues associées au comportement des jeunes enfants (cf. ci-dessus), une autre source d'exposition spécifique connaît une évolution rapide : l'usage des écrans (télévision, ordinateur, console de jeux, tablette ou smartphone) par les enfants et les adolescents a augmenté au cours de ces dernières années, y compris pour les jeunes enfants de moins de trois ans. Il en ressort, selon Manon Collet¹⁶, que les petits exposés aux écrans le matin ont trois fois plus de risques d'avoir des difficultés de développement, dont des troubles primaires du langage. Or, « des études, américaines notamment, avaient déjà montré l'impact des écrans sur les difficultés attentionnelles » et la baisse d'interaction émotionnelle avec leur entourage.



Illustration 2 : LED, les recommandations pour le public (Source : Anses)

¹⁴ Rapportés à la taille ou au poids ou au paramètre pertinent pour l'étude du risque.

¹⁵ Théorie de l'enfant dérivée des principes de Jean-Jacques Rousseau.

¹⁶ Médecin généraliste à Rennes et auteur d'une étude multicentrique menée en Bretagne : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/1/2020_1_1.html

S’agissant des écrans dont la technologie a largement recours désormais aux LED, l’expertise de l’Anses¹⁷ a mis en évidence des liens avérés entre l’exposition à la lumière bleue à certaines heures de la journée et la perturbation du cycle circadien. Enfin, comme l’a montré un avis de l’Anses¹⁸, un usage très intensif des écrans renforce la sédentarité et entrave la possibilité d’atteindre les seuils qu’il serait nécessaire d’atteindre en termes d’activité physique pour un développement en bonne santé et l’acquisition des bonnes pratiques dans ce domaine.



Illustration 3 : Effets sanitaires potentiels des technologies audiovisuelles en 3D stéréoscopique (Anses, Édition scientifique, juil. 2014)



Illustration 4 : Expositions aux technologies de réalité virtuelle et/ou augmentée (Anses, Édition scientifique, juin 2021)

De plus, le développement rapide de nouvelles techniques audiovisuelles en trois dimensions stéréoscopiques (appelées « 3D ») pose la question de l’impact sur la vision¹⁹. Nintendo a d’ailleurs accompagné la mise sur le marché de la console « Nintendo 3DS » d’un message de prévention affiché notamment sur l’emballage externe du produit.



Illustration 5 : Message d’avertissement Nintendo 3DS

En ce qui concerne l’exposition des enfants aux radiofréquences émises par certains appareils, l’expertise collective coordonnée par l’Anses²⁰ avait pointé une association entre un usage intensif et inadéquat du téléphone mobile par des jeunes et une santé mentale affectée, sans établir de lien de

¹⁷ Avis et rapport d’expertise collective, *Effets sur la santé humaine et sur l’environnement (faune et flore) des diodes électroluminescentes (LED)*, Anses, Édition scientifique, avril 2019

¹⁸ Avis de l’Anses relatif aux valeurs limites d’exposition à la lumière bleue pour la population générale, juillet 2020.

¹⁹ Avis et rapport d’expertise collective, *Expositions aux technologies de réalité virtuelle et/ou augmentée*, Anses, Édition scientifique, juin 2021.

²⁰ Avis et rapport d’expertise collective, *Exposition aux radiofréquences et santé des enfants*, Anses, Édition scientifique, juin 2016.

causalité. C'est pourquoi l'Agence a recommandé que des recherches scientifiques se poursuivent en ce domaine autour de :

- L'usage des téléphones mobiles, en raison notamment de phénomènes addictifs, de troubles des rythmes circadiens et de l'impact sanitaire et psychosocial (apprentissage scolaire, relations sociales et familiales...) :
- Le développement des technologies radiofréquences avec l'utilisation de la 5G²¹, l'apparition de nouvelles fonctionnalités, l'essor des normes Bluetooth, du Wi-Fi, du WiMax, etc.

La multiplication des sources d'émission s'accompagne de questions nombreuses en termes d'utilisation, de métrologie, d'effets biologiques et cliniques, d'épidémiologie, de réglementation, d'inégalités sociales ainsi que d'inquiétudes diverses.

Des périodes cruciales du développement

Une des périodes cruciales pour le développement de l'enfant comprend les périodes prénatale²² et postnatale²³. Elle est cruciale parce que l'épigénome²⁴ y est particulièrement réceptif aux effets de l'environnement et parce que l'enfant construit son « capital santé » qui lui permettra de répondre ultérieurement aux aléas de la vie. Le défi pour la recherche est de comprendre comment les facteurs environnementaux peuvent conférer une susceptibilité ou une résistance accrue vis-à-vis du développement de certaines maladies et quels sont les mécanismes biologiques impliqués. Détecter des soucis de santé, dépister le plus tôt possible un handicap, connaître les comportements favorables à la santé produit un impact positif sur l'ensemble de la vie future.

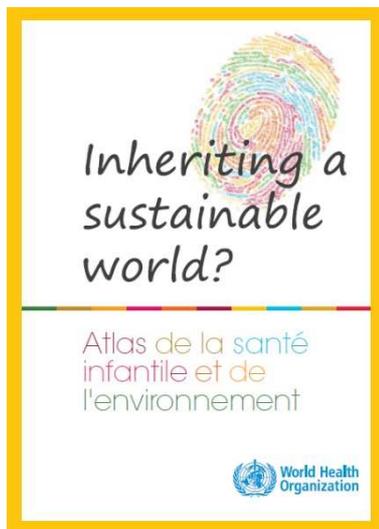


Illustration 6 : Atlas de la santé infantile et de l'environnement (OMS, mars 2018)



Illustration 7 : Les 1000 premiers jours (Ministère des Solidarités et de la Santé, sept. 2020)

Autour de la thématique des perturbateurs endocriniens, la question des effets de l'exposition des enfants durant ces périodes critiques du développement a pris un relief tout particulier dans la recherche scientifique et les débats de société. Ainsi, lorsqu'il s'agit de risques environnementaux, les enfants font partie des cibles humaines les plus sensibles depuis la période de développement fœto-

²¹ Maxim Zhadobov et Giulia Sacco, 5G, *L'exposition réelle des enfants*, pp. 21-23.

²² De la fécondation à la naissance.

²³ Six à huit semaines après l'accouchement.

²⁴ À la différence du patrimoine génétique, l'épigénome est variable ; c'est l'ensemble des modifications de l'expression des gènes.

embryonnaire²⁵. En effet, souligne Lydia Nikasinovic, « comparées aux cellules matures, les cellules fœtales sont particulièrement sensibles aux polluants en raison de la rapidité de leur réplication et de leur différenciation ainsi que de leur hypersensibilité aux signaux environnants »²⁶. De plus, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent que les conditions de développement durant cette période pourraient avoir des impacts sur la santé de l'individu à l'âge adulte²⁷, voire sur sa descendance²⁸.

Les origines développementales des maladies (DOHaD)

Selon l'Atlas de la santé infantile et de l'environnement²⁹, « le risque de développer une maladie en raison d'expositions pendant la petite enfance peut être amplifié par des expositions à des facteurs environnementaux à un âge plus avancé ; les effets sont souvent le résultat d'expositions combinées »³⁰. Comment expliquer qu'un individu développe, au cours de sa vie, des maladies chroniques (MC)³¹ et d'autres pas ?

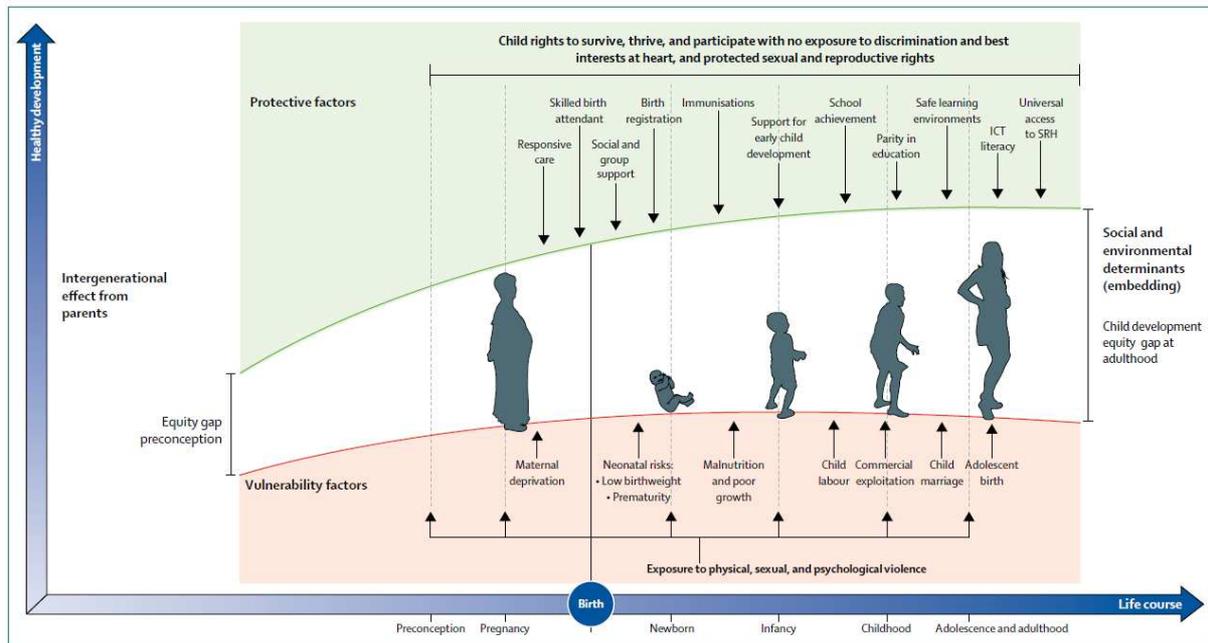


Illustration 8 : Les facteurs de protection et de risque pour le bien-être des enfants tout au long de la vie (Source : OMS/UNICEF/The Lancet)

²⁵ Nicolas Glaichenhaus, *Exposition in utero aux perturbateurs endocriniens et anomalies du comportement chez le jeune enfant*, pp. 24-25.

Claire Philippat, *Exposition prénatale aux phénols et neurodéveloppement de l'enfant*, pp. 25-26

²⁶ Nikasinovic L, « Exposition prénatale à la pollution atmosphérique extérieure et grossesse », *Revue de Médecine Périnatale*, 2017/3 (Vol. 9), p. 134-145. DOI : DOI 10.1007/s12611-017-0417-9. URL : <https://www.cairn.info/revue-de-medecine-perinatale-2017-3-page-134.htm>

²⁷ Hélène Moche, *Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation française infantile et adulte*, pp. 27-29.

²⁸ Francesca Romana Mancini, *Effets trans-générationnels des composés perfluorés*, pp. 29-31.

²⁹ Un monde durable en héritage ? Atlas de la santé infantile et de l'environnement [Inheriting a sustainable world? Atlas on children's health and environment]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018, p. 14

³⁰ Luc Multigner, *L'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants*, pp. 34-36.

³¹ Anciennement appelées « maladies non transmissibles » (MNT).

Selon le concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), certaines marques épigénétiques³² gardent en mémoire les effets de l'environnement précoce (ex. alimentation hypercalorique, nutrition maternelle, style de vie, pollution de l'environnement) sur un individu tout au long de sa vie, ce que la science cherche maintenant à intégrer sous le concept d'exposome. D'où la susceptibilité (ou résistance) à développer certaines maladies chroniques, notamment les allergies, les maladies cardio-vasculaires, le diabète de type 2 et l'obésité. Faire la part des différents *stimuli* (stresseurs) environnementaux susceptibles de modifier la santé (sur le long terme) et des « fenêtres de vulnérabilité » des enfants reste un enjeu majeur qui implique des évolutions des politiques publiques de prévention.

Si divers travaux ont été engagés en vue d'une meilleure connaissance de l'influence des expositions environnementales, c'est pour mieux protéger la santé infantile et favoriser des actions spécifiques de prévention afin de freiner l'incidence croissante des maladies chroniques.

³² Étude des mécanismes qui modifient, de manière irréversible ou non, l'expression des gènes.

La santé respiratoire des jeunes enfants dans les crèches

Impact de l'exposition à la pollution chimique de l'air dans les crèches sur la méthylation de l'ADN chez de jeunes enfants

Valérie SIROUX, Inserm U1209, Univ. Grenoble Alpes, CNRS UMR 5309, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble

Équipes partenaires : **Orianne Dumas**, Inserm U1018, CESP, Villejuif – **Jorg Tost**, Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Laboratoire Épигénétique et Environnement, Evry – **Corinne Mandin**, CSTB, Département Énergie, Santé, Environnement, Division Santé, Marne-la-Vallée – **Étienne Sevin**, ÉPICONCEPT, Paris

Projet de recherche (en cours depuis 2020 – Durée : 3 ans) – Financement : 246.276 € – Contact : valerie.siroux@univ-grenoble-alpes.fr

Mots-clés : exposition, enfant, produits chimiques, nettoyage, désinfection, crèche, composé organique volatil, air intérieur, inhalation, biomarqueur, appareil respiratoire, ADN, méthylation, épidémiologie

L'exposition aux produits de nettoyage et de désinfection (PND) est un facteur de risque émergent dans plusieurs pathologies, notamment respiratoires. C'est dans le contexte des expositions professionnelles que cet effet délétère a tout d'abord été démontré, même si l'exposition aux PND se retrouve aussi à domicile³³ et pourrait ainsi représenter un important problème de santé publique.

Par mesure d'hygiène, les activités de nettoyage et de désinfection sont fréquentes dans les crèches et sont souvent réalisées en

présence des enfants qui pourraient donc être particulièrement exposés³⁴.

Les premières années de la vie

La prévalence des symptômes respiratoires chez le nourrisson et le petit enfant est élevée. De fait, 30% des enfants en population générale présentent au moins un épisode de sifflement avant l'âge de trois ans. La survenue de sifflements transitoires dans les premières années de la vie est associée à une atteinte précoce de la fonction respiratoire, qui tend à se maintenir tout au long de la vie avec des répercussions en termes de mortalité et de comorbidité.



Illustration 9 : Les jeunes enfants dans les crèches
(Crédits photographiques : Getty Images)

Ainsi, le concept DOHaD³⁵ stipule que les expositions environnementales subies pendant la vie fœtale et les premières années de la vie peuvent avoir des conséquences sur la santé ultérieure. Par conséquent, il est important de cibler les facteurs de risque, durant cette phase de développement, pour prévenir efficacement les maladies pulmonaires chroniques obstructives.

³³ Nicole Le Moual. Étude de l'asthme chez les personnels hospitaliers et de ménage : Rôle des expositions professionnelles ou domestiques aux produits de nettoyage et de désinfection dans l'asthme. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2014, La santé au travail, pp.29-31. (anses-01725785)

³⁴ Nicole Le Moual. L'exposition aux produits de nettoyage : un risque pour la santé respiratoire des nourrissons et des enfants ? : Impact des expositions environnementales aux produits de NETtoyage et de désinfection sur la santé RESPIratoire des nourrissons et très jeunes enfants en Crèches. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2019, Air et Santé, pp.22-23. (anses-02883320)

³⁵ De l'anglais "Developmental Origins of Health and Disease" (les origines développementales de la santé).

Les mécanismes épigénétiques

En complément de la génétique qui étudie les gènes (la séquence de l'ADN), l'épigénétique étudie les mécanismes qui surviennent « au-dessus »³⁶ du génome et qui modifient l'expression des gènes, sans qu'il y ait modification de la séquence d'ADN. Il s'agit de mécanismes réversibles et transmissibles, qui constituent aujourd'hui un domaine de recherche émergent. Il a été montré, par exemple, que des modifications épigénétiques jouent un rôle important dans la survenue des cancers et certaines maladies du système immunitaire. De plus, il existe un nombre croissant d'éléments scientifiques qui étayent le rôle de mécanismes épigénétiques dans les maladies respiratoires.

Si des signatures épigénétiques associées à l'exposition au tabagisme ont été identifiées, peu d'études ont ciblé d'autres substances chimiques et il n'existe, à notre connaissance, aucune étude sur l'impact de l'exposition aux PND sur ces mécanismes épigénétiques. Parmi ceux-ci, la méthylation de l'ADN, qui intervient dans la régulation de nombreux processus cellulaires, est à ce jour le plus étudié, en particulier en épidémiologie.

Le projet de recherche : Chimair-Methyl

Notre projet de recherche repose sur l'hypothèse que l'exposition par inhalation aux PND est associée à des modifications épigénétiques, qui impactent la santé respiratoire des jeunes enfants. Les objectifs spécifiques sont :

1. D'identifier des altérations de la méthylation de l'ADN associées à cette exposition (biomarqueurs d'effet) *via* une approche « Epigenome Wide Association Study » (EWAS) ;
2. D'étudier l'association entre la méthylation et les voies biologiques identifiées à l'étape 1 avec la santé

respiratoire des enfants, afin de caractériser les mécanismes d'action.

Méthodologie

Le projet s'appuie sur la cohorte CRESPI dont l'objectif général est d'étudier l'impact des expositions environnementales en crèches sur la santé respiratoire des enfants jusqu'à trois ans³⁷. Pour la première fois, une approche permettant de combiner des mesures de la qualité de l'air intérieur et l'utilisation d'une application smartphone associée à une base de données sur la composition des produits sera mise en œuvre. Le protocole prévoit de :

- Mesurer la qualité de l'environnement intérieur : aldéhydes³⁸, composés organiques volatils³⁹ (COV), éthers de glycol⁴⁰, composés aromatiques⁴¹, halogénés, alcools⁴² ainsi que l'ammoniac *via* des prélèvements d'air intérieur et composés semi-volatils⁴³ (COSV), alkylphénols⁴⁴ *via* des prélèvements de poussières au sol par un aspirateur adapté ;
- Évaluer de manière répétée la santé respiratoire des enfants (questionnaire standardisé, collecte des informations des carnets de santé...) ;
- Mesurer la méthylation de l'ADN dans les cellules buccales⁴⁵ par la puce Illumina⁴⁶ de dernière génération ;
- Faire des analyses statistiques d'association par des *approches agnostiques* (EWAS) suivies d'études d'enrichissement (pour déterminer si les sites CpG identifiés sont surreprésentés

³⁷ Site : <https://crespi.vif.inserm.fr/>

³⁸ Formaldéhyde, acétaldéhyde, hexaldéhyde et acroléine.

³⁹ Terpènes (limonène et α -pinène).

⁴⁰ PGME, PGMEA, EGBE.

⁴¹ Benzène, toluène, etc.

⁴² Éthanol, isopropanol, etc.

⁴³ Triclosan, muscs de synthèse (galaxolide, tonalide).

⁴⁴ 4-tertbutylphénol, 4-tert-octylphénol et 4-nonylphénol.

⁴⁵ Recueil non invasif avec une cytobrosse.

⁴⁶ Permet de couvrir 850.000 sites CpGs pour 350 échantillons.

³⁶ Du grec *epí*, sur.

dans des régions génomiques spécifiques ou dans des voies biologiques spécifiques) et par des *approches candidates* basées sur des hypothèses biologiques *a priori* en sélectionnant des gènes ou des voies biologiques candidats. Parmi les multiples expositions aux PND mesurées dans la cohorte, nous ciblerons dans ces analyses les expositions associées avec la santé respiratoire, et en particulier avec la présence de sifflements sévères ou récurrents.

Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire

Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire : effet cocktail et rôle de mécanismes épigénétiques

Valérie SIROUX, Inserm U1209, Univ. Grenoble Alpes, CNRS UMR 5309, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble

Équipes partenaires : **Sam Bayat**, CHU Grenoble Alpes, Grenoble - **Cathrine Thomsen**, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norvège

Projet de recherche en cours depuis 2018 (durée : 36 mois) – Financement : 189.914 € – Contact : valerie.siroux@univ-grenoble-alpes.fr

Mots-clés : appareil respiratoire, enfant, phénol, phtalate, composés chimiques, système endocrinien, synergie, placenta, gène, perturbateur endocrinien, dose faible, épigénétique, exposition prénatale, biomarqueur, prélèvement urinaire, analyse statistique, cohorte, mécanisme d'action, méthylation, ADN

Les phénols, les phtalates et les composés perfluorés font partie des substances chimiques les plus produites dans le monde. Outre leur possible rôle sur le système endocrinien, certains de ces composés sont soupçonnés de favoriser l'apparition de symptômes respiratoires chez l'enfant *via* des effets immunomodulateurs⁴⁷ et inflammatoires (notamment, après une exposition prénatale). Toutefois, les études associant les effets potentiels de ces substances (isolées ou en synergie) à la santé respiratoire des jeunes enfants sont peu nombreuses et limitées. Basées uniquement sur des questionnaires, elles ne permettent pas d'intégrer des mesures objectives de la fonction pulmonaire. Aussi, reposant sur des biomarqueurs d'exposition mesurés sur un seul échantillon urinaire, ces études sont limitées dans la mesure de l'exposition car il existe de

⁴⁷ Qui empêchent la réponse du système immunitaire.

fortes variabilités temporelles de ces biomarqueurs au sein d'un même individu⁴⁸.

L'impact sur la santé respiratoire

Le développement pulmonaire d'un enfant est déterminant non seulement pour sa santé respiratoire, mais aussi pour sa santé (au sens large) tout au long de sa vie. En effet, une insuffisance respiratoire observée à la naissance fait courir un risque accru de troubles et maladies respiratoires pendant l'enfance, et même au-delà, jusqu'à l'âge adulte. Ainsi, il a été démontré qu'une proportion importante des personnes adultes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avaient déjà de capacités pulmonaires réduites durant leur jeunesse. En outre, une étude récente a suggéré que ces capacités réduites associées à la mortalité cardio-pulmonaire résulteraient en partie d'anomalies de croissance utérine et/ou infantile.

Ces observations renforcent le concept des origines développementales des maladies (DOHaD) selon lequel la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte aurait, en partie, des origines précoces : liées, par exemple, à diverses expositions lors de la vie fœtale.

Comment l'environnement influence nos gènes ?

Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes (la séquence de l'ADN), l'épigénétique se focalise sur les mécanismes qui modifient, de manière réversible ou non, l'expression des gènes. Induites notamment par l'environnement (ex. exposition à des polluants chimiques) ou les modes de vie (ex. alimentation, stress, tabac), ces modifications peuvent laisser des traces ou des marques

biochimiques dans l'activité des gènes, sans modifier la séquence de l'ADN.

Aujourd'hui, il est désormais admis que des modifications épigénétiques peuvent contribuer à l'apparition ou au développement de maladies chroniques. Parmi celles-ci, la méthylation⁴⁹ de l'ADN est la plus étudiée.

Le projet de recherche : PENDORE

L'objectif principal du projet de recherche PENDORE est de caractériser l'impact d'une exposition précoce à certains polluants environnementaux sur la santé de l'enfant au cours des premières années de la vie. Tandis que la caractérisation d'éventuelles synergies entre substances chimiques est encore balbutiante en épidémiologie, les études associant l'exposition prénatale à trois familles de substances (phénols, phtalates et composés perfluorés) à la santé respiratoire de l'enfant nécessitent d'être conduites dans des cohortes, permettant à la fois :

- D'obtenir des mesures objectives de la santé respiratoire au cours des premières années de la vie ;
- De recueillir des données précises sur l'exposition à ces différentes familles de substances (phénols, phtalates et composés perfluorés) lors de la période développementale ;
- De tester de nouvelles hypothèses sur les mécanismes d'action de ces composés chimiques, dont la méthylation de l'ADN dans le tissu placentaire.

Méthodologie

Le projet s'appuie sur le suivi de 400 enfants participant à la cohorte SEPAGES⁵⁰. L'évaluation de la santé respiratoire à trois ans sera basée sur un questionnaire respiratoire

⁴⁸ Lors d'une étude de simulation, nous avons montré que, lorsqu'un petit nombre d'échantillons d'urine était utilisé pour évaluer l'exposition pendant la grossesse, l'estimation de l'effet pouvait être biaisée de 40% à 80%, selon les substances considérées.

⁴⁹ Ajout d'un groupement méthyle (CH₃) qui peut se positionner à différents endroits sur la séquence d'ADN elle-même, la rendant lisible ou illisible.

⁵⁰ 471 femmes enceintes recrutées en 2014-2017 et suivies jusqu'à la naissance de l'enfant, suivi de l'enfant sur trois ans.

standardisé et validé, une mesure non invasive et objective de la fonction ventilatoire⁵¹ et des tests cutanés des principaux aéro-allergènes de l'environnement intérieur et extérieur.

Concernant les expositions prénatales, 45 composés des familles de phénols, phtalates et composés perfluorés ont été mesurés sur les échantillons d'urine maternelle. Un aspect novateur de ce projet réside dans le fait que les échantillons urinaires ont été collectés de manière répétée⁵² pendant une semaine à deux trimestres de grossesse, et que les dosages ont été réalisés sur les « pool » urinaires (c'est-à-dire en mixant pour chaque femme l'ensemble des urines collectées)

Enfin, la méthylation de l'ADN sera mesurée à partir du tissu placentaire par la puce *Illumina* de dernière génération⁵³ (850 000 sites CpG) pour tous les nouveau-nés.

Face au large nombre de substances étudiées, différentes méthodes d'analyse statistiques seront utilisées par exemple : approche agnostique ExWAS (« *Exposome Wide Association Study* ») qui consiste à étudier indépendamment l'association de chacun des composés chimiques, méthode de sélection de variables DSA (« *Deletion Substitution Addition* »), méthode de classification (ex. « *Bayesian Profile Regression* ») pour estimer non seulement l'impact de chaque composé chimique isolé, mais aussi les « effets de mélange ».

⁵¹ En utilisant la technique des oscillations forcées : mesures de résistance et de réactance bronchique.

⁵² Trois échantillons par jour (matin, midi et soir) pendant 2 à 3 semaines au cours de la grossesse.

⁵³ 850.000 sites CpG.

La croissance pulmonaire chez l'enfant

Pollution de l'air et capacités de régénération pulmonaire

Laurent BOYER, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Service Physiologie Explorations fonctionnelles, Créteil

Équipe partenaire : **Patrice Coll**, Université Paris 7, Faculté des Sciences et Technologie, LISA, UMR CNRS 7583, Créteil

Projet de recherche (en cours depuis 2019 – durée : 32 mois) – Financement : 200 K€ – Contact : laurent.boyer@aphp.fr

Mots-clés : pollution air, pollution atmosphérique, particule fine, aérosol, trafic, combustion, milieu urbain, appareil respiratoire, alvéole pulmonaire, régénération, croissance, poumon, enfant, adulte, pathologie de l'appareil respiratoire, emphysème, bronchopneumopathie obstructive, cellule, pneumocyte, métabolisme lipidique

Plus de 75% de la population européenne vit actuellement en ville. Une proportion importante des nouveau-nés et des enfants grandit donc dans un environnement urbain.

Les atmosphères urbaines ou périurbaines

Les atmosphères urbaines ou périurbaines sont composées de milliers de micro-polluants en phase gazeuse ou particulaire, générant plusieurs centaines de milliers de réactions chimiques, notamment sous l'impact du rayonnement solaire. Elles sont donc très complexes et près de 95% de la population urbaine est exposée, en Europe, à des concentrations de particules fines excédant les recommandations de l'OMS⁵⁴. Depuis les particules ultrafines (PM1) jusqu'aux particules plus grossières (PM10), la production de particules carbonnées est en majorité due au trafic routier ; elle augmente

⁵⁴ Agence Européenne pour l'Environnement, *Air quality in Europe*, rapport No 10/2019.

avec la proximité des axes routiers à forte densité, comme les autoroutes ou les boulevards périphériques.

Selon des études récentes⁵⁵, grandir à proximité d'un axe routier est associé à un déclin de la fonction respiratoire chez l'enfant. Une fonction respiratoire basse en début d'âge adulte étant associée à l'apparition précoce d'une maladie pulmonaire chronique et un décès prématuré, cette altération de la croissance pulmonaire dans la première partie de la vie jouerait un rôle crucial dans la genèse des maladies respiratoires de l'adulte liées à la pollution de l'air. De plus, il y a de plus en plus d'arguments pour établir un lien entre le fait d'être exposé et le développement de maladies respiratoires de l'adulte comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'emphysème.



Illustration 10 : Les enfants face à la pollution urbaine atmosphérique (Crédits : Getty Images)

La formation des alvéoles pulmonaires

La formation des alvéoles pulmonaires dépend des cellules progénitrices alvéolaires, mais aussi de leur micro-environnement qui contrôle leur devenir. Les cellules progénitrices sont issues d'une cellule souche multipotente. Il s'agit des cellules les plus jeunes, qui ne présentent pas encore de signe de différenciation mais qui, après trois ou quatre divisions, donnent naissance à une ou plusieurs

lignées cellulaires, dont les cellules épithéliales dans l'alvéole.

- Les pneumocytes de type 2 (AT2) sont des cellules progénitrices épithéliales alvéolaires⁵⁶. Elles prolifèrent et se différencient en pneumocytes de type 1 et conduisent ainsi à la formation des alvéoles ;
- Les pneumocytes de type 1 sont des cellules très fines qui tapissent la paroi alvéolaire. Étroitement accolés aux cellules endothéliales des vaisseaux capillaires⁵⁷, ils forment avec elles la barrière alvéolo-capillaire à travers laquelle s'effectuent les échanges gazeux respiratoires ;
- La prolifération et la différenciation des pneumocytes de type 2 en pneumocytes de type 1 s'effectuent sous le contrôle des cellules mésenchymateuses, qui sont à proximité et forment les niches (micro-environnement) des cellules souches.

Ces différents acteurs de l'alvéolisation et les mécanismes sous-jacents peuvent être altérés de façon précoce au cours de la vie et conduire à une diminution de nombre d'alvéoles pulmonaires ultérieurement. À l'âge adulte, cela peut se traduire par une altération des capacités de réparation (régénération) après une agression infectieuse ou toxique, conduisant à une perte et une destruction des alvéoles irréversibles, comme on peut l'observer au cours de l'emphysème par exemple.

Le projet de recherche : Stemcellair

Si les données épidémiologiques suggèrent que le mode de vie urbain diminue la croissance pulmonaire chez l'enfant et participe aux maladies respiratoires adultes, il n'existe pas de données montrant, à ce jour, que la pollution atmosphérique affecte les cellules

⁵⁵ Études avec système d'information spatiale (SIG).

⁵⁶ Cellules cubiques situées au niveau de la surface alvéolaire, riches en organites et métaboliquement très actives.

⁵⁷ Les plus petits vaisseaux sanguins.

progénitrices pulmonaires et les capacités de réparation pulmonaire.

et prévenir ainsi les maladies respiratoires chroniques.

Le projet Stemcellair consiste à étudier l'effet de la pollution urbaine, en grande partie liée au trafic routier, sur les cellules progénitrices pulmonaire, leurs niches et leur capacité à induire une régénération pulmonaire. Il s'agit de déterminer :

1. Si une exposition à des environnements atmosphériques urbains et péri-urbains de grandes métropoles mondiales⁵⁸ (ex. Paris, Pékin), comparée à des environnements péri-urbains faiblement exposés à du trafic de proximité, durant l'enfance ou à l'âge adulte, altère les capacités alvéolaires de régénération *in vivo* et *in vitro* ;
2. Si cet effet persiste à distance de l'exposition urbaine.

Méthodologie

La plateforme CESAM⁵⁹ (chambre de simulation atmosphérique) permet de reproduire tout type d'épisode atmosphérique dans toutes ses phases (gaz et particules) sur plusieurs jours. L'originalité de ce projet repose sur le couplage de cette plateforme avec une enceinte d'exposition de souris (type Noroit).

L'impact du projet, outre le recueil de données originales (inédites), est une meilleure compréhension de l'effet de la pollution urbaine sur une des grandes fonctions pulmonaires : la capacité à former des alvéoles. Cette amélioration s'inscrit dans la perspective d'identifier des mécanismes, tout particulièrement chez les enfants ayant été exposés, afin de pouvoir développer des thérapeutiques leur permettant de retrouver à l'âge adulte une fonction pulmonaire normale

⁵⁸ En situation de trafic important.

⁵⁹ Site : <https://www.u-pec.fr/fr/recherche/plateformes/plateforme-cesam-chambre-de-simulation-atmospherique-multiphasique>

Autisme, la piste environnementale

Expositions environnementales précoces à la pollution atmosphérique et TSA

Amaria BAGHDADLI, CHU de Montpellier,
Centre de Ressources Autisme

Équipes partenaires : **Marion Mortamais**, Institut des Neurosciences de Montpellier, INSERM UMR 1298, équipe Neuropeps – **Johanna Lepeule**, Épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire - Inserm U1209

Projet de recherche (en cours depuis 2020 – durée : 36 mois) – Financement : 196.548 € – Contact : a-baghdadli@chu-montpellier.fr

Mots-clés : pollution de l'air, cohorte ELENA, exposition précoce, enfant, facteur de risque, trouble du spectre autistique, épidémiologie

Les troubles du spectre autistique (TSA) forment un ensemble de troubles complexes où la génétique joue un rôle important. Selon des études récentes, cette forte implication de facteurs génétiques se situe entre 50% et 83%; ce qui n'exclut pas la contribution d'autres facteurs, notamment environnementaux au travers d'expositions très précoces, comme cela est suspecté dans le cas d'autres maladies chroniques.

Aux États-Unis et au Canada, des études épidémiologiques ont récemment montré une association entre expositions pré- et postnatales à des niveaux élevés de pollution de l'air et le risque de présenter plus tard dans l'enfance un TSA⁶⁰.

Il est aujourd'hui important de déterminer si, en Europe, l'exposition environnementale est aussi un facteur de risque dans le TSA car en l'absence de traitement, l'identification de tout facteur de risque modifiable reste la voie de prévention la plus prometteuse de ce trouble neurodéveloppemental.

⁶⁰ Flores-Pajot et al., 2016

Le projet de recherche : ETAP-ASD

L'objectif principal du projet ETAP-ASD est de déterminer si l'exposition chronique à la pollution de l'air est associée, en France, au risque de TSA c'est-à-dire d'étudier :

1. La relation entre l'intensité des expositions pré- et postnatales à la pollution de l'air et le risque de TSA chez l'enfant ;
2. L'influence de ces expositions précoces sur la sévérité des symptômes cliniques chez les enfants atteints de TSA, au moment du diagnostic (en moyenne, 6 ans) ;
3. L'influence de ces expositions précoces sur l'évolution des symptômes cliniques chez les enfants atteints de TSA (suivi de 3 ans).



Illustration 11 : Cohorte ELENA, étude longitudinale chez l'enfant avec autisme

Méthodologie

Le projet ETAP-ASD combine les données issues d'une cohorte d'enfants avec TSA, ELENA⁶¹, et celles d'une cohorte en population générale, Elfe⁶².

ELENA est une cohorte prospective dans laquelle ont été inclus, entre décembre 2012 et décembre 2019⁶³, 900 enfants avec des TSA diagnostiqués⁶⁴. Chaque enfant bénéficie d'un suivi de six années, comportant une collecte

⁶¹ Étude Longitudinale chez l'Enfant avec Autisme : <http://www.elena-cohorte.org/lna2/index.php>

⁶² Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance : <https://www.elfe-france.fr/>

⁶³ Baghdadli et al., 2019.

⁶⁴ Selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) dans le cadre d'une évaluation multidisciplinaire incluant la passation de l'*Autism Diagnostic Interview Revised* (ADI-R) et l'*Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition* (ADOS-2).

tous les dix-huit mois de données cliniques, sociodémographiques et médicales, donnant une occasion rare en Europe d'étudier le rôle de la pollution de l'air dans la sévérité des caractéristiques cliniques et de l'évolution des enfants atteints.

La cohorte Elfe (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance) a recruté 18.329 enfants au moment de leur naissance en 2011 sur l'ensemble du territoire français. Ensuite, des entretiens par questionnaires ont été réalisés aux différents âges de la vie des enfants afin d'étudier leur développement et de leur évolution.

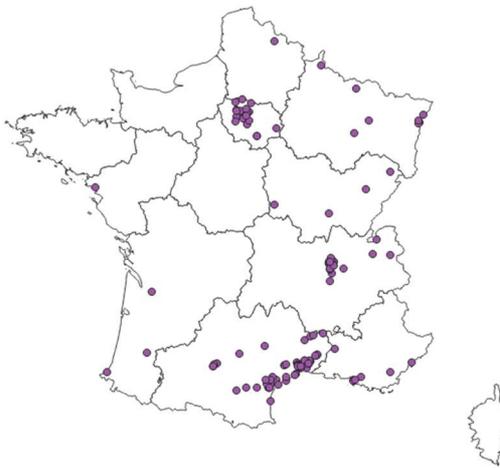


Illustration 12 : Localisation géographique des patients de la cohorte ELENA (Source : Centre Ressources Autisme – Languedoc Roussillon)

Pour répondre à notre premier objectif, les expositions aux particules de l'air (PM) ont été estimées à l'adresse de résidence des mères des enfants des cohortes ELENA et Elfe pendant la période de leur grossesse. Ces estimations ont été réalisées à l'aide de modèles statistiques innovants (Hough et al., 2021) qui s'appuient sur les mesures des PM d'un peu plus de 200 stations de surveillance de la qualité de l'air en France, des données satellites renseignant la profondeur optique des aérosols, des données météorologiques et l'occupation des sols pour prédire les concentrations en PM en un point et à une date donnés.

La comparaison des niveaux d'exposition aux PM des enfants avec un TSA issus de notre cohorte ELENA avec ceux des enfants de la cohorte Elfe⁶⁵ qui n'ont pas de TSA, mais qui présentent des caractéristiques socio-démographiques identiques (sexe, année et région de naissance), permettra d'explorer si les PM peuvent être un facteur de risque de TSA en France.

Résultats préliminaires

Nous avons inclus dans notre étude 126 enfants avec TSA de la cohorte ELENA et 504 enfants de la cohorte Elfe. Les garçons représentent 83% de la population totale d'étude. Globalement, les enfants Elfe et ELENA sont répartis de façon assez hétérogène à travers la France et sont majoritairement nés dans la région d'Occitanie. La saison de naissance, l'âge gestationnel à la naissance, l'âge des parents à la naissance des enfants et le niveau d'étude des parents sont similaires entre les enfants de la cohorte ELENA et les enfants de la cohorte Elfe.

Les niveaux moyens d'expositions aux PM et aux PM fines (particules dont le diamètre est $\leq 2.5 \mu\text{m}$, PM_{2.5}) pendant la grossesse étaient respectivement de 24 et 17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les enfants de la cohorte ELENA. Ces niveaux sont inférieurs aux valeurs limites annuelles règlementées par l'Union Européenne (PM_{2.5} < 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et PM < 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

L'estimation des niveaux d'exposition chez les enfants de la cohorte Elfe est en cours. Dès l'obtention de ces données, nous comparerons les niveaux d'exposition pendant la grossesse entre les enfants avec TSA de la cohorte ELENA et ceux sans TSA de la cohorte Elfe.

Autres retombées :

Les résultats de ce projet de recherche pourraient contribuer à une meilleure

⁶⁵ Appariement de témoins Elfe aux cas ELENA.

connaissance des déterminants environnementaux du TSA. Une telle connaissance est importante en termes de santé publique car si notre étude met en évidence une relation entre expositions précoces à la pollution de l'air et TSA, elle apporterait des arguments en faveur d'une baisse des seuils réglementaires des niveaux de concentration des polluants de l'air. Le bénéfice à long terme serait alors de diminuer l'incidence du TSA, et/ou en limiter la sévérité des symptômes.

5G, l'exposition réelle des enfants

Évaluation réaliste de l'exposition des adultes et des enfants en champ proche en ondes millimétriques pour les applications 5G

Maxim ZHADOBOV et Giulia SACCO,
Université de Rennes 1, IETR, UMR CNRS 6164, Rennes

Équipe partenaire : **Yves Le Dréan**, Univ. Rennes 1, Irset Inserm U1085, Équipe TrEC

Projet de recherche (en cours depuis 2018 – Fin prévue en avril 2023) – Financement : 190.661 € – Contact : maxim.zhadobov@univ-rennes1.fr

Mots-clés : onde millimétrique, rayonnement électromagnétique, communications sans fil, technologies de l'information et de la communication, téléphone mobile, exposition, adulte, enfant, dosimétrie

Dans le domaine des télécommunications, la 5G c'est la cinquième génération de téléphonie mobile qui va permettre la numérisation de la société et la mise en œuvre de services innovants (ex. transmission des données mobiles à très haut débit, éducation en ligne, streaming vidéo, télémédecine). Pour ce faire, l'évolution des technologies sans fil nécessite l'utilisation de nouvelles bandes de fréquences, plus hautes que celles des générations précédentes, notamment celles autour de 60 gigahertz (GHz).

La bande de fréquence 60 GHz

La gamme de fréquences autour de 60 GHz fait partie de la bande dite « millimétrique »⁶⁶. Elle offre un haut débit de transmission sans fil mais sur de petites distances simplement. Ce qui limite leur propagation et implique la mise en place de nouvelles infrastructures, qui ne sont pas sans soulever quelques interrogations.

En effet, les rayonnements autour de 60 GHz sont naturellement absents de notre environnement. Bien qu'ils soient proches ou

⁶⁶ En rapport avec la longueur d'onde comprise entre 1 et 10 mm (fréquence entre 30 et 300 GHz).

voisins de ceux couramment utilisés dans les communications sans fil⁶⁷, les rayonnements millimétriques semblent interagir de manière différente :

- Leur intensité (coefficient de transmission) à l'interface air/peau est plus élevée ;
- Leur absorption, limitée à la peau et à la cornée de l'œil, est très superficielle et localisée, avec une pénétration de l'ordre de 0,5 mm ;
- C'est pourquoi les valeurs limites ne sont plus évaluées en débit d'absorption spécifique⁶⁸ (DAS) comme à des fréquences plus basses mais en densité surfacique de puissance⁶⁹. Or, les recommandations (ou restrictions de base) varient selon les organismes (ICNIRP, IEEE...) et les pays.



Illustration 13 : L'exposition réelle des enfants aux nouvelles technologies (Crédits photographiques : Getty Images)

La caractérisation de l'exposition

Avec la multiplication et la diversification des structures rayonnantes près du corps, sur le corps (voire même à l'intérieur du corps) se pose la question de leur biocompatibilité, c'est-à-dire de leurs interactions avec le vivant. Considérant le développement de ces nouvelles technologies, l'Anses conseillait « de prendre en compte, par des modélisations fines (...) les

nouvelles configurations d'exposition résultant des nouveaux usages, pour lesquelles les modèles homogènes du corps humain montrent des limites ».

Pour caractériser cette exposition, il est donc important de considérer l'utilisateur comme partie intégrante de son environnement électromagnétique, notamment en distinguant populations adultes et enfants.

Le projet de recherche : NEAR 5G

Notre projet consiste à caractériser numériquement l'exposition des adultes et celle des enfants en champ proche dans des conditions réalistes. Les objectifs principaux sont :

1. De modéliser les distributions des champs électromagnétiques et des températures au niveau cellulaire en bande V (50-75 GHz) afin de mieux comprendre les phénomènes locaux qui se produisent pendant l'exposition du corps humain ;
2. D'évaluer l'exposition des enfants aux ondes millimétriques. En effet, il a été démontré que les valeurs limites d'exposition à des fréquences plus basses pouvaient être dépassées chez les enfants, même si elles ne l'étaient chez les adultes. Nos résultats permettront de préciser si ce phénomène se produit aussi dans le cas de la 5G.
3. De mettre au point le premier système (prototype) de dosimétrie en champ proche et la méthodologie associée pour tenir compte de l'augmentation potentielle des niveaux d'exposition due à la présence du corps humain.

Ainsi, l'exposition aux ondes millimétriques sera étudiée de manière distincte (spécifique) chez des enfants en situation d'usage des objets connectés 5G.

⁶⁷ Entre 900 MHz et 10 GHz.

⁶⁸ Grandeur volumique exprimée en watt par kilogramme (W/kg).

⁶⁹ Mesure en watt par mètre carré (W/m²) la manière dont un flux de puissance se répartit sur une surface donnée.

Méthodologie

Pour évaluer les niveaux d'exposition en fonction de l'âge, ainsi que l'échauffement induit dans le corps humain par une antenne 5G en ondes millimétriques, la surface du corps a été modélisée à l'aide d'un modèle équivalent multicouche dont les dimensions et les propriétés électromagnétiques varient en fonction de l'âge. La différence en termes d'échauffement a été étudiée en considérant les variations du débit sanguin qui décroît avec l'âge et impacte ainsi la capacité de thermorégulation.

Résultats préliminaires

Nos résultats préliminaires montrent que les variations maximales entre enfants et personnes âgées en termes d'absorption de puissance et d'augmentation de température sont de l'ordre de 10–15%. Ces variations sont comparables avec celles dues aux variations interindividuelles. Les variations de température induites à la surface du corps sont bien inférieures aux fluctuations environnementales de la température.

Publications :

G. Sacco, D. Nikolayev, R. Sauleau, and M. Zhadobov, "Antenna/human body coupling in 5G millimeter-wave bands: Do age and clothing matter?", *IEEE Journal of Microwaves*, vol. 1, no. 2, pp. 593–600, 21, issn: 2692-8388.

G. Sacco, S. Pisa, and M. Zhadobov, "Age-dependence of electromagnetic power and heat deposition in near-surface tissues in emerging 5G bands," *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, p. 3983, Jan. 2021, issn: 2045-2322.



Exposition aux radiofréquences et santé des enfants

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juin 2016 Édition scientifique



Illustration 14 : Exposition aux radiofréquences et santé des enfants (Anses, Édition scientifique, juin 2016)

Exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens et anomalies du comportement chez le jeune enfant

Étude des cytokines comme possibles médiateurs des effets délétères des perturbateurs endocriniens sur le comportement de l'enfant

Nicolas GLAICHENHAUS, CNRS, Université Côte d'Azur, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Valbonne

Équipes partenaires : **Claire Philippat**, Inserm, CEA, Université de Grenoble – **Barbara Heude**, Inserm, Université de Paris, Villejuif

Cohorte de naissances (suivi : 2 ans du 1^{er} Juillet 2019 au 30 Juin 2021) – Financement : 49.220 € – Contact : nicolas.glaichenhaus@univ-cotedazur.fr

Mots-clés : enfant, trouble neurodéveloppement, grossesse, système nerveux, cerveau, système immunitaire, autisme, cohorte, grossesse, enfance, perturbateur endocrinien, bisphénol A, phtalate, cytokine, interleukine

Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'une exposition aux perturbateurs endocriniens (PEs) pendant la grossesse pouvait entraîner chez l'enfant la survenue de problèmes comportementaux. Dans un autre domaine, les immunologistes ont montré que la présence de certaines cytokines⁷⁰ dans le sang pouvait perturber le développement du cerveau pendant la vie utérine. Dans ce contexte, l'objectif de ce projet de recherche était de déterminer si les effets délétères des PEs sur le neurodéveloppement et le comportement de l'enfant ont été médiés par certaines cytokines appelées pro-inflammatoires ».

⁷⁰ Du grec *cyto*, cellule et *kinos*, mouvement : cellules qui jouent le rôle de messagers (médiateurs) permettant la mobilisation des cellules du système immunitaire lors de l'agression par un perturbateur endocrinien.

Les cytokines

Les cytokines sont des petites protéines qui sont produites par plusieurs types de cellules, et notamment les cellules du système immunitaire. Ces cytokines permettent aux cellules de communiquer entre elles et de coopérer les unes avec les autres dans des situations physiopathologiques telles que l'inflammation ou les infections virales ou bactériennes. Il existe plusieurs dizaines de cytokines différentes parmi lesquelles on distingue des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-beta, l'IL-6 et le facteur de croissance des tumeurs (TNF)-alpha⁷¹ et des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10⁷².



Illustration 15 : Les anomalies du comportement chez l'enfant (Crédits photographiques : Getty Images)

Outre leur rôle dans les réponses immunitaires, certaines cytokines peuvent avoir un impact sur le développement et le fonctionnement du cerveau, et donc sur le comportement. Ceci a notamment été démontré chez la souris dans des expériences dans lesquelles des mères gestantes ont été injectées avec des inducteurs des réponses immunitaires. Ainsi, comparées à des souris contrôles, des souris nées de mères chez lesquelles le système immunitaire a été stimulé pendant la gestation, présentent à l'âge adulte des anomalies du comportement rappelant celles observées dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA).

⁷¹ Ex. TNF-alpha, IL-6.

⁷² Ex. IL-10, TGF-beta.

Le projet de recherche : PE-MEDIATEURS

Niché dans la cohorte de naissance EDEN⁷³ piloté par Barbara Heude à Villejuif, ce projet novateur porte sur le mode d'action des PE pendant la grossesse. L'objectif du projet est de déterminer si les cytokines pro-inflammatoires sont des médiateurs de l'effet délétère des PE sur le neurodéveloppement et le comportement de l'enfant.

Méthodologie

Les chercheurs impliqués dans ce projet ont analysé les données cliniques et les prélèvements biologiques de 2.000 paires femme-enfant⁷⁴ de la cohorte EDEN. Ils ont notamment analysé le sang de cordon ombilical pour l'abondance de l'IL-1-beta, de l'IL-6 et du TNF-alpha. En ce qui concerne l'exposition aux PE pendant la grossesse, celle-ci avait déjà été mesurée par Claire Philippat à Grenoble en analysant les urines des femmes participant à l'étude pour la présence de 11 phtalates tel que le Mono-n-butyl phthalate (MnBP) et de 9 phénols tel que le bisphénol A (BPA). Enfin, le comportement des enfants à 5 ans a été évalué sur la base de la réponse des parents au questionnaire « points forts-points faibles »⁷⁵. Les chercheurs/chercheuses ont ensuite utilisé une méthode d'intelligence artificielle appelée « Bayesian kernel machine regression » pour analyser leurs données.

Résultats

Les résultats obtenus suggèrent que l'IL-6 est un médiateur potentiel des effets délétères des PE sur le comportement de l'enfant. L'effet observé est toutefois faible et doit être confirmé par l'analyse des données cliniques et des prélèvements biologiques d'autres cohortes de naissance.

⁷³ Étude EDEN : <http://eden.vjf.inserm.fr/>

⁷⁴ 459 en tout.

⁷⁵ Comportement évalué sur la base des réponses au « Strength and Difficulties Questionnaire » (SDQ).

Exposition prénatale aux phénols et neurodéveloppement de l'enfant

Exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens à courte demi-vie, axe hypothalamo-hypophysaire et neuro-développement de l'enfant

Claire PHILIPPAT, Inserm U1209, La Tronche

Équipe partenaire : **Jordi Sunyer**, ISGlobal, Barcelone, Espagne

Projet de recherche en cours depuis 2019 (durée : 3 ans) – Financement : 199.998 € – Contact : claire.philippat@inserm.fr

Mots-clés : enfant, exposition prénatale, perturbateur endocrinien, phénol, bisphénol A, triclosan, benzophénone, produit substitution, effet, trouble neurologique, trouble du développement, cognition, motricité, comportement, autisme, développement neurophysiologique, cohorte

La période prénatale et les premières années de vie sont considérées comme des périodes critiques d'exposition, durant lesquelles le cerveau humain est potentiellement plus sensible ou plus réceptif à l'influence des facteurs environnementaux. Parmi ceux-ci, on évoque le stress, les maladies maternelles (ex. infections virales, VIH), la consommation de drogues ou d'alcool ainsi que l'exposition à des polluants chimiques.

Les troubles du neurodéveloppement (TND)

La migration et la différenciation des cellules souches pour former l'ensemble des cellules gliales et des neurones du système nerveux, la formation des synapses ainsi que la formation du cortex cérébral sont des processus complexes, qui commencent pendant la période fœtale et se poursuivent pendant les premières années de la vie, jusqu'à l'adolescence. La moindre perturbation de ces processus pourrait être nocive pour le système nerveux central et mener à des troubles neurodéveloppementaux.

Diagnostiqués durant l'enfance, les troubles du neurodéveloppement (TND) persistent à l'âge adulte. Ils comprennent : les troubles du développement intellectuel, de l'attention/hyperactivité, les troubles du spectre autistique... Ils ont des causes multifactorielles ; en plus des facteurs génétiques connus, certains facteurs environnementaux pourraient être impliqués. Ainsi, de nombreuses substances chimiques (ex. plomb, mercure, PCB) sont considérées aujourd'hui comme neurotoxiques et leur usage est soit interdit ou réglementé en Europe : d'où leur suppression ou l'adoption de substituts potentiels.

L'exposition aux phénols

Utilisés dans beaucoup de produits de consommation courante, les phénols ont des propriétés de perturbateurs endocriniens et sont susceptibles entre autres d'interagir avec le système hypothalamo-hypophysaire, impliqué entre autres dans la réponse au stress et le développement normal du cerveau.

Bien que l'usage de certains phénols soit limité en France, il existe peu de données concernant leurs substituts potentiels. Par exemple, pour les bisphénols S.

Le projet de recherche : HyPaxE

Les objectifs du projet HyPaxE sont :

- D'évaluer l'exposition prénatale, non pas à un seul phénol mais à douze d'entre eux⁷⁶, en association avec des troubles du neurodéveloppement (cognition, comportement) ;
- D'explorer les mécanismes biologiques sous-jacents à ces effets et notamment le rôle du système hypothalamo-hypophysaire.

⁷⁶ Le panel des composés dosés inclut les bisphénols S, F, B et AF (utilisés comme substituts au BPA) pour lesquels il n'existe aucune donnée disponible d'exposition en France. Il est crucial de recueillir ces données afin d'éviter toute substitution regrettable.

Méthodologie

Le projet HyPaxE s'appuie sur les données des cohortes couple-enfant SEPAGES⁷⁷ et BISC. Pour disposer d'une puissance statistique suffisante et limiter les risques d'erreur de mesure, de nombreux échantillons d'urine ont été recueillis de manière répétée pour chaque participant durant la grossesse⁷⁸ et la première année de la vie⁷⁹ et seront utilisés pour le dosage des biomarqueurs d'exposition aux phénols.

Le développement intellectuel, l'apprentissage et le comportement des enfants seront évalués à deux et trois ans par des questionnaires et des examens cliniques effectués par des neuropsychologues. Ces tests seront associés à d'autres mesures permettant d'évaluer aussi l'acuité visuelle, l'attention et la réactivité des enfants de manière objective et précise.

Résultats préliminaires

Les dosages de phénols ont déjà été réalisés dans les urines des femmes et des enfants de la cohorte SEPAGES. Les fréquences de détection étaient élevées pour la majorité des composés à l'exception des bisphénols AF, B, F et du triclocarban détectés dans moins de 5% des échantillons d'urine. Le recueil de données est en cours dans la cohorte BISC⁸⁰.

⁷⁷ Site : <https://sepages.inserm.fr/fr/accueil/>

⁷⁸ 42 échantillons par participante pendant la grossesse (1^{er} et 3^{ème} trimestre de grossesse)

⁷⁹ 14 pendant la 1^{ère} année.

⁸⁰ Rolland et al, *Env Int* 2020.

Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation française (infantile et adulte)

Effets *in vitro* de mélanges représentatifs de l'exposition alimentaire à des perturbateurs endocriniens

Dr Hélène MOCHE, Dr Anne PLATEL et Dr Fabrice NESSLANY, Institut Pasteur de Lille, Laboratoire de Toxicologie, Lille

Équipes partenaires : **Pr Marie-Christine Chagnon** et **Dr Isabelle Séverin**, Univ. Bourgogne, Inserm U1231, Dijon – **Pr Bruno Le Bizec** et **Dr Gaud Dervilly**, LABERCA, UMR 1329, Oniris/Inrae, Nantes

Projet de recherche (en cours depuis 2019 – durée : 40 mois) – Financement : 199.998 € – Contact : helene.moche@pasteur-lille.fr

Mots-clés : mélange, faible dose, résidus et contaminants chimiques, perturbateur endocrinien, alimentation, régime alimentaire, *in vitro*, exposition, modélisation, enfant, interaction, œstrogène, androgène, hormone thyroïdienne

Notre alimentation résulte d'une chaîne complexe d'actions, incluant des productions végétales et animales, des procédés de transformation, de conservation, de conditionnement et de distribution. La denrée alimentaire en résultant peut contenir des substances chimiques à l'état de traces qui peuvent, seules ou en mélanges, constituer sur le long terme un risque pour la santé du consommateur.

Les contaminants chimiques de l'aliment

Les résidus et contaminants chimiques se comptent par milliers dans notre alimentation. Leur présence dans nos assiettes peut résulter d'une utilisation délibérée dans les chaînes de production (*i.e.* résidus de produits phytosanitaires ou de substances vétérinaires) ou être non intentionnelle (*i.e.* contaminants de l'environnement, organiques ou inorganiques, substances produites naturellement par le règne

végétal, composés formés lors du processus de fabrication ou encore substances migrant des matériaux au contact des denrées alimentaires). La connaissance de la contamination des aliments permet lorsque les habitudes alimentaires des populations sont connues de caractériser l'exposition des consommateurs et *in fine* de caractériser le risque associé à l'échelle populationnelle.



Illustration 16 : Hot dog (Crédits photographiques : Fotolia)

Les études de l'alimentation totale

En France, la surveillance sanitaire des aliments est régulièrement assurée dans un cadre réglementaire⁸¹. L'Anses quant à elle réalise des études dites de l'alimentation totale⁸² (EAT), enquêtes nationales visant à surveiller l'exposition des populations à des substances chimiques présentes dans les aliments.

La seconde EAT (EAT2), publiée en 2011, a ainsi permis de rechercher 445 substances d'intérêt dans plusieurs milliers de produits alimentaires représentant 212 types d'aliments. Dans la continuité de l'EAT2, l'étude EAT infantile (EATi), publiée en 2016, a permis d'évaluer l'exposition alimentaire des enfants de moins de trois ans à un nombre encore plus

⁸¹ Plans de surveillance et plans de contrôle, pilotés par les ministères compétents.

⁸² Anses, Études de l'alimentation totale : <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9tudes-de-l'alimentation-totale-eat>

important de substances⁸³. Malgré le bon niveau de maîtrise sanitaire, plusieurs substances font l'objet d'interrogations. Parmi celles-ci, certaines⁸⁴ sont suspectées d'exercer des effets de type « perturbation endocrinienne » (PE). Notamment au regard de la vulnérabilité particulière des enfants et des femmes enceintes, l'Anses recommande de conduire des travaux de recherche pour identifier et caractériser les possibles dangers associés à ces substances.

La thématique des mélanges

Les études EAT soulignent aussi l'exposition concomitante de la population française à des mélanges de contaminants chimiques présents à faibles doses dans les aliments. En effet, nous sommes exposés à de nombreuses substances à la fois, ces multi-expositions variant dans le temps et au cours de la vie. Or, actuellement, l'évaluation des risques liés aux substances chimiques est essentiellement réalisée selon une approche « substance par substance » ne prenant pas en compte ces multi-expositions.

Ce constat nous amène à la problématique des effets de mélanges (dits « effets cocktails ») de substances chimiques présentes dans notre alimentation. Pour évaluer les risques liés aux « effets cocktails », il faut développer de nouvelles méthodes pour appréhender ces questions de manière réaliste et globale.

Le projet de recherche : FREEDOM

À partir des études EAT, notre projet propose :

- D'identifier, par une modélisation des grands régimes alimentaires adultes et infantiles, les principaux mélanges de substances potentiellement PE auxquels les Français sont exposés ;
- D'étudier les effets de ces substances potentiellement PE, seules et en mélanges,

dans une batterie de tests *in vitro* afin de déterminer les interactions éventuelles entre les substances (ex. additivité, antagonisme, potentialisation, synergie).

L'originalité de ce projet réside dans l'approche novatrice consistant d'une part à considérer les PE en mélange, d'autre part à caractériser ces mélanges pour les principaux régimes alimentaires de la population française. Il s'agit à ce jour de la première étude d'envergure menée sur le sujet.

Methodologie et résultats préliminaires

La première étape du projet a consisté à identifier les substances d'intérêt en croisant les paramètres chimiques suivis dans les études EAT avec des listes de substances PE ou potentiellement PE telles que celles publiées par la Commission européenne, l'Agence européenne des produits chimiques⁸⁵ (ECHA), etc. Concernant les modalités œstrogénique, androgénique, thyroïdienne et stéroïdogénique, 78 substances potentiellement PE (46 pesticides, 7 hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), 4 dioxines, furanes et polychlorobiphényles (PCB), 4 composés inorganiques, 7 composés perfluorés ou bromés, 9 phytoestrogènes et une mycotoxine) ont ainsi été sélectionnées.

Dans une seconde étape, une modélisation a permis, à partir des études INCA⁸⁶ (étude individuelle nationale des consommations alimentaires), de définir les principaux régimes alimentaires (7 régimes adultes et un régime infantile) puis d'identifier pour chacun d'eux, sur la base des données EAT, les mélanges de substances potentiellement PE auxquels la population est exposée.

Les différentes substances composant ces mélanges sont à présent étudiées, seules et en mélanges, dans des modèles *in vitro* permettant

⁸³ Près de 670 substances ont été analysées et le risque caractérisé pour 400 d'entre elles.

⁸⁴ Ex : phytoestrogènes, stéroïdes sexuels d'origine animale, métaux lourds, polluants organiques persistants, certains phtalates et résidus de pesticides.

⁸⁵ Site : <https://echa.europa.eu/fr/home>

⁸⁶ Anses, Les études INCA : <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9tudes-inca>

de mettre en évidence des interactions avec des récepteurs des œstrogènes et androgènes, avec l'axe thyroïdien ou sur la stéroïdogénèse.



Illustration 17 Étude de l'alimentation totale infantile (Anses, Édition scientifique, sept. 2016)

Effets trans-générationnels des composés perfluorés

Biomarqueurs associés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens : une approche trans-générationnelle

Francesca Romana MANCINI, Inserm, Gustave Roussy, U1018 "Génération et santé", Villejuif

Équipes partenaires : **Jean-Philippe Antignac**, Oniris, Laberca, Nantes – **Paolo Vinéis**, Imperial College London, Grande-Bretagne

Projet de recherche (en cours depuis 2018 – durée : 2022) – Financement : 198.796 € – Contact : francesca.mancini@gustaveroussy.fr

Mots-clés : cohorte, E4N, femmes, perturbateur endocrinien, polluant organique persistant, composé perfluoré, dose faible, biomarqueur, hormone, hormone thyroïdienne, mère et fille, famille multigénérationnelle

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des contaminants environnementaux, qui peuvent interagir avec notre système hormonal et entraîner des effets délétères sur notre santé. Parmi ces substances, les alkyls poly- et perfluorés (PFAS) suscitent des inquiétudes en raison de leur toxicité et de leur persistance élevée dans l'environnement : ils sont omniprésents « dans l'environnement intérieur et extérieur, chez la faune sauvage et dans les tissus et les fluides corporels humains partout dans le monde »⁸⁷.

Les alkyls poly- et perfluorés (PFAS)

Les alkyls poly- et perfluorés sont des substances chimiques synthétiques, qui peuvent repousser l'eau (hydrophobe) mais aussi les huiles et les graisses (oléophobe). Couramment utilisés dans les emballages alimentaires, ils se retrouvent aussi dans de nombreux produits industriels et domestiques en raison de leurs propriétés ininflammables,

⁸⁷ Déclaration de Madrid sur les substances alkylées poly- et perfluorées (PFAS), février 2015.

anti-adhésives ou anti-taches. Ce sont des polluants organiques persistants (POP), c'est-à-dire des substances persistantes et bioaccumulables qui ne se dégradent que très lentement, voire pas du tout dans l'environnement. Depuis les années 1940, la quantité importante de PFAS produits a entraîné leur large dissémination au niveau mondial. En effet, lors de leur production ou de leur utilisation, ils peuvent migrer dans tous les milieux (air, eau, sol) sur de très longues distances et se retrouver ainsi dans tous les compartiments de la chaîne alimentaire.

En France, de premières estimations de l'exposition de la population ont été menées dans les cohortes Elfe⁸⁸ et Esteban⁸⁹ ; parmi les composés perfluorés les plus quantifiés entre 2014 et 2016, six étaient présents chez plus de 40% des enfants et sept chez les adultes tandis que les deux composés perfluorés les plus connus, PFOA et PFOS, étaient quantifiés à 100% aussi bien chez les enfants que chez les adultes⁹⁰.

Leurs effets sur la santé humaine

Les PFAS sont susceptibles de perturber le système endocrinien *via* plusieurs mécanismes biologiques. Mais leurs effets sur la santé humaine à long terme restent méconnus :

- Dans les études animales, des effets de toxicité hépatique, de perturbation du système immunitaire ou de développement de tumeurs (ex. foie, glande mammaire) ont été constatés ;
- Dans les études épidémiologiques, des associations significatives ou suggestives ont été rapportées avec le cancer du

testicule et des reins, les dysfonctionnements du foie, l'obésité, l'hypothyroïdie, la diminution du taux d'hormones et un retard de puberté.

En outre, il a également été suggéré que les PFAS pouvaient provoquer des modifications épigénétiques, conduisant à la transmission de troubles du développement d'une génération à l'autre. Ces effets multi- et transgénérationnels sont d'autant plus difficiles à déterminer que certains composés perfluorés exerceraient leurs effets sur la santé même à des faibles doses et suivant une relation potentielle dose-réponse « non monotone »⁹¹.

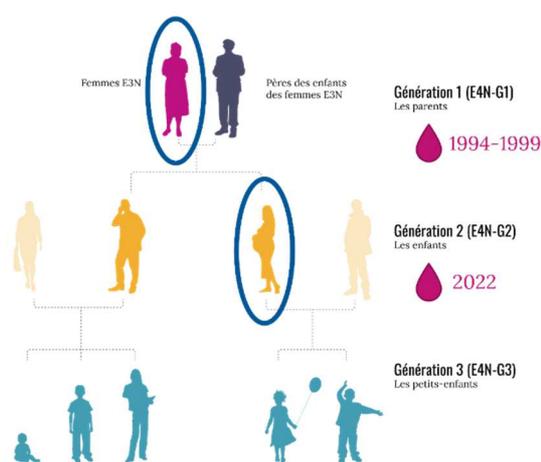


Illustration 18 : Schéma du projet BETA dans le cadre de la grande cohorte familiale E3N-E4N

Le projet de recherche : BETA

Pour mieux comprendre les effets potentiels multi- et transgénérationnels des PFAS, les objectifs du projet BETA sont de :

- Estimer l'effet multigénérationnel de l'exposition aux PFAS, c'est-à-dire la corrélation, l'association entre les taux sériques de la mère et les biomarqueurs d'effet de la fille ;

⁸⁸ Étude longitudinale française depuis l'enfance : <https://www.elfe-france.fr/>

⁸⁹ Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition : <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>

⁹⁰ Imprégnation de la population française par les composés perfluorés, Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016, Santé Publique France, septembre 2019.

⁹¹ Généralement, les effets des substances chimiques sont décrits suivant une courbe dose/réponse monotone (ou linéaire). Cependant, pour certains scientifiques, les perturbateurs endocriniens (comme le BPA par exemple) ne répondraient pas à ce principe et pourraient provoquer à de faibles doses des effets plus importants, voire opposés, à ceux observés à fortes doses.

- Étudier l'association entre les niveaux internes des PFAS et des biomarqueurs précoces des effets sur la santé ;
- Comparer le niveau d'exposition interne aux PFAS des femmes dans la population générale en 1996-1999 et en 2021-2022 en France ;
- Estimer la fraction d'exposition attribuable aux différentes sources d'exposition, ainsi que l'impact de plusieurs comportements et caractéristiques individuelles sur les niveaux internes des PFAS.

Méthodologie

Le projet BETA s'appuie sur la cohorte familiale E3N-E4N⁹² et plus spécifiquement sur un échantillon de 400 couples « mère-fille ». Les mères incluses dans l'étude BETA font partie de la cohorte E3N qui représente la première génération de la cohorte E3N-E4N. La cohorte E3N est une cohorte prospective qui inclut 98.995 femmes suivies depuis 1990. Entre 1994 et 1999, les femmes E3N ont été invitées à donner des échantillons de sang qui ont ensuite été conservés dans une biobanque. Plus récemment la cohorte E3N a été élargie, à travers le projet E4N, incluant les pères des enfants des femmes E3N, leurs enfants et leurs petits-enfants. Les 400 filles incluses dans le projet BETA seront sélectionnées parmi les femmes de la deuxième génération E4N.

Les taux circulants des PFAS seront mesurés dans les échantillons de sérum fournis par les mères à la fin des années 1990 et dans ceux des filles prélevés dans le cadre du projet BETA en 2022. Puis, les biomarqueurs d'effet, comme les taux des hormones parathyroïdienne (PTH) et thyroïdienne (TSH), des hormones sexuelles (œstradiol et testostérone), triglycérides, cholestérol (HDL et LDL), seront aussi mesurés dans les échantillons sanguins des mères et des filles.

⁹² Étude épidémiologique des Enfants de femmes de l'Éducation Nationale. Site : <https://www.e4n.fr/> (extension de la cohorte e3n).

Un gaz pas si hilarant !

L'exposition des jeunes au protoxyde d'azote

Chloé GREILLET, Cécilia SOLAL et Juliette BLOCH, Anses

Groupe de Travail : Vigilance des Produits chimiques, Anses – Rapporteur du dossier : Jean-Marc SAPORI, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône

Mots-clés : protoxyde d'azote, drogue récréative, jeunes, intoxication, symptôme respiratoire, trouble neurologique, centre antipoison, neurotoxicité, toxicologie, toxicovigilance, addiction, produits chimiques, siphon sous pression, cartouche, inhalation

Le protoxyde d'azote ou « proto » est employé dans le domaine médical pour diminuer la douleur (antalgie) ou supprimer la sensibilité à la douleur (analgésie). Son utilisation dans ces domaines est strictement réglementée. Mais il est aussi d'usage courant en tant qu'additif et auxiliaire technologique alimentaire vendu librement dans le commerce comme gaz de compression dans des cartouches pour siphon à chantilly.

Lorsqu'il est inhalé, il possède des propriétés euphorisantes et provoque des rires incontrôlés d'où son appellation de « gaz hilarant ». Son usage détourné n'est pas nouveau mais prend de l'ampleur depuis 2018⁹³.

Une pratique à risque

Cet usage récréatif n'est pas sans risque. Ces dernières années, une augmentation du nombre d'intoxications, notamment chez les jeunes, a été enregistrée. Les autorités de santé ont alerté à plusieurs reprises sur les risques encourus : ajout du protoxyde d'azote dans le « *Dico des drogues* »⁹⁴, alerte sur l'augmentation de la

⁹³ <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/protoxyde-d-azote-attention-aux-usages-detournes>

⁹⁴ <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Protoxyde-d-azote>

consommation chez les jeunes⁹⁵, campagne de communication *via* les réseaux sociaux lancée par la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca).



Illustration 19 : Le Dico des drogues (Source : Drogues-Info-Service.fr)

Deux études de toxicovigilance

Dans ce contexte, deux études de toxicovigilance menées par l'Anses ont été publiées, concernant les cas rapportés aux Centres antipoison (CAP) entre 2017 et 2019⁹⁶ puis pour l'année 2020⁹⁷.

Si en 2017 et 2018, les CAP n'avaient enregistré que 10 cas par an, ce nombre grimpe à 46 en 2019 et 134 en 2020. Le profil des consommateurs s'est confirmé avec les années : plutôt des hommes jeunes (médiane à 20 ans), consommant du protoxyde d'azote depuis des cartouches pour siphons à chantilly. La manière de consommer a évolué en 2020, les consommateurs se procurant désormais le

⁹⁵ Signalée fin 2019 par les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A).

⁹⁶ Anses. 2020. Protoxyde d'azote. Etude des cas rapportés aux Centres antipoison entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019. Demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Saisine 2019-SA-0216. Rapport d'étude de toxicovigilance. Groupe de travail « Vigilance des produits chimiques ».

⁹⁷ Anses. 2021. Protoxyde d'azote. Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020. Demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Saisine 2021-SA-0027. Rapport d'étude de toxicovigilance. Groupe de travail « Vigilance des produits chimiques ».

protoxyde d'azote sous la forme de bonbonnes : de large volume, elles contiennent l'équivalent de plusieurs centaines de cartouches. Cette pratique représentait 3,0 % entre 2017 et 2019 contre 19,4 % en 2020. Les quantités consommées rapportées aux CAP ont très fortement augmenté en 2020 par rapport à 2017-2019, passant de plusieurs centaines de cartouches à une dizaine de bonbonnes en une soirée. La consommation a également évolué vers une pratique régulière, tout au long de la journée et de la semaine, et non plus seulement à l'occasion d'évènements festifs.



Protoxyde d'azote Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020

Rapport d'étude
de toxicovigilance
Septembre 2021



Illustration 20 : Protoxyde d'azote (Anses, Édition scientifique, sept. 2021)

Les personnes ayant inhalé du protoxyde d'azote ont présenté plusieurs types de symptômes :

- Dans les suites immédiates, des nausées, une perte d'équilibre, des céphalées, des brûlures au niveau du visage et de la bouche (en raison de la température très faible du gaz en sortie de cartouche ou de bonbonne), des troubles respiratoires ayant parfois nécessité une surveillance médicale.
- À moyen terme, des troubles neurologiques au niveau sensitif, des fourmillements des extrémités, une perte

partielle voire totale de sensibilité des membres ; au niveau moteur, des difficultés à marcher ou à coordonner ses mouvements, une perte de tonus musculaire des membres, des douleurs musculaires, des tremblements, des troubles de la rétention urinaire.

La proportion de consommateurs de protoxyde d'azote ayant présenté des troubles neurologiques et/ou neuromusculaires est élevée : 76% en 2020⁹⁸. Dans 11 cas⁹⁹, ces symptômes ont fait l'objet d'explorations biologiques et radiologiques permettant de poser le diagnostic de neuropathie périphérique, de sclérose combinée de la moelle ou de myélite. Il n'est pas possible à l'heure actuelle d'assurer que ces pathologies régressent totalement à l'arrêt de la consommation de protoxyde d'azote.

Conclusion

En France, une loi a été adoptée le 1^{er} juin 2021 afin de prévenir des usages dangereux du protoxyde d'azote. Elle instaure l'interdiction de vente ou d'offre gratuite de protoxyde d'azote à toute personne, mineure ou non, dans les débits de boissons et de tabac. La loi crée également le délit d'incitation d'un mineur à la consommation, puni de 15.000 euros d'amende et interdit la vente ou la distribution des crackers¹⁰⁰. Un étiquetage dédié est également prévu par la loi afin d'avertir des dangers liés au détournement d'usage du protoxyde d'azote.

À côté de cette avancée législative, il apparaît impératif de renforcer la communication auprès des consommateurs ou de leur entourage sur les risques encourus lors de la consommation même ponctuelle de protoxyde d'azote. L'information des professionnels de santé doit également être renforcée afin qu'ils

puissent prendre en charge les patients présentant des symptômes neurologiques liés à cette pratique, de façon pluridisciplinaire, notamment avec l'intervention d'addictologues.

Publications :

Chloé Greillet. Protoxyde d'azote : un gaz hilarant aux séquelles neurologiques loin d'être drôles. *Vigil'Anses, Anses, 2020, pp.17-20. [hal-02915052](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02915052)*

Protoxyde d'azote : toujours plus de détournements d'usage associés à de graves conséquences neurologiques. *Vigil'Anses, Anses, 2021.*

⁹⁸ Contre 71,2% entre 2017 et 2019.

⁹⁹ 4 entre 2017 et 2019 et 7 en 2020.

¹⁰⁰ Outil vendu dans le commerce pour ouvrir une cartouche de protoxyde d'azote et vider son contenu dans un ballon de baudruche.

L'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants

Réaliser un outil prédictif de la concentration interne d'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants : un outil associant modélisation pharmacocinétique et données épidémiologiques longitudinales de la période prénatale à l'adolescence

Luc Multigner, Irset, Inserm, UMR 1085, Rennes

Équipe partenaire : **Claude Emond**, PKSH Inc, Québec, Canada

Projet de recherche (en cours depuis 2020 – durée : 30 mois – Financement : 182.936 € – Contact : luc.multigner@inserm.fr)

Mots-clés : enfant, exposition prénatale, grossesse, femme enceinte, mère et enfant, enfance, adolescence, adolescent, exposition multiple, sensibilité, polluant organique persistant, perturbateur endocrinien, mélange, PCB, polychlorobiphényles, hexachlorobenzène, DDE, système endocrine, épidémiologie, étude longitudinale, cohorte, dosimétrie, pharmacocinétique, modélisation, modèle PBPK, biosurveillance

Nous sommes exposés à des milliers de contaminants chimiques, dont certains peuvent avoir un rôle déterminant dans la survenue de maladies. La justesse de la mesure des expositions à ces contaminants est indispensable pour établir des associations avec des événements de santé.

Les sources, circonstances et temporalité des expositions aux contaminants sont multiples. De plus, les voies d'absorption dans l'organisme sont variables (inhalation, ingestion, voie cutanée) et selon les contaminants, elles sont plus ou moins efficaces. Cela rend complexe l'estimation individuelle des expositions.

Une approche pour s'affranchir de certaines de ces difficultés consiste à mesurer la concentration des contaminants dans un compartiment (matrice biologique) de

l'organisme. En effet, quelles que soient les voies d'absorption, les contaminants finissent par se distribuer dans l'organisme par la circulation systémique¹⁰¹ et lymphatique. Ils sont métabolisés (principalement dans le foie) et sont plus ou moins persistant dans l'organisme en fonction de la capacité des organes et des tissus à les stocker et/ou à les éliminer. Selon le tissu biologique prélevé (sang, urine, graisse, phanères...), la mesure de leurs concentrations peut refléter le niveau d'exposition du tissu correspondant ou la charge corporelle à un instant donné. Tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques¹⁰² et pharmacodynamiques¹⁰³ des contaminants, leurs mesures peuvent refléter une exposition soit récente soit chronique et/ou cumulée sur une période de temps déterminé.



Illustration 21 : Moment de lecture partagé
(Crédits photographiques : Fotolia)

De nos jours, l'analyse chimique individuelle de nombreux contaminants (molécules mères, métabolites) dans des matrices biologiques est techniquement faisable. Idéalement, ces mesures devraient être effectuées de manière continue ou régulière pour prendre en compte les variations au cours du temps et ainsi estimer la totalité d'une exposition à un

¹⁰¹ Circulation du sang du cœur vers les organes (et son retour) ainsi que celle du sang du cœur vers les poumons (et son retour).

¹⁰² La pharmacocinétique décrit le devenir d'une substance dans l'organisme et comprend l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

¹⁰³ La pharmacodynamie décrit les interactions entre une substance et le matériel biologique (p.ex. protéines, tissus, récepteurs etc.).

contaminant donné. En pratique, cette approche qui requiert un grand nombre de prélèvements, se trouve limitée par des raisons éthiques (répétition de prélèvements parfois invasifs), logistiques et budgétaires. De plus, si les approches substance par substance ont permis d'améliorer les connaissances, elles ne rendent pas toujours compte des multiples interactions et synergies qui peuvent se produire dans l'organisme lors d'expositions à de multiples contaminants (mélanges) et, de ce fait, des effets sur la santé qui en découlent.

Les études de cohorte mère-enfant, en particulier celles qui débutent au cours des premiers mois de la grossesse et qui sont couplées à un suivi longitudinal des enfants après leur naissance, sont idéales pour implémenter des procédures ou nouvelles méthodes, visant à améliorer l'estimation des expositions, moyennant la prise en compte des mélanges et l'utilisation des données de biosurveillance dans un continuum pharmacocinétique.

Le projet de recherche : EpiKids-PK

Le projet EpiKids-PK s'adresse à une population dite vulnérable : celle des enfants, depuis leur conception jusqu'à l'âge péri-pubertaire (12 ans) couvrant ainsi des périodes sensibles du développement. Son objectif est de développer une approche prédictive de la concentration tissulaire (exposition interne) d'un mélange de contaminants par une approche de modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK¹⁰⁴). Cette modélisation mathématique permettra de quantifier les niveaux d'exposition à un mélange de dix contaminants, connus pour perturber le système endocrinien : β -hexachlorocyclohexane, Dichlorodiphényltrichloroéthane¹⁰⁵ (DDE), Hexachlorobenzène, Polybromodiphényléther : congénère 209, Polychlorobiphényles : congénères 118, 138, 153, 170,

180 et 187¹⁰⁶. Le projet s'appuiera sur les données de biosurveillance recueillies dans la cohorte mère-enfant PÉLAGIE¹⁰⁷.



Illustration 22 : Petite fille avec ballon
(Crédits photographiques : Fotolia)

Des modélisations PBPK limitées à des composés individuels ont déjà été appliquées à des cohortes mères-enfants, mais sans tenir compte de la physiologie opérant lors de leurs transferts de la mère vers l'enfant ou encore de la croissance des organes pendant l'enfance.

Le transfert mère-enfant des contaminants par l'allaitement peut être négligeable ou important en fonction de leurs propriétés intrinsèques. Celles-ci seront prises en compte, tout comme les facteurs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques maternels favorisant ou non le transfert (liaison aux protéines plasmatiques ou tissulaires, coefficients de partage entre les tissus et le sang, taux de formation des métabolites...) et la durée d'allaitement pour estimer la fraction transférable.

La croissance physique (poids et taille) n'est pas proportionnelle à la croissance des organes, ce qui par un phénomène de dilution

¹⁰⁴ Modèle Pharmacocinétique à Base Physiologique.

¹⁰⁵ Principal métabolite de l'insecticide DDT

¹⁰⁶ À noter : le pourcentage de détection de ces substances dans le sang est élevé (généralement supérieur à 80%). Bien que ces substances soient interdites de nos jours, leur capacité de bioaccumulation dans les organismes et de rémanence dans l'environnement en font des contaminants ubiquitaires.

¹⁰⁷ Site : <https://www.pelagie-inserm.fr/>

entraîne des variations de la concentration des contaminants dans le sang et les autres organes. Les données physiologiques et anatomiques de 6 mois à 12 ans, permettront de décrire la courbe de croissance des enfants. Le volume des organes en rapport au poids corporel sera modélisé par des équations polynomiales tenant compte des données de la littérature.

Le modèle PBPK disposera *a priori* de quatre compartiments irrigués par la circulation systémique : les poumons, le foie, les tissus adipeux et un compartiment nommé « reste du corps »¹⁰⁸. La voie orale sera considérée comme la voie d'exposition majeure. Nous simulerons les dix substances en mélange dans la circulation systémique des enfants, pour lesquels les concentrations ont été mesurées initialement dans le sang du cordon à la naissance ainsi que dans le sang veineux périphérique à l'âge de 12 ans chez les enfants de la cohorte PELAGIE.

La modélisation PBPK permettra d'estimer la dose interne d'un mélange dans un continuum d'exposition, par une approche prédictive mais aussi retrospective, ce que les mesures de biosurveillance humaine ne peuvent faire. Cette approche apportera une plus-value aux études destinées à identifier des événements de santé dans un contexte où la période d'exposition critique peut précéder de plusieurs années les effets observés.

¹⁰⁸ Ce quatrième compartiment comprendra tous les organes qui ne participent pas de manière significative à la pharmacocinétique/pharmacodynamie décrite dans ce modèle.

Abréviations utilisées

ADN, Acide désoxyribonucléique

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

β-HCH, β-hexachlorocyclohexane

BKMR, De l'anglais "Bayesian Kernel Machine Regression"

BPA, Bisphénol A

BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive

CAP, Centre antipoison

CEIP-A, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictologie

CNRS, Centre national de la recherche scientifique

COSV, Composé organique semi-volatile

COV, Composé organique volatil

DAS, Débit d'absorption spécifique

DOHaD, De l'anglais "Developmental Origins of Health and Disease" (les origines développementales de la santé)

DSA, De l'anglais "Deletion/Substitution/Addition"

EAT, Études de l'alimentation totale

ECHA, Agence européenne des produits chimiques

EDEN, Étude longitudinale sur les Déterminants pré et post-natals précoces du Développement et de la santé de l'Enfant

ELENA, Étude Longitudinale chez l'ENfant avec Autisme

Elfe, Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

EWAS, De l'anglais "Exposome wide association study"

FOT, De l'anglais "Forced Oscillation Technique" (technique d'oscillation forcée)

HBM, De l'anglais "Human Biomonitoring"

HCB, Hexachlorobenzène

ICNIRP, Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants

IEEE, De l'anglais "Institute of Electrical and Electronics Engineers" (Institut des ingénieurs électriciens et électroniciens)

IL, Interleukine (cytokine)

Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale

MC, Maladie chronique (anciennement appelées MNT)

Mildeca, Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

MnBP, Mono-n-Butyl Phtalate

MNT, Maladie non transmissible

MoBa, De l'anglais "Norwegian Mother, Father and Child Cohort" (cohorte)

OCDE, Organisation de coopération et de développement économique

OMS, Organisation mondiale de la santé

PBDE, Polybromo-diphényléther

PBPK, De l'anglais "Physiologically Based Pharmacokinetic" (modèle pharmacocinétique basée sur la physiologie)

PCB, Biphénylpolychlorés

PE, Perturbateur endocrinien

PÉLAGIE, Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance (cohorte mère-enfant)

PFAS, De l'anglais "per- and polyfluoroalkyl substances" (substances per- et polyfluoroalkylées)

PFOA, Acide perfluorooctanoïque

PFOS, Acide perfluorooctanesulfonique

PM, De l'anglais "Particulate Matter" (matière particulaire)

PND, Produit de nettoyage et de désinfection

PNR EST, Programme national de recherche en Environnement-Santé-Travail

POP, Polluant organique persistant

p,p'-DDE, Dichlorodiphényltrichloroéthane

PTH, Hormone parathyroïdienne

SDQ, De l'anglais "Strengths and Difficulties Questionnaire"

SIG, Système d'information géographique

SSE, Statut socio-économique

TGF, De l'anglais "Transforming Growth Factor" (cytokine, facteur de croissance transformant)

TNF, De l'anglais "Tumor Necrosis Factor" (cytokine, facteur de nécrose des tumeurs)

TSA, Troubles de spectre autistique

TSH, De l'anglais "thyroid-stimulating hormone" (hormone thyroïdienne)

UNICEF, Fonds des Nations unies pour l'enfance

UV, Ultra-violet

VIH, Virus de l'immunodéficience humaine

VLEP, Valeur limite d'exposition professionnelle

Table des illustrations

Illustration 1 : Principales maladies contribuant à la charge de morbidité imputable à l’environnement chez les enfants de moins de cinq ans, 2012 (Source : OMS - Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO).....	5
Illustration 2 : LED, les recommandations pour le public (Source : Anses).....	7
Illustration 3 : Effets sanitaires potentiels des technologies audiovisuelles en 3D stéréoscopique (Anses, Édition scientifique, juil. 2014)	8
Illustration 4 : Expositions aux technologies de réalité virtuelle et/ou augmentée (Anses, Édition scientifique, juin 2021)	8
Illustration 5 : Message d’avertissement Nintendo 3DS	8
Illustration 6 : Atlas de la santé infantile et de l’environnement (OMS, mars 2018).....	9
Illustration 7 : Les 1000 premiers jours (Ministère des Solidarités et de la Santé, sept. 2020).....	9
Illustration 8 : Les facteurs de protection et de risque pour le bien-être des enfants tout au long de la vie (Source : OMS/UNICEF/The Lancet).....	10
Illustration 9 : Les jeunes enfants dans les crèches	12
Illustration 10 : Les enfants face à la pollution urbaine atmosphérique (Crédits : Getty Images)	17
Illustration 11 : Cohorte ELENA, étude longitudinale chez l’enfant avec autisme.....	19
Illustration 12 : Localisation géographique des patients de la cohorte ELENA (Source : Centre Ressources Autisme – Languedoc Roussillon).....	20
Illustration 13 : L’exposition réelle des enfants aux nouvelles technologies (Crédits photographiques : Getty Images)	22
Illustration 14 : Exposition aux radiofréquences et santé des enfants (Anses, Édition scientifique, juin 2016).....	23
Illustration 15 : Les anomalies du comportement chez l’enfant (Crédits photographiques : Getty Images)	24
Illustration 16 : Hot dog (Crédits photographiques : Fotolia)	27
Illustration 17 Étude de l’alimentation totale infantile (Anses, Édition scientifique, sept. 2016)	29
Illustration 18 : Schéma du projet BETA dans le cadre de la grande cohorte familiale E3N-E4N.....	30
Illustration 19 : <i>Le Dico des drogues</i> (Source : Drogues-Info-Service.fr).....	32
Illustration 20 : Protoxyde d’azote (Anses, Édition scientifique, sept. 2021)	32
Illustration 21 : Moment de lecture partagé.....	34
Illustration 22 : Petite fille avec ballon.....	35

Mentions légales

Ce numéro des *Cahiers de la Recherche* a été réalisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans le cadre de l'animation et de la valorisation du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail (PNR EST).

Ont contribué à ce numéro

Amaria Baghdadli, CHU Montpellier – **Juliette BLOCH**, Anses - **Laurent Boyer**, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil – **Nicolas Glaichenhaus**, CNRS, Université Côte d'Azur, Valbonne – **Chloé GREILLET**, Anses - **Francesca Romana Mancini**, Inserm U1018, Villejuif – **Dr Hélène Moche**, Institut Pasteur de Lille – **Luc Multigner**, Irset, Rennes – **Dr Fabrice Nessler**, Institut Pasteur de Lille – **Claire Philippat**, Inserm U2109, La Tronche – **Dr Anne Platel**, Institut Pasteur de Lille – **Giulia Sacco**, UMR 6164, Université de Rennes 1 – **Valérie Siroux**, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble – **Cécilia SOLAL**, Anses - **Maxim Zhadobov**, UMR 6164, Université de Rennes 1

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Marthe-Louise Boye, Paulina Cervantes, Fabrice Coutureau-Vicaire, Aurélie Desbrée, Isabelle Domain, Christine Druerne, Laëtitia Dubois, Melody Enguix, Sophie Guitton, Delphine Lascar, Ivan Le Gallo, Sophie Le Quellec, Lucie Moreels, Anne-Laure Moriaux, Frieda Ngoué, Aurélie Pajon, Sabine Puiseux, Matthieu Schuler, Anne Tilloy

Directeur de la publication :

Roger GENET (Directeur général, Anses)

Conception et réalisation :

Nathalie RUAUX (Direction financement Recherche et Veille, Anses)

Suivez l'actualité de l'Agence sur les réseaux sociaux



@Anses_fr



<https://www.linkedin.com/company/french-agency-for-food-environmental-and-occupational-health-&-safety-anses->

Archives ouvertes

HAL-Anses est la plateforme d'auto-archivage permettant le dépôt et la consultation de l'ensemble de la production scientifique des chercheurs et des évaluateurs scientifiques de l'Anses (hors avis).

Découvrez la collection des *Cahiers de la Recherche* sur la plateforme d'archive ouverte HAL-Anses !

The screenshot displays the HAL-Anses website interface. At the top, there is a navigation bar with 'CCSD HAL' and links to 'Epubsances.org', 'Sciencesconf.org', and 'Support'. Below this, the main header features the 'LES CAHIERS DE LA RECHERCHE' logo and the HAL logo. A navigation menu includes 'Page d'accueil', 'Consultation', 'Recherche', and 'Site internet'. The main content area is divided into two columns. The left column, titled 'ACTUALITÉS', features an article titled 'RÉSISTANCES ET MÉTHODES ALTERNATIVES (28/12/17)' with a detailed abstract. The right column, titled 'RECHERCHE', contains a search bar and a 'MOTS CLÉS' section listing various scientific terms such as 'Pesticide', 'Exposition', 'Cancer', and 'Leucémie'. At the bottom of the screenshot, a URL is provided: https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/CAHIERS_DE_LA_RECHERCHE.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL est destinée au dépôt et à la diffusion d'articles scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.





anses

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14, rue Pierre et Marie Curie - 94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr @Anses_fr