



# SANTÉ-ENVIRONNEMENT ET SANTÉ-TRAVAIL NOUVELLES PERSPECTIVES DE RECHERCHES

**SÉMINAIRE DE PROSPECTIVE SCIENTIFIQUE  
ET DE LANCEMENT DU PROGRAMME RECHERCHE  
DU PLAN NATIONAL SANTÉ ENVIRONNEMENT ET DU PLAN SANTÉ TRAVAIL**

**Document d'orientation scientifique**

**31 mars et 1<sup>e</sup> avril 2005**

organisé par  
le ministère délégué à la Recherche

le CEA, le CEE, le CNRS, la CPU, l'INED, l'INRA, l'INSERM, l'Institut Pasteur, l'IRD,

dans le cadre du Plan national santé environnement et du Plan santé travail  
en liaison avec

le ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, le ministère de l'Écologie  
et du Développement durable, le ministère de l'Emploi, du Travail et de la Cohésion sociale

# 2

## LES IMPACTS DES CONDITIONS ENVIRONNEMENTALES SUR LA SANTE HUMAINE

---

*La connaissance des impacts des conditions environnementales, y compris dans l'environnement professionnel, sur la santé humaine nécessite de mobiliser les sciences bio-médicales, microbiologie moléculaire, biologie cellulaire et moléculaire, physiologie, toxicologie, et épidémiologie. L'interdisciplinarité doit être renforcée entre les spécialistes, les épidémiologistes, les métrologistes des pollutions et des expositions, les cliniciens, les expérimentateurs.*

*Les domaines d'investigation sont nombreux : troubles respiratoires, immuno-allergiques, neurologiques, musculo-squelettiques, de la reproduction, cancer, maladies infectieuses.*

*L'enjeu scientifique majeur est de déterminer la part respective des différents facteurs, notamment de cerner les interactions des facteurs environnementaux avec les autres déterminants de la santé, qu'ils soient comportementaux, sociaux ou génétiques.*

*Deux grands niveaux d'investigation sont concernés :*

- la description des mécanismes d'action des contaminants, leur devenir dans l'organisme, l'étude in vitro et in vivo des effets des expositions, la détermination des doses-effets, des fenêtres d'exposition et des effets à long terme, la mise au point de marqueurs d'effet et de sensibilité,*
- l'évaluation des risques à travers le recueil des données d'exposition environnementales, professionnelles ou alimentaires de la population aux substances, l'identification des populations à risques.*

# Pathologies respiratoires et Environnement

---

## *Coordinatrices*

*Isabella Annessi-Maesano*, actuellement INSERM U472 Université Paris 11  
puis INSERM U707 Université Paris 6  
*Francelyne Marano*, LCTC EA 1553 Université Paris 7

## *Contributions*

*Jacques Ameille*, Service de médecine du travail, Hôpital de Garches  
*Michel Aubier*, INSERM U700, Université Paris 7  
*Patrick Brochard*, EA 3672, Université Bordeaux 2  
*Denis Charpin*, Service de Pneumoallergologie, Hôpital Nord Marseille  
*Frédéric De Blay*, Service des Maladies Respiratoires, CHU Strasbourg  
*Roger Marthan*, INSERM U3563, Université Bordeaux 2  
*Jean-Claude Pairon*, INSERM E 0337, Université Paris 12  
*Marie Claude Jaurand*, INSERM U674, Université Paris 7

## Contexte général

Ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence le rôle de l'environnement dans la morbidité et la mortalité d'origine respiratoire. Parmi d'autres facteurs environnementaux (Tableau 1), la pollution atmosphérique d'origine anthropique apparaît comme responsable de l'aggravation de pathologies telles que l'asthme et les allergies (Burnett et al 1995, Schwartz et al 1996, Segala et al 1998, Kunzli et Tager 2000) ainsi que de l'augmentation de l'incidence de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (Atkinson et al 2001). Par ailleurs, les études épidémiologiques sur les effets à court terme montrent une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires lors des épisodes de pollution particulaire. Enfin, une étude récente (Pope et al 2002) met en relation pollution atmosphérique et cancer. Il faut cependant noter que peu de données existent sur les effets respiratoires de polluants tels que les nanoparticules, les métaux lourds, les composés organiques volatils, le fluor, les gaz à effet de serre (CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, les CFC, HFC, PFC et SF<sub>6</sub>) et d'autres substances telles que les organochlorés (dioxines et furannes, les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP), qui commencent à être très répandues au niveau de la population générale. Ces études épidémiologiques, en général concordantes, en particulier pour les effets à court terme, posent de nombreuses questions de santé publique.

**L'asthme** constitue un problème important du fait de sa prévalence élevée, d'un profil de sévérité accru (50% d'asthmes persistants) et donc du surcoût socio-économique induit. En France, c'est la plus fréquente des maladies infantiles chroniques, avec une prévalence cumulée de l'ordre de 7% chez les enfants âgés de 6 à 7 ans, et de 10,6% chez les adolescents de 13 à 14 ans, d'après l'étude internationale ISAAC (International Study on Asthma and Allergies in Childhood). Cette étude montre également que 14% des adolescents déclarent avoir eu au cours des 12 derniers mois, des symptômes de rhinite ou de conjonctivite ; ces symptômes étant associés le plus souvent à l'asthme. L'asthme est aussi excessivement prévalent chez l'adulte, 5,8% en souffrent en France d'après l'enquête « santé et protection sociale » conduite par le Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé en 1998. L'asthme fait partie des maladies allergiques dont la prévalence est en augmentation constante depuis plusieurs années, avec en France une prévalence qui a doublé dans les 40 dernières années. Chaque année, en France il est responsable de 840 000 journées d'hospitalisation et de près de 2000 décès dont 150 à 300 chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes. Les modifications de l'environnement allergénique en milieu intérieur ou extérieur, le rôle des polluants, du régime alimentaire ou des infections sont incriminées dans l'évolution (il vaut mieux dire évolution car certaines infections sont inversement liées à l'asthme !!!) de cette prévalence mais les déterminants en sont encore mal compris et des recherches sont nécessaires pour en mieux cerner les facteurs de risques, génétiques et environnementaux. Le rôle des allergènes dans l'apparition du terrain atopique (c'est à dire la capacité de produire des immunoglobulines E (IgE)) est une question essentielle et très débattue. Tant que les résultats à long terme des études de prévention primaire visant à éradiquer les allergènes ne seront pas connus,

aucune conclusion définitive ne pourra être tirée. Une fois le terrain atopique acquis, la question qui se pose est celle des effets de l'exposition à des allergènes de l'environnement associés aux polluants chimiques (gaz et particules) dans la modulation de la synthèse des IgE vis à vis de ces allergènes.

Les **bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)** constituent également un problème important de santé publique. Ces maladies touchent en France environ 6 millions d'individus et elles sont en augmentation constante. La BPCO représente la 4<sup>ème</sup> cause de décès en Europe avec des projections au niveau mondial qui augmentent (3<sup>ème</sup> cause à partir de 2020). Le tabagisme actif et passif, la pollution atmosphérique et l'environnement professionnel jouent un rôle majeur dans sa survenue sans qu'on sache encore de façon précise les rôles respectifs de ces facteurs de risque et les mécanismes associés à la survenue de ces pathologies sont encore mal compris .

Le problème du **cancer broncho-pulmonaire** associé à la pollution atmosphérique reste encore discuté si on exclue les expositions professionnelles. En effet, des polluants potentiellement cancérigènes tels que le formol ou le benzène, peuvent être détectés dans l'air extérieur et intérieur. Dans les constituants organiques des particules atmosphériques, en particulier les particules Diesel, se trouvent des hydrocarbures aromatiques polycycliques comme le benzo-a-pyrène. Mais il faut tenir compte de leur concentration qui est en général très faible. Sur des modèles animaux, le potentiel cancérigène des particules n'est observé que pour des concentrations 100 à 1000 fois supérieures aux concentrations atmosphériques. Les études épidémiologiques récentes posent cependant le problème de l'exposition à long terme à des mélanges de polluants même s'ils sont à des concentrations faibles dans l'air inhalé. Certaines données montrent une augmentation du risque de cancer pulmonaire en condition environnementale, en particulier en association avec les particules atmosphériques en milieu urbain. Cependant, on connaît peu de chose des effets biologiques de ces mélanges de polluants.

Les études épidémiologiques jouent un rôle essentiel dans le domaine des relations santé respiratoire-environnement mais, si elles permettent d'établir un lien entre l'exposition à un facteur et la survenue de la maladie, elles ne permettent pas de donner une explication causale aux associations observées. Les études expérimentales qui leur sont généralement associées ont par contre cette capacité. Par ailleurs il est important d'évaluer le rôle spécifique des différents composants de ces polluants dans la réponse biologique, en particulier inflammatoire, très souvent associée à ces maladies. Cette dernière est généralement liée à la production d'un stress oxydant, généré directement pour des polluants gazeux tels que l'ozone et les oxydes d'azote ou indirectement, après métabolisation pour les polluants organiques ou interaction avec la cellule cible pour les polluants particulaires. La question des effets biologiques se pose actuellement de façon aiguë avec les nanoparticules, qu'elles soient d'origine industrielle ou générées secondairement à partir de polluants primaires de l'atmosphère. Ces particules pénètrent par inhalation jusqu'aux alvéoles pulmonaires mais pourraient également passer à travers les barrières épithéliales et endothéliales pour atteindre d'autres organes tels que le cœur ou le cerveau; cela leur confère un caractère potentiellement toxique, mais leurs effets sur la santé sont presque ignorés à l'heure actuelle (Colvin 2001, 2004, Hoet et al 2004). Une des questions primordiales est de savoir comment, et dans quelle mesure, ces particules sont capables de franchir les barrières épithéliales et de s'accumuler dans des organes à distance de leur voie d'entrée ; l'appareil respiratoire jouant un rôle clé dans ces processus.

De nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années dans la connaissance des effets des polluants atmosphériques sur la santé et de leurs mécanismes d'action. Les données acquises sont issues d'études expérimentales (expositions humaines contrôlées, modèles animaux et cellulaires) ces différentes approches étant complémentaires et indissociables pour vraiment appréhender les effets des polluants environnementaux et les pathologies qu'ils peuvent engendrer ou aggraver. Les travaux *in vitro* sur différents types de cellules de l'appareil respiratoire ont permis de mettre en évidence les effets pro-inflammatoires et mitogènes de différents polluants, notamment des particules, et de disséquer les mécanismes cellulaires et moléculaires des réponses biologiques. Cette approche qui a l'avantage de mettre directement en relation le polluant et sa cible cellulaire et de permettre d'établir plus facilement qu'*in vivo* une relation dose-effet, est fortement encouragée dans le cadre du développement des méthodes alternatives à l'expérimentation animale. Cependant, si les études sur culture cellulaire sont utiles dans les tests de « screening » et essentielles pour déterminer les mécanismes d'action, il faut être prudent dans l'extrapolation des résultats à l'homme. En effet, elles ne permettent en particulier que difficilement l'étude des interactions entre différents types cellulaires et avec le micro-environnement cellulaire, interactions qui sont susceptibles, de modifier profondément les réponses de ces cellules aux polluants. Les études chez l'homme sain ou

malade, lors d'expositions contrôlées, ainsi que l'expérimentation animale, en particulier sur des modèles animaux de pathologies humaines, représentent donc un complément indispensable aux études *in vitro*. Un autre aspect actuellement mal pris en compte, tant dans les études épidémiologiques qu'expérimentales, à cause de sa complexité, concerne l'étude des expositions multiples et des expositions chroniques à des faibles doses ainsi que la variabilité des réponses en relation avec la susceptibilité génétique. Aujourd'hui, l'amélioration de l'évaluation des relations entre environnement et santé, en particulier dans le domaine du cancer, passe par l'étude des interactions entre les gènes et les facteurs environnementaux, soit à partir d'études toxicologiques en amont, soit par l'analyse cellulaire et moléculaire des cellules et des tissus pathologiques, en aval.

Les expositions professionnelles aux polluants atmosphériques d'origine industrielle sont mieux connues et les méthodes développées dans ce domaine (métrologie, mesure de l'exposition, études épidémiologiques, recherche des mécanismes d'action) ont jeté les bases des approches épidémiologiques et expérimentales utilisées dans le cadre des effets sanitaires des expositions environnementales. Cependant l'arrivée de nouvelles technologies contraint à maintenir une grande vigilance afin d'anticiper les risques. Ceci s'adresse en particulier aux domaines des fibres de substitution de l'amiante et des nanotechnologies où le développement de l'utilisation industrielle des nano particules (nano tubes et nano sphères) pose de façon aiguë la question de leurs effets biologiques. Dans le domaine de l'environnement au travail, les fibres minérales constituent des facteurs potentiels de risque, compte tenu de la connaissance des effets de l'amiante et de certaines fibres de substitution à l'amiante. Il est à noter que la problématique n'est pas limitée au milieu du travail, en raison de la très large utilisation de ces matériaux dans l'environnement général. Afin d'anticiper une toxicité éventuelle, la législation actuelle prévoit une classification pour les fibres, selon leur composition en oxydes alcalins et alcalino-terreux, et une exonération pour les fibres qui présentent certaines caractéristiques de « non biopersistance ». Cependant, de nouvelles fibres, de diverses compositions chimiques, sont constamment produites et les classifications reposant sur des données obtenues avec d'autres types de fibres ne sont pas nécessairement extrapolables à tout type de fibre. Par ailleurs, la notion de biopersistance comme facteur de risque pour la toxicité reste discutable, en particulier pour les effets cancérogènes. Si la biopersistance est un paramètre susceptible d'accroître un potentiel toxique, elle n'est pas une condition nécessaire à la toxicité ; de plus, la toxicité éventuelle de produits solubles n'est pas évoquée.

## **Les principales questions scientifiques**

### **L'approche épidémiologique**

Les questions de recherche principales portent sur les interactions qui peuvent moduler les effets de l'environnement sur la santé, au niveau de l'appareil respiratoire, à savoir : 1) l'interaction avec l'âge des sujets ; 2) les interactions de type gène-environnement (Liu) ; et 3) les interactions de type individus-environnement. La pollution à l'intérieur (Viegi) et à l'extérieur (Bernstein) des locaux et l'environnement de travail sont actuellement étudiés de façon privilégiée en raison des risques potentiels qu'ils constituent pour la population.

### ***Questions concernant les interactions qui peuvent moduler les effets de l'environnement***

#### *Effet de l'âge des sujets*

La façon dont l'environnement interagit avec l'organisme au cours des différents âges de la vie n'a pas été étudiée de façon systématique. Les expositions environnementales induisent des réponses physiopathologiques qui sont fortement conditionnées par l'âge, les enfants constituant l'un des groupes les plus vulnérables. Des produits chimiques inoffensifs pour les adultes peuvent causer des dommages irréversibles aux organismes des enfants (encore en formation). En raison de leur état de santé, certaines personnes âgées passent la totalité de leur temps dans un environnement confiné

(hôpital, maisons de séjour) où ils peuvent être fortement exposés à divers polluants atmosphériques incluant certains désinfectants

- Il est prioritaire de réaliser des études de cohorte de nouveaux-nés afin de déterminer les effets précoces (prénatals, périnatals, postnatals...) de l'environnement dont la pollution sur le développement et la persistance des maladies respiratoires dont l'asthme et la rhinite allergique. Ceci doit passer nécessairement par l'étude du développement de la fonction respiratoire et ventilatoire (nez, bronches, poumon). Le projet de cohorte nationale promue par l'INSERM et l'InVS devrait répondre à cette attente.
- De même, il faut réaliser des études de suivi de personnes âgées afin de déterminer les réactions de l'organisme lorsqu'il y a vieillissement normal et /ou pathologique.
- En général, il faut étudier les effets à long-terme de l'exposition à la pollution atmosphérique.

#### *Interaction gène-environnement*

Il faut préconiser une acquisition plus approfondie des connaissances sur les interactions entre les facteurs environnementaux et les facteurs de susceptibilité génétique dans la survenue, l'évolution, la prévention des maladies respiratoires liées à l'environnement, plus particulièrement à l'aide d'étude d'épidémiologie génétique:

- Il faut identifier les facteurs génétiques responsables de phénotypes intermédiaires de la maladie afin de connaître les effets de l'environnement sur ceux-ci.
- Il faut identifier les facteurs de susceptibilité génétique et explorer les interactions gène-environnement sur la santé respiratoire des populations.
- Il faut individualiser les groupes à risque (asthmatiques, allergiques, comorbidité...).
- Enfin, il faut développer la modélisation mathématique proprement dite de l'interaction gène-environnement et étudier les courbes d'incidence des maladies respiratoires liées à l'environnement en fonction de l'âge des sujets atteints ainsi que des variations temporelles et saisonnières des polluants atmosphériques (environnement non-stationnaire).

#### *Interactions individu-environnement*

La mesure objective de l'exposition à la pollution atmosphérique ne tient pas compte des facteurs individuels (perception, comportements, vulnérabilités psychosociales), ce qui constitue une limite dans la détermination des risques associés à cette pollution ainsi qu'un obstacle dans la définition de mesures de prévention individuelles et collectives efficaces (Bickerstaff). Une telle approche se doit d'être multidisciplinaire.

- Elle nécessite le développement d'études pour mieux comprendre le rôle de la perception, des comportements et des vulnérabilités psychosociales dans le développement des maladies respiratoires liées à l'environnement. Pour cela, il faut développer des instruments standardisés.
- Il faut évaluer les dimensions psychologique et éthique dans les programmes de recherche, de prévention, et d'indemnisation des affections respiratoires professionnelles et environnementales (pas seulement néoplasiques), avec une mention particulière concernant les conditions de travail.

#### **Questions spécifiques à la pollution atmosphérique à l'intérieur et à l'extérieur des locaux**

Au vu des connaissances acquises grâce aux études épidémiologiques, des nouvelles pistes de recherche se dégagent. Parmi les plus importantes l'on trouve :

- **dans le domaine de l'exposition**
  - ✓ l'intégration des concepts de bio-marqueur, d'exposition personnelle, des budgets Espace-Temps, des mesures micro-environnementales et des scénarii d'exposition afin d'estimer l'exposition individuelle au mieux, et la mise au point de banques de données environnementales voire biologiques afin de pouvoir tester des hypothèses *a posteriori* ;
  - ✓ le développement de la modélisation et les inventaires des expositions.

- **dans le domaine des effets sur la santé**
  - ✓ les effets des particules ultrafines et des nanoparticules ; l'impact de la composition des particules ; les effets d'interaction entre les particules et les autres indicateurs de pollution (multi-expositions) ;
  - ✓ les effets à long terme des polluants atmosphériques surtout dans le cas de doses faibles sur la santé des nouveaux-nés, sur la morbidité chronique, sur les années de vie perdue, sur la qualité de vie, sur la restriction d'activité ;
  - ✓ la détermination de la part respective des pollutions extérieures et intérieures aux locaux dans la genèse des maladies allergiques respiratoires ;
  - ✓ une attention particulière doit être donnée aux polluants émergents et aux multiexpositions. La mise au point de méthodes statistiques appropriées pour l'analyse des associations est nécessaire ;
  - ✓ dans le domaine des allergies respiratoires, les priorités sont de mieux connaître l'impact des moisissures de l'habitat sur la santé et de disposer d'extraits allergéniques fiables pour le diagnostic et le traitement ;
  - ✓ l'utilisation de l'épidémiologie biologique pour l'identification des mécanismes d'action sous-jacents.
- **dans l'évaluation de l'impact sanitaire des politiques de prévention**, il faut estimer l'impact de la réduction des niveaux de la pollution atmosphérique en France et dans d'autres pays européens.

### **Questions spécifiques aux effets des expositions professionnelles**

#### • *Cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome*

L'estimation des effets en fonction de la dose est au cœur de la médecine environnementale. Ces effets ont été bien analysés dans des cohortes de travailleurs fortement exposés. Cependant, d'autres efforts de recherche doivent être menés.

- Développer des outils d'évaluation des expositions actuelles (métrologie) et passées (matrices E-E) aux cancérogènes.
- Définir le risque encouru par des travailleurs moins fortement exposés, et au-delà pour la population générale exposée à de faibles doses. Ce risque est le plus souvent évalué par une extrapolation vers les faibles doses des données observées pour des fortes expositions, faute de données épidémiologiques permettant l'analyse de la relation dose-réponse aux doses moyennes ou faibles.
- Développer des études épidémiologiques portant sur des populations exposées de façon intermittente à des concentrations moyennes pourrait permettre d'affiner la connaissance du risque.
- Poursuivre les études cas-témoins en cours pour rechercher des facteurs étiologiques, professionnels ou environnementaux, autres que l'amiante (programme PNSM), car la fraction de risque de mésothéliome attribuable à d'autres facteurs que l'amiante est évaluée aux environs de 20% des cas chez l'homme et 60% chez la femme.
- Etudier les relations plaques pleurales – cancer broncho-pulmonaire et plaques pleurales-mésothéliome. Il est généralement admis que pour un niveau d'exposition donné à l'amiante, l'existence de plaques pleurales ne confère pas de risque additionnel de développer un cancer broncho-pulmonaire ou un mésothéliome. Il existe cependant très peu de données dans la littérature internationale permettant de valider cette hypothèse.
- Poursuivre des études cas-témoins en cours permettant de calculer les fractions de risque de cancer broncho-pulmonaire ou de cancer des voies aéro-digestives supérieures attribuables à des facteurs autres que l'amiante.
- Mettre en place des études d'épidémiologie moléculaire (notamment sur des échantillons facilement accessibles (expectoration), visant à évaluer la valeur diagnostique de marqueurs biologiques d'effet (mutation de certains gènes) dans des populations bien caractérisées sur le plan des expositions antérieures, atteintes de cancer broncho-pulmonaire ou de mésothéliome.

- Etudier les facteurs individuels de susceptibilité aux cancers (polymorphismes enzymatiques du métabolisme des xénobiotiques), les profils mutationnels et génétiques des tumeurs selon les facteurs de risque (dans une perspective de meilleures évaluations des risques attribuables), et des nouveaux outils en vue de développer des outils de dépistage précoce des cancers broncho-pulmonaires.

#### ● *Asthmes professionnels*

La fraction de risque attribuable à des facteurs professionnels est évaluée autour de 10% dans la littérature internationale mais il n'existe pas de données françaises. L'observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) - programme de surveillance reposant sur un réseau de médecins des services et unités de pathologie professionnelle, de médecins du travail, de pneumologues et de médecins conseils de la Sécurité sociale, mis en place par la Société française de médecine du travail et la Société de pneumologie de langue française - a permis d'identifier et de hiérarchiser les étiologies et les situations professionnelles à risque. Il a ainsi servi de support à l'élaboration de programmes de prévention primaire. Sa pérennisation, prévue par le plan asthme gouvernemental doit permettre le repérage précoce d'étiologies émergentes et d'évaluer l'impact des actions de prévention.

- Des études réalisées sur le territoire national (par exemple études cas-témoins en population générale) sont nécessaires pour évaluer la part des facteurs professionnels.
- Les niveaux d'exposition nécessaires pour induire une sensibilisation aux allergènes professionnels (dose seuil, débit de dose) sont encore très mal connus. Des études sont nécessaires dans ce domaine, notamment dans une optique de prévention.

Les autres thèmes de recherche à développer sont :

- Les interactions entre le tabagisme actif et la sensibilisation aux allergènes professionnels.
- Les rôles du tabagisme passif, professionnel ou domestique, dans l'induction de l'asthme.
- le rôle de la susceptibilité génétique.
- l'étude des relations entre les expositions domestiques ou professionnelles aux produits de nettoyage en spray et l'asthme.
- Les associations asthmes professionnels - rhinites professionnelles et relations temporelles entre les deux maladies.

#### ● *BPCO professionnelles*

Le nombre de BPCO d'origine professionnelle est dramatiquement sous-estimé par les statistiques françaises des cas reconnus en maladie professionnelle. Certaines publications internationales récentes ont évalué la fraction de risque de bronchite chronique ou de BPCO entre 16 et 20 % dans des populations non fumeuses. Il n'existe pas de données françaises récentes sur l'incidence ou la prévalence des BPCO professionnelles en population générale. Un excès de risque de BPCO est établi dans plusieurs secteurs d'activité (secteur minier, industrie extractive, industrie textile, milieu céréalier, élevage des porcs, milieu de production laitière). Il est suspecté dans de multiples autres secteurs : cimenterie, soudure, travail du bois, usinage de métaux, etc.

- Pour les nuisances suspectées, des études longitudinales, en population sélectionnée, comportant une évaluation rigoureuse des expositions et des mesures itératives de la fonction respiratoire sont nécessaires pour établir l'existence de relations causales.

#### **L'approche expérimentale**

Les questions se posent d'une part en terme de physiopathologie dans le cadre de la réponse au niveau de l'organe cible, l'appareil respiratoire, ou à l'échelle systémique et d'autre part dans la compréhension cellulaire et moléculaire des mécanismes mis en œuvre.

Une attention particulière est à apporter **aux mécanismes de transduction** liant l'interaction cellule (épithéliale, musculaire, inflammatoire...) – polluant à la réponse physiopathologique, en particulier pour les effets à distance qui peuvent en résulter. **L'importance des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et de la protection antioxydante** est à prendre en compte en terme de susceptibilité individuelle.

L'effet des polluants sur le **remodelage bronchique** (prolifération épithéliale et musculaire, dépôt de collagène...) est à évaluer.



Enfin, la **circulation pulmonaire**, à l'interface des effets respiratoires et cardio-vasculaires des polluants, doit être particulièrement étudiée et, d'une manière plus générale, une analyse doit être faite pour identifier les sites de translocation des polluants différents du poumon (autres organes, plèvre ...).

Dans ce contexte, le prélèvement de tissus pulmonaires d'origine humaine, les développements expérimentaux récents qui incluent le LBA, l'expectoration induite, la microdissection laser... permettent d'aborder ces mécanismes à l'échelon tissulaire, cellulaire et moléculaire sur l'ensemble des populations cellulaires impliquées. Les avancées des techniques de culture cellulaire sont utilisées pour l'obtention ou le maintien de cellules différenciées (épithélium mucociliaire, cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, macrophages alvéolaires ...) seules ou en coculture afin de reconstituer *in vitro* l'interaction cellules cibles-polluants et permettre une analyse moléculaire des réponses. Parallèlement des modèles animaux pathologiques doivent être développés afin de mieux appréhender les réponses d'individus potentiellement sensibles (asthmatiques, emphysémateux, cardiaques...). L'influence de l'âge, du sexe doit être considérée. Les mécanismes de cancérogénèse peuvent être mieux compris à l'aide de souris transgéniques.

Par ailleurs, le type des expositions doit être re-envisagé. En effet, entre l'approche polluant par polluant et les expositions "en conditions réelles", **des études d'effets additifs ou synergiques de polluants** doivent être conduites. De même, l'effet **de concentrations plus faibles** que celles étudiées jusqu'à présent, au besoin pour des expositions plus longues doit être recherché.

### **Questions concernant les polluants atmosphériques d'origine anthropique liés aux transports, aux sources fixes industrielles et se retrouvant dans l'habitat**

- Ces polluants peuvent-ils être directement impliqués dans la genèse de des maladies respiratoires ?
- Ces polluants aggravent-ils une pathologie préexistante ?
- Par quels mécanismes aux différents niveaux (cellulaire et moléculaire, organes, organisme) les effets délétères des polluants s'exercent ils ?
- Existe-t-il des groupes de sujets ou de patients plus vulnérables à l'effet des polluants ?
- Existe-t-il des effets synergiques entre différents polluants (atmosphériques, de l'environnement intérieur, tabac..) ?
- Quelles interactions avec la pollution biologique (allergènes de l'environnement intérieur et extérieur) ?
- Est-ce que la pollution environnementale facilite les infections respiratoires virales ou bactériennes et par quels mécanismes ?

### **Les différents points suivants paraissent importants à développer :**

- La standardisation des techniques d'exposition aux aérosols.
- L'étude des expositions chez des sujets à risque (asthmatiques et BPCO).
- L'étude des effets biologiques des particules fines, ultrafines et des nanoparticules, en particulier de leur capacité à franchir les barrières biologiques.
- L'étude des conséquences de l'exposition sur le matériel génétique (mutations etc...).
- Une meilleure caractérisation des phénomènes inflammatoires pulmonaires induits par ces particules et les conséquences notamment en terme de remodelage bronchique.
- Les relations entre ces phénomènes d'inflammation pulmonaire et les modifications de la fonction respiratoire ainsi que de la circulation pulmonaire et l'étude sur d'autres organes.
- La relation gène-environnement à travers l'étude du polymorphisme des enzymes du métabolisme des xénobiotiques ou EMX (Cytochromes P 450, N-acétyltransférases...) et des enzymes impliquées dans la protection antioxydante ainsi que de leur expression dans l'appareil respiratoire.
- L'étude du métabolisme des polluants en relation avec la réponse inflammatoire et le risque « cancer » ainsi que les effets de ces polluants seuls ou en association sur les activités enzymatiques des EMX.

### **Questions spécifiques aux pollens et aux allergènes de l'environnement domestique**

- **Métriologie:** améliorer les méthodes de mesure des allergènes polliniques par exemple par l'utilisation d'anticorps dirigés contre les molécules allergéniques des pollens (pouvant être reproduits sous forme d'allergènes recombinants).
- **Recherche chez l'homme :** il serait souhaitable de développer la recherche sur les particules cytoplasmiques polliniques, de connaître le mode de libération des allergènes et leur pénétration dans les voies respiratoires.
- **Pour améliorer le diagnostic,** il est important de connaître la pertinence clinique des différentes molécules allergéniques polliniques. Des tests de provocation nasale et bronchique avec les panallergènes (tels que la profiline ou les protéines liant le calcium) pourraient être proposés.
- **Concernant les allergènes d'acariens ou le chat,** il conviendrait de s'intéresser aux cofacteurs de la réponse bronchique ou nasale à l'allergène. Il conviendrait de porter son attention aux polluants chimiques tels que les aldéhydes, les ammoniums quaternaires ou les particules diesel qui peuvent interférer avec la réaction allergique.

### **Questions spécifiques à l'amiante et aux fibres de substitution**

- Quelle est la réponse des cellules de l'appareil respiratoire (cellules bronchiques, mésothéliales ; macrophages, pneumocytes), aux nouvelles fibres de substitution à l'amiante ?
- Existe-t-il des facteurs de susceptibilité à l'effet délétère/cancérogène des fibres de substitution à l'amiante ? Le développement actuel de souris invalidées sur des gènes d'intérêt pour certaines pathologies ou sur des gènes codant pour des voies de signalisation et des voies métaboliques impliquées dans des processus physio-pathologiques sont d'un intérêt majeur pour aborder cette problématique.
- Existe-t-il une synergie entre l'exposition aux fibres de substitution à l'amiante et d'autres facteurs environnementaux présents en milieu du travail ?
- Quelles sont les caractéristiques moléculaires des cellules pathologiques ? Les approches concernent les études physio-pathologiques, génétiques et les études à grande échelle (transcriptome, protéome, métabolome).

## **Dynamique scientifique à l'étranger**

### **Etudes épidémiologiques**

#### ***Dans le domaine de la pollution atmosphérique à l'extérieur des locaux***

A travers les 4<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> programmes cadres, la Commission Européenne a joué un rôle essentiel dans la promotion des études sur les effets de la pollution atmosphérique. L'étude APHEA (Air Pollution and Health – a European approach) a fait non seulement avancer la connaissance des effets à court terme de la pollution atmosphérique mais aussi permis de développer des méthodes entièrement nouvelles pour analyser les relations entre pollution et santé. L'étude PEACE (Pollution effects on Asthmatics Children in Europe) a permis de comprendre les effets de certains polluants chez les asthmatiques. Les études Health effects of Air Pollution on Susceptible Subpopulations (HEAPSS) et Relationship between Ultra fine and fine particulate matter in Indoor and Outdoor air and respiratory Health (RUIOH) ont permis d'étudier les effets des particules ultrafines. Dans le contexte de la pollution atmosphérique, l'étude Small Area Variations In Air Quality and Health (SAVIAH) a permis de développer une méthode d'évaluation de l'exposition individuelle en utilisant un système d'information géographique. Cette méthode a été utilisée dans des études de cohorte de nouveaux-nés (Traffic Related Air Pollution and Chronic Airway disease in children (TRAPCA) et Effects of outdoor and indoor AIR pollution on the development of ALLERGIC diseases in children (AIRALLERG)). Plus récemment, quelques études se sont occupées des la cancérogenèse des particules (Effects of PAHs in environmental pollution on Exogenous and endogenous DNA damage (EXPAH), Health Effects of Particles from Motor Engine exhaust and Ambient air Pollution (HEPMEAP), Respiratory Allergy and

Inflammation RAIAP). Des études sont actuellement en cours aux EU sur ces mêmes thèmes. Par ailleurs, l'Health Environment Institute a financé deux études européennes (une en Allemagne et l'autre aux Pays Bas) (pour tous ces programmes consulter [www.cordis.org](http://www.cordis.org)).

### ***Dans le domaine de la pollution atmosphérique à l'intérieur des locaux***

La recherche dans ce domaine est particulièrement active d'une part dans les pays scandinaves, d'autre part aux Etats-Unis et au Canada en raison notamment de la rudesse du climat dans ces régions avec nécessité d'étanchéifier les logements. Les grandes revues internationales consacrées à ces thématiques sont d'ailleurs basées dans ces pays. Il existe plusieurs sociétés savantes dans ce domaine, notamment l'International Society for Environmental Epidemiology, l'International Mycological Research Group... Un programme de recherche de l'OMS dénommé « Habitat et Santé » actuellement en cours a pour but d'évaluer les conditions de logement et leur relation avec l'état de santé ([www.euro.who.int/housing](http://www.euro.who.int/housing)). Dans ce programme une attention particulière est donnée à la perception individuelle de la pollution atmosphérique. Un laboratoire français y est impliqué.

### ***Dans le domaine des effets de l'environnement sur les maladies allergiques respiratoires***

Trois sont les grands programmes internationaux en cours

- Développement de matériel certifié pour les dosages des allergènes : CREATE
- GA<sup>2</sup>LEN : Global Allergy and Asthma European Network
- EuroPrevall (allergie alimentaire) : Programme Européen sur l'Allergie Alimentaire

## **Etudes expérimentales**

### ***Dans le domaine de la pollution atmosphérique et de ses effets respiratoires***

#### **● Les programmes européens**

Le soutien de la Commission Européenne dans le cadre du 6<sup>ème</sup> PCRD s'est essentiellement focalisé sur des programmes s'intéressant à une meilleure connaissance des émissions, et plus spécifiquement particulières liées aux transports, par exemple, le projet intégré EUROCHAMP qui a pour vocation d'étudier la chimie de l'atmosphère, en particulier des particules, dans des chambres de simulation. Par contre, peu de programmes de recherche expérimentale sur les impacts « Santé » ont été financés comme, par exemple, le programme « NANOSAFE » coordonné par la France sur la sécurité des nanotechnologies.

Un bilan intégré des connaissances (production des polluants, dispersion, exposition humaine) a été réalisé au sein du projet « Systematic Review of Health Aspects of Air Quality in Europe » conduit par la « World Health Organisation, WHO, European Centre for Environment and Health » de 2002 à 2004 pour le programme « Clean Air in Europe » (CAFE) de la DG Environnement. Ces travaux ont confirmé l'importance de la pollution particulaire et de la susceptibilité de différents groupes en population générale : fœtus et enfants, asthmatiques, personnes âgées atteintes de BPCO, ou de pathologies cardiovasculaires. Les études européennes et américaines analysées par les experts, essentiellement épidémiologiques et cliniques, ont montré que le fait de vivre dans un environnement avec un niveau élevé d'ozone et de particules atmosphériques, à côté d'industries métallurgiques, ou à proximité de routes très fréquentées était à l'origine d'effets adverses sur la santé respiratoire des enfants sans qu'on connaisse tous les déterminants de ces effets. Ceci a conduit à privilégier les études sur « enfants et pathologies respiratoires » dans la première phase du programme « European Environment and Health Strategy » pour 2004-2010.

L'action COST 633 de l'European Science Foundation (2002-2007) a pour vocation d'évaluer les méthodes d'analyses et les données concernant les émissions et les constituants physico-chimiques des polluants particulaires responsables de la morbidité et de la mortalité dans les populations européennes.

Le 7<sup>ème</sup> PCRD devrait mieux prendre en compte cette problématique dans ses futurs appels d'offres. Cependant, les laboratoires de recherche expérimentale s'intéressant au domaine « pathologie respiratoire et environnement » sont relativement peu nombreux. On en dénombre quelques unités par pays, en général dans le nord de l'Europe (Grande Bretagne, Allemagne, Belgique, Pays Bas, Suède, Norvège). Ils se retrouvent dans le cadre de Symposiums comme l'INIS ( International Inhalation Symposium) organisés par les centres les plus importants comme le Franhauffer Institute of

Toxicology and Aerosol Research de Hannovre et collaborent dans le cadre des projets européens. La thématique nanoparticules a été à l'origine de plusieurs colloques dans les deux dernières années.

- *Les programmes internationaux*

La thématique « Pathologies respiratoires et Environnement » est également développée dans le cadre des grands congrès internationaux de pneumologie tels que ceux de l'ERS ( European Respiratory Society) et l'ATS (American Thoracic Society) et d'allergologie et d'immunologie clinique telles que l' European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), l'American Academy of Allergology, Asthma and Immunology (AAAAI) et la World Allergology Organization (WAO). Aux USA les recherches se sont structurées ces dernières années sur les particules atmosphériques (PM). L'EPA soutient des « PM Centers » dans plusieurs universités : Washington, Rochester, NY University, South California, L.A. University, ainsi que dans ses propres laboratoires. Enfin des laboratoires travaillent dans ce domaine au Canada ( TOXEN et CIRTOX au Québec) et au Japon.

### ***Dans le domaine de l'amiante et des fibres de substitution***

La réglementation en vigueur a été un frein à la recherche sur les effets des fibres de substitution à l'amiante. Cependant, des publications paraissent constamment dans la littérature étrangère et des questions sont posées sur les moyens d'améliorer la connaissance du risque et les mécanismes de toxicité (voir par exemple Greim HA, 2004).

## **Potentiel de recherche en France et les manques**

### **Equipes d'épidémiologie**

Il est aujourd'hui limité à quelques équipes de recherche appartenant à l'INSERM (Dr I Annesi-Maesano (U707, Paris), Dr I Baldi et Dr JF Tessier (EA 3672, Bordeaux), Dr F Neukirch (U 408, Paris), Dr F Kauffmann (U472, Villejuif), Prof D Zmirou (U 420, Nancy et AFSSE), l'InVS (Département Environnement et Santé, St Maurice), l'Université (Mme I Momas (Paris V ) ... Les programmes de recherche PRIMEQUAL-PREDIT I et II ont soutenu plusieurs programmes de recherche. De même, l'ADEME a financé des bourses de recherche. Dans le cas de l'exposition à l'intérieur des locaux ces mêmes équipes sont impliquées ainsi que le CSTB. En France en 1999 a été créée l'Observatoire National de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) dont la campagne opérationnelle est en cours sur un échantillon national représentatif de 720 logements afin de mettre au point des protocoles standardisés de mesure des polluants de l'intérieur et d'estimer les expositions individuelles à l'aide de budgets espace-temps. Cette initiative situe la France au premier rang des recherches dans la mesure des polluants intérieurs. Dans le cadre de l'OQAI, une enquête épidémiologique menée à l'initiative de l'INSERM permettra d'étudier les relations transversales entre certains polluants et les symptômes et les maladies respiratoires (Mme I Annesi-Maesano (U707), Mme B. Leynhaert (U 408)). Dans le cas des moisissures, le potentiel est réel, en collaboration notamment avec le CSTB et l'INRA car les mycotoxines sont également produites par les moisissures contaminant les céréales et doivent faire l'objet d'un monitoring extrêmement précis dans les aliments. On peut regretter en France l'absence d'une approche multidisciplinaire, notamment au plan ministériel où Ministères de la Santé, de l'Environnement et du Logement devraient mettre sur pied une structure interministérielle sur le thème de l'habitat insalubre.

Dans le cadre de la santé au travail, des recherches épidémiologiques sont menées par des équipes de recherche de l'INSERM Unité 88, Unité 170, Unité 472, EO3-37 (Créteil), ESPRI (Nancy), ERI 3 « Cancers et Populations » ( Caen), Laboratoire Santé – Travail – Environnement (LSTE) : EA 3672 (Bordeaux), InVS (Département Santé – Travail), GIP + CERESTE (Lille), Institut Interuniversitaire de Médecine du Travail de Paris-Ile de France (IIMTPIF), l'Université de Marseille, l'Université de Nancy, l'Université de Rouen, l'Université de Besançon. Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies professionnelles (RNVPPP), réseau informatisé financé par la CNAM, permet la mise en commun et l'exploitation des observations de pathologie professionnelle provenant de l'ensemble des centres de consultation de pathologie professionnelle français.

## **Equipes de toxicologie et de recherche médicale dans le domaine**

Les programmes nationaux et les équipes :

### ***Pollution atmosphérique et pathologies respiratoires***

Des équipes de recherche se sont progressivement structurées grâce au programme PRIMEQUAL du Ministère de l'Environnement qui a joué, en relation avec l'ADEME, un rôle fondamental. Des contrats de recherche et des allocations de thèse ont été attribués à ce domaine depuis le début du programme. Ceci a permis de créer une communauté dans laquelle de nombreuses collaborations se sont établies et qui collabore avec des laboratoires d'autres disciplines grâce aux incitations du programme : métrologistes, physico-chimistes. Certaines équipes ont été ou sont impliquées dans des projets européens et ont établi des collaborations avec les laboratoires européens et américains du domaine :

- ✓ Institut Pasteur de Lille :INSERM U416 (A. Tscopoulos, B.Wallaert), Particules Diesel et réaction inflammatoire allergique.
- ✓ CHU Bichat : INSERM U 408 (M. Aubier, J. Boczkowski), Particules atmosphériques, tabac et BPCO.
- ✓ CHU Lariboisière-St Louis : INSERM U674 (M.C. Jaurand), Particules et cancers broncho-pulmonaires.
- ✓ Université Paris 7 : LCTC EA 1553 (F. Marano, A.Baeza), Mécanismes d'action des particules atmosphériques fines et ultrafines. Rôles des différents constituants.
- ✓ Université Paris 12 : INSERM E0337(J.C.Pairon), Particules et cancers broncho-pulmonaires.
- ✓ Université Bordeaux 2 : INSERM U 356 (R. Marthan), Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réactivité bronchique aux mélanges de polluants gazeux, EA 3672 (P. Brochard) Polluants particulaires, pesticides.
- ✓ INERIS ( F.Bois, G.Lacroix), Toxicologie par inhalation. Modélisation.
- ✓ Laboratoire des Particules Inhalées( M.A.Billon-Galland, L.Martinon), Métrologie des particules atmosphériques.
- ✓ Université de Rouen INSERM E9920( J.P.Morin), Effets cardiovasculaires des échappements automobiles.
- ✓ CHRU Strasbourg, Hôpital Lyautey ( F. De Blay), Pollution, pollens et allergie respiratoire.
- ✓ ESPCI, LECA ( G.Peltre), Pollens et pollution atmosphérique.

### ***Pollens, pollution et allergie respiratoires***

Le potentiel de recherche est localisé en différentes spécialités cliniques et différents laboratoires (équipes INSERM, Equipe Accueil, INRA, Université...). Il n'existe pas à proprement parler ni de discipline universitaire, ni de laboratoire au sein des facultés de médecine en environnement et santé contrairement à d'autres pays européens (Allemagne). Le R.N.S.A. a une activité de pollinovigilance axée sur la pratique clinique mais peu d'activités de recherche. Notre pays possède pourtant une forte spécificité dans ce domaine en raison de sa diversité climatique, avec notamment le risque lié au pollen d'ambrosie dans la Région Rhône-Alpes et au pollen de cyprès dans le Sud-Est. L'OQAI permet de connaître les niveaux d'exposition aux allergènes d'acariens, de chat, de chien et aux polluants chimiques à l'intérieur de 500 logements répartis de façon aléatoire sur tout le territoire. Dans le cadre de cet observatoire, une enquête épidémiologique a été menée par l'INSERM et l'InVS afin d'étudier les relations entre la pollution atmosphérique à l'intérieur des locaux et la santé allergique et le CO expiré respectivement. L'ONAP permet de détecter les substances émergentes tels que les nouveaux allergènes et des substances chimiques.

### ***Amiante et fibres de substitution***

Les forces sont très limitées en France où peu d'équipes les étudient : Paris 7 : M.C. Jaurand U 674, Paris 12 : J.C.Pairon E0337, INRS ; Bordeaux 2 ; LEPI).

## **Perspectives scientifiques et priorités**

### **Structuration du secteur**

Les équipes concernées par ce domaine de recherche sont généralement de petite taille et dispersées sur le territoire. Elles sont fréquemment intégrées dans des structures plus grosses, Unités INSERM ou IFR où elles sont peu visibles. Une possibilité serait de créer un réseau de laboratoires sous forme d'un GIS ou toute autre structure afin de donner une meilleure lisibilité au secteur, en particulier vis-à-vis de l'Europe et de l'Amérique du Nord. Par ailleurs, ce domaine réclame une approche pluridisciplinaire qui doit être favorisée à travers les programmes de recherche au niveau national. C'est en effet déjà le cas au niveau international, en particulier européen.

Il faut encourager l'intérêt de fondamentalistes, en particulier biologistes moléculaires et généticiens à cette problématique. Il faut aussi soutenir les collaborations existant entre les laboratoires de biologie et les équipes spécialisées en pathologie professionnelle et développer les relations entre épidémiologistes et expérimentalistes.

La création de filières ayant pour point de départ les LMD (Licences Master Doctorat) santé-environnement devrait conduire à des postes de chercheurs et d'enseignants-chercheurs essentiels dans ce secteur insuffisamment développé.

### Priorités de recherche

Elles ont été évoquées en même temps que les questions scientifiques qui se posent dans chaque secteur. On peut les résumer en quelques grands thèmes :

- Recherches sur les effets des polluants sur le matériel génétique et rôle de la susceptibilité individuelle. Ceci passe par l'amélioration des connaissances sur les caractéristiques génétiques et physiopathologiques des tissus et cellules générées dans le cadre d'études expérimentales, sur animaux conventionnels et sur animaux génétiquement modifiés selon une stratégie en relation avec la pathologie et sur systèmes cellulaires isolés, ainsi que lors du recueil de prélèvements humains (en particulier pour les cancers).
- Recherches sur les multi-expositions chroniques, à faibles doses dans l'apparition et le développement des pathologies.
- Recherches sur les polluants « émergents » tels que les nanoparticules et les fibres de substitution de l'amiante.
- Meilleure compréhension des effets des polluants atmosphériques dans l'apparition des maladies allergiques en particulier de l'asthme. Rôle de l'interaction polluant-allergène
- Réflexion méthodologique sur les tests d'investigation non invasifs des voies aériennes et des poumons chez l'animal et chez l'homme, à utiliser dans les études épidémiologiques et expérimentales.
- Recherche de nouveaux marqueurs d'exposition et d'effet, plus sensibles, plus spécifiques et plus précoces. Dans ce domaine le développement de modèles toxicologiques, en particulier en utilisant les méthodologies de la génomique et de la protéomique, est à soutenir.
- Recherche sur le rôle des facteurs subjectifs dans les effets sanitaires des expositions environnementales.

### Références

- Atkinson, R. W., Anderson, H. R., Sunyer, J., Ayres, J., Baccini, M., Vonk, J. M., Boumghar, A., Forastiere, F., Forsberg, B., Touloumi, G., Schwartz, J., and Katsouyanni, K. (2001) *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 1860-1866
- Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, Bernstein IL, Bernstein JA, Nel A, Peden, D, Diaz-Sanchez D, Tarlo SM, Williams PB. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1116-23.
- Bickerstaff K. Risk perception research: socio-cultural perspectives on the public experience of air pollution. *Environ Int.* 2004;30:827-40.
- Burnett, R. T., Dales, R., Krewski, D., Vincent, R., Dann, T., and Brook, J. R. (1995) *Am J Epidemiol* **142**, 15-22
- Colvin, V. L. (2004) *Nat Biotechnol* **22**, 760
- Colvin, V. L. (2003) *Nat Biotechnol* **21**, 1166-1170
- Greim HA(2004) *Mutat. Res.* **553**, 11-22
- Hoet, P. H., Nemmar, A., and Nemery, B. (2004) *Nat Biotechnol* **22**, 19
- Kunzli, N., and Tager, I. B. (2000) *Environ Health Perspect* **108**, 915-918

- Pope, C.A., Burnett, R.T., Thun, M.J., Calle, E.E., Krewski, D., Ito, K., Thurston, G.D. (2002) *JAMA* **288**, 1132-1141
- Liu X, Fallin MD, Kao WH. Genetic dissection methods: designs used for tests of gene-environment interaction. *Curr Opin Genet Dev.* 2004 Jun;14(3):241-5.
- Segala, C., Fauroux, B., Just, J., Pascual, L., Grimfeld, A., and Neukirch, F. (1998) *Eur Respir J* **11**, 677-685
- Schwartz, J., Dockery, D. W., and Neas, L. M. (1996) *J Air Waste Manag Assoc* **46**, 927-939
- Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L, Annesi-Maesano I. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:1401-15.

Tableau 1 : Principaux facteurs environnementaux des maladies respiratoires

<b>Facteurs</b>	<b>Sources</b>	<b>Effets sanitaires</b>
<b>Biologiques</b>		
Moisissures : allergènes, COV et mycotoxines	Humidité en présence de matière organique	Allergènes : Rhinites, asthme, alvéolite Autres : Fièvre de l'humidificateur, pneumonie
Allergènes Intérieur des locaux : acariens, animaux domestique Extérieur des locaux : pollens, moisissures ( <i>alternaria...</i> )	Sources ponctuelles à l'intérieurs des locaux	Rhinites, asthme
Bactéries	Système d'air climatisé ( <i>legionella</i> )	Infections respiratoires, pneumonies
<b>Chimiques</b>		
Amiante	Biogénique : extraction, mine... anthropogénique : industrie	Mésothéliome, cancer bronchopulmonaire, pathologies pleurales bénignes
Nickel	Biogénique : extraction, mine...  Anthropogénique : combustion du fioul lourd qui contient de traces de ce métal.	Irritation des muqueuses, asthme, cancer
Cadmium	Biogénique : extraction, mine...  Anthropogénique : production de zinc et incinération de déchets essentiellement. Combustion à partir de combustibles minéraux solides, de fioul lourd et de biomasse	Irritation des muqueuses, cancer, études en cours sur l'asthme
Arsenic	Biogénique : matières premières utilisées notamment dans des procédés comme production de verre, de métaux non ferreux ou métallurgie des ferreux.  Anthropogénique : traces de ce métal dans combustibles minéraux solides ainsi que dans fioul lourd	cancer du poumon, études en cours sur l'asthme
Chrome	Biogénique : mine, extraction  Anthropogénique : production de verre, de ciment, de métallurgie des ferreux et des fonderies.	Irritation des voies aériennes, asthme, cancer
Radon	Origine naturelle	Cancer



COV	<p>Sources biogéniques : naturellement présents dans l'air (90% des COV non méthaniques de la planète)</p> <p>Anthropogéniques (COV non méthaniques) : transports routiers et industrie manufacturière impliquant mise en œuvre de solvants (chimie de base et chimie fine, parachimie, dégraissage des métaux, application de peinture, imprimerie, colles et adhésifs, caoutchouc, etc...), ou n'impliquant pas de solvants (raffinage du pétrole, utilisation de CFC, production de boissons alcoolisées, de pain, etc.).</p> <p>Combustibles, émissions liées aux produits domestiques (peinture, produits d'entretien, parfums et cosmétiques, journaux, tabac, etc.)</p>	Irritation des voies aériennes, asthme, cancer (formaldéhyde)
Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques	Fumée de tabac, combustion	Cancer
Ammoniac	Anthropogéniques : activités agricoles	Irritation des voies aériennes, symptômes respiratoires (toux, dyspnée...)
Mercure	émis en quantité faible, mais toujours trop importante, par la combustion du charbon, du pétrole, la production de chlore, mais aussi par l'incinération de déchets ménagers, hospitaliers et industriels.	Maladies des reins et neurologiques avant tout, pneumonie, toux, dyspnée
NO		Intoxication aiguë (toux, œdème pulmonaire, dyspnée...)
Ozone		Irritation des muqueuses des voies aériennes, toux et dyspnée, œdème pulmonaire (fortes doses)
Fumée de tabac	Consommation de tabac	Asthme, TVO, BPCO, cancer
Pollution de l'intérieur des locaux:  NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , PM <sub>2.5</sub>	Combustion, chauffage	Endommagement de la fonction respiratoire (retardation du développement et diminution chez l'enfant et diminution chez l'adulte (surtout les femmes exposées lors de la cuisine au feu), symptômes respiratoires
Pollution de l'extérieur des locaux:  NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub>	Combustion, usines, transport véhiculaire	Endommagement de la fonction respiratoire, symptômes respiratoires, TVO, BPCO, cancer

TVO : trouble ventilatoire obstructif ; BPCO : broncho-pneumopathies chroniques obstructives

*Adapté de Environnement et santé publique. M.Gérine et al 2004.*

# **Pathologies immuno-allergiques et environnement**

---

Coordinateur

Michel Aubier, Inserm U 700, université de Paris 7

Co-auteurs

Anne Tsicopoulos, Inserm U 416

Roger Marthan, Inserm E 0356

Hans Yssel, Inserm U 454

*Cette synthèse centrée sur les pathologies immuno-allergiques comporte de nombreux points communs avec la note de synthèse sur « Pathologies respiratoires et environnement » dans la mesure où les pathologies immuno-allergiques les plus fréquentes sont deux maladies respiratoires, l'asthme et la rhinite allergique. L'approche épidémiologique n'est pas abordée dans cette note car elle est déjà traitée dans la note de synthèse sur les maladies respiratoires.*

## **Contexte scientifique**

Les maladies allergiques représentent un ensemble de pathologies chroniques parmi les plus fréquentes dans le monde occidental. En effet, ces dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence le rôle de la pollution atmosphérique dans l'aggravation des pathologies respiratoires, notamment d'origine allergique. La prévalence de l'allergie est en augmentation constante depuis plusieurs années, avec en France une augmentation d'environ 25% tous les 10 ans. Parmi les maladies allergiques, l'asthme constitue un problème important de santé publique du fait de son augmentation de prévalence (5,8% en France), de sa mortalité, de l'augmentation de sa sévérité (15 à 20% d'asthmes difficiles) et donc du surcoût socio-économique (1-4).

Si la prise en charge de l'asthme a nettement progressé depuis une vingtaine d'années résultant d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie et de l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques, il reste cependant essentiel d'appréhender les facteurs à l'origine de sa progression foudroyante.

Les facteurs à l'origine des maladies allergiques, et de l'asthme en particulier, sont de deux ordres, génétiques et environnementaux, avec d'importantes interactions entre ces deux facteurs. Si un certain nombre de gènes candidats impliqués dans l'asthme sont en cours d'identification, des modifications de ces gènes ne peuvent constituer une explication cohérente rendant compte de l'augmentation de la prévalence de l'asthme observée ces 30 dernières années. Les facteurs environnementaux apparaissent donc comme l'explication la plus plausible. La pollution de l'air et les modifications du mode de vie d'une part, la disparition de facteurs de résistance (infections au cours de la petite enfance) d'autre part, figurent en première ligne parmi les facteurs responsables possibles.

Les conditions environnementales (pollution, exposition allergénique, infections virales), favorisant la production de cytokines de type Th2, et le style de vie occidental (vaccinations, baisse des infections bactériennes de la petite enfance) diminuant la production de cytokines de type Th1 sont les principaux facteurs incriminés. Cette dernière hypothèse dite « hygiéniste » qui évoquait initialement un déséquilibre de la balance entre les activités des lymphocytes Th1 et Th2 a été récemment réorientée vers la notion d'un développement insuffisant de cellules lymphocytaires T dites régulatrices (Treg) dont la fonction suppressive (par la sécrétion de l'IL-10 et du TGF $\beta$ ) permettrait de maintenir l'homéostasie de la réponse immune.

## **Principales questions scientifiques et objet de recherche**

De nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années dans la connaissance des effets des polluants aériens sur la santé humaine. Ces connaissances sont issues d'études épidémiologiques et expérimentales (expositions humaines contrôlées, modèles animaux et cellulaires), ces différentes approches étant complémentaires et indissociables pour vraiment appréhender les réels effets des polluants environnementaux sur la santé et les pathologies qu'ils peuvent engendrer ou aggraver. Si de nombreux travaux effectués sur différentes cellules de

l'appareil respiratoire in vitro ont permis de montrer des effets pro-inflammatoires et mitogènes de divers polluants, notamment des particules (de quoi ?), et de disséquer les mécanismes cellulaires et moléculaires de leurs effets, l'extrapolation de ces résultats et leur impact sur la santé humaine reste problématique pour différentes raisons. En effet, les expositions in vitro reflètent façon très lointaine l'exposition humaine, puisque la réponse de cellules in vitro (lignée ou cellule primaire) est totalement sortie de son contexte physiologique, à savoir des interactions entre les différents types cellulaires (cellules de structure et inflammatoires) qui forment le micro-environnement bronchique, cible de ces polluants.

Les études chez l'homme sain ou malade lors d'expositions contrôlées ou l'utilisation de modèles animaux expérimentaux humanisés représentent donc un complément indispensable des études *in vitro*.

### **La compréhension des mécanismes de la réaction inflammatoire allergique est une étape indispensable pour mieux appréhender les effets propres des polluants**

**Identification de polymorphismes génétiques** associés avec une susceptibilité à développer de l'asthme et des maladies allergiques et surtout acquisition d'une meilleure compréhension des interactions entre ces gènes et les facteurs environnementaux.

#### **Amélioration des modèles expérimentaux animaux d'asthme allergique**

Bien que des modèles expérimentaux animaux (murins) aient fourni des informations sur le rôle potentiel du système immunitaire dans le développement des maladies immuno-allergiques et, en particulier, de l'asthme allergique, ils ne représentent que certaines facettes de cette pathologie. Notamment, ils ne prennent pas en compte la chronicité des réactions inflammatoires, ni les remaniements et le remodelage de l'épithélium bronchique. Au vu des limites des études chez l'homme, il est important de développer des modèles expérimentaux in vivo plus représentatifs pour la pathologie humaine. La disponibilité de souris dépourvues de système immunitaire et repeuplées avec des cellules immunocompétentes humaines (souris SCID/hu) **fournit** une base pour le développement de tels modèles.

#### **Rôle des chimiokines, ainsi que des molécules d'adhésion dans la domiciliation pulmonaire des populations leucocytaires T, impliquées dans la régulation de l'asthme allergique**

Chez le sujet sensibilisé, le contact avec l'allergène au niveau bronchique conduit à la libération de médiateurs qui vont permettre l'activation de l'endothélium vasculaire et la domiciliation pulmonaire de leucocytes circulants. Les déterminants permettant la domiciliation tissulaire spécifique de populations leucocytaires à action pro ou anti-inflammatoire sont très mal connus. Il est important de déterminer si certains médiateurs, notamment des chimiokines, produits localement au niveau du poumon, peuvent intervenir dans la domiciliation préférentielle de sous-populations lymphocytaires de type Th2 ou Treg, et quel est le mode de régulation de leur production in vitro et in vivo (rôle d'allergènes, de cofacteurs environnementaux et de polluants).

Un autre aspect de la domiciliation pulmonaire se concentre sur les études des mécanismes de migration des lymphocytes T vers le tissu lymphoïde associé au poumon. Une hypothèse de travail est que la migration des lymphocytes T serait contrôlée, au moins en partie, par des cellules épithéliales bronchiques. L'élucidation des mécanismes d'interaction entre ces deux types cellulaires pourrait mener au développement d'approches visant à prévenir la migration des lymphocytes T pathologiques vers le tissu bronchique, contribuant ainsi à une amélioration clinique des maladies respiratoires allergiques.

### **Les effets propres des facteurs environnementaux sur l'initiation et l'amplification de la réaction inflammatoire allergique**

L'analyse de ces effets s'articule autour de la compréhension des mécanismes de régulation de la réponse inflammatoire pulmonaire. Dans ce contexte, la collection de spécimens de tissus pulmonaires, et les développements récents de modèles expérimentaux qui incluent le lavage broncho alvéolaire, l'expectoration induite, la microdissection laser... permettent d'aborder l'étude de ces mécanismes à l'échelon tissulaire, cellulaire et moléculaire sur l'ensembles des populations cellulaires impliquées. De même, le développement de nouveaux modèles animaux d'interaction allergie/environnement sont à privilégier, ainsi que les expositions humaines contrôlées.

De plus, la réaction allergique a souvent été étudiée au décours d'une exposition allergénique aiguë, capable de déclencher une activation cellulaire par hypersensibilité immédiate. Cette approche a

permis de comprendre certains mécanismes de l'allergie, mais ne rend pas compte de la situation la plus habituelle dans les pathologies allergiques respiratoires où le sujet est exposé de façon chronique à l'allergène.

### ***Rôle des cofacteurs environnementaux sur l'épithélium bronchique et les cellules dendritiques dans l'initiation de la réaction allergique***

L'interaction entre le système immunitaire et les allergènes conditionne le développement de la réaction inflammatoire allergique. Comme toute réponse immune de type adaptatif, la réaction allergique est initiée par la capture de l'allergène grâce aux récepteurs de reconnaissance des pathogènes (les «PAMP») présents sur l'épithélium bronchique et les cellules présentatrices d'antigène, essentiellement représentées par les cellules dendritiques (CD). Après exposition à l'allergène, l'épithélium bronchique, en partie par la production de chimiokines, régule la migration des CD vers la muqueuse bronchique et pourrait induire la différenciation et la maturation des CD. Il a été montré dans des modèles expérimentaux animaux que des sous-populations de CD recrutées, ainsi que l'environnement dans lequel elles résident contrôlent la nature de la réponse immune, soit de type effecteur et donc potentiellement délétère dans les maladies immuno-allergiques, soit de type tolérogène par la génération des cellules T régulatrices ou suppressives.

L'association de cofacteurs environnementaux (virus, produits bactériens, polluants) à l'allergène peut-elle modifier le dialogue entre l'épithélium bronchique et la cellule dendritique ? Si oui, quels sont les cofacteurs et les «PAMP» impliqués ? Cela modifie-t-il la réponse des CD en termes d'activation et d'orientation de la réponse immune T helper ?

Quel est le rôle respectif des différentes sous-populations de CD dans le développement de la réaction allergique ou à l'opposé dans l'acquisition d'une tolérance spécifique de l'allergène ? Quelles sont les conditions environnementales susceptibles d'instaurer ou de restaurer cette tolérance vis-à-vis des allergènes.

### ***Une meilleure compréhension des mécanismes via lesquels les infections microbiennes protégeraient l'homme contre le développement de maladies immuno-allergiques (hypothèse hygiéniste)***

En particulier, l'analyse du rôle des récepteurs membranaires de cellules présentatrices d'antigène de la famille TOLL (TLR) qui sont capables de détecter des «PAMP», ainsi formant une interface moléculaire importante qui permet des interactions entre les micro-organismes et l'homme. L'exposition physiologique aux ligands des TLR pourrait exercer des effets complexes sur la susceptibilité de l'homme aux maladies immuno-allergiques. En effet, des séquences «GpC DNA», présentes dans des génomes de la plupart des bactéries, des moisissures et virus du type ADN, en étant les ligands pour le TLR9, ont été identifiés ayant des activités puissantes anti-allergiques dans des modèles expérimentaux murins. Une meilleure compréhension de l'impact des interactions physiologiques entre les TLR et leurs ligands pourrait aboutir au développement d'interventions thérapeutiques nouvelles pour la prévention et le traitement des maladies immuno-allergiques.

### ***Rôle des facteurs environnementaux dans le remodelage bronchique associé à l'asthme allergique***

Le remodelage des voies aériennes chez l'asthmatique est caractérisé morphologiquement par des lésions et des anomalies de réparation de l'épithélium bronchique, par une hypertrophie et hyperplasie du muscle lisse, une hypertrophie des glandes sous-muqueuses, associée à une hypersécrétion de mucus et une fragmentation des fibres d'élastine du tissu conjonctif. Un épaississement de la membrane basale, accompagné d'une fibrose sous-épithéliale, caractérisée par un dépôt de collagène, de ténascine et de fibronectine avec une augmentation du nombre de fibroblastes ont aussi été observés.

Quelle est l'influence des facteurs environnementaux sur le remodelage induit par l'allergène et la participation des facteurs de croissance dans ce processus ? Quelle est l'importance de l'épithélium bronchique dans ce processus ?

Parmi les lésions caractéristiques du remodelage bronchique dans l'asthme, il faut individualiser l'hypertrophie du muscle lisse qui contribue directement au phénomène d'hyperréactivité bronchique et à l'obstruction chronique des bronches. Au niveau cellulaire, il a été récemment démontré chez l'homme qu'il existe une infiltration de la couche musculaire lisse par des mastocytes dont l'activation est corrélée à la sévérité de l'asthme. Les médiateurs ainsi libérés, et en particulier les protéases neutres, sont capables de modifier le comportement contractile des cellules musculaires lisses et de stimuler leur prolifération. Les cellules musculaires lisses stimulées exercent à leur tour un effet chimiotactique sur les mastocytes installant une boucle d'autoactivation. Cependant, les interactions

entre facteurs environnementaux, mastocyte et cellule musculaire lisse des voies aériennes restent mal comprises et nécessitent des investigations complémentaires.

### **Étude des interactions polluants - exposition chronique à l'allergène**

La réaction allergique a souvent été étudiée au décours d'une exposition allergénique aiguë, capable de déclencher une activation cellulaire par hypersensibilité immédiate. Cette approche a permis de comprendre certains mécanismes de l'allergie mais ne rend pas compte de la situation la plus habituelle dans les pathologies allergiques respiratoires où le sujet est exposé de façon chronique à l'allergène. Un modèle animal d'exposition chronique de souris BALB/c sensibilisée à l'ovalbumine par voie intra-nasale sur une période de 74 jours a été mis au point. (Inserm E 0356). Ce type de sensibilisation au long cours permet le développement d'une hyperréactivité bronchique et induit une hypertrophie du muscle lisse avec infiltration mastocytaire. Ces résultats doivent être reproduits en utilisant un allergène majeur (acarien Der p1) à la place de l'ovalbumine. Les effets des polluants gazeux ou particulaires pourront alors être analysés sur ce modèle.

## **Dynamique scientifique à l'étranger**

**De nombreux programmes d'études épidémiologiques** visant à étudier les relations entre la pollution atmosphérique et les maladies allergiques, en particulier l'asthme ont été mis en place dans le cadre des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> programmes cadres de la Commission européenne : PEACE (*Pollutions Effects on Asthmatics Children in Europe*), ECRHS (*European Community Respiratory Health Study*), AIRALLERG (*AIR pollution on the development of ALLERGIC diseases in children*).

**Les études expérimentales internationales** visant à comprendre les effets cellulaires et moléculaires des facteurs environnementaux dans la genèse ou la pérennisation des maladies allergiques et de l'asthme en particulier sont rares et ne constituent souvent qu'un volet mineur de programme de recherche sur les maladies allergiques tel le programme Européen GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network).

### **Les principales revues internationales dans le domaine des maladies immunoallergiques respiratoires**

*American Review of Respiratory and Critical Care Medicine* (IF= 9.3), *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (IF= 6.8), *Allergy* (IF= 3.1), *Clinical and Experimental Allergy* (IF= 2.3).

De nombreux articles concernant la thématique immunoallergique sont également régulièrement publiés dans les journaux d'immunologie (*Journal of Experimental Medicine*, *Journal of Immunology*).

## **Potentiel de recherche en France et les manques**

Peu d'équipes en France travaillent dans le domaine de l'immuno-allergologie .

Equipes Inserm travaillant sur cette thématique :

U. 700 (M. PRETOLANI)

U. 416 (A.B. TONNE)L

U. 454 (J. BOUSQUET)

U 472 (T MOREAU, équipe F Kauffmann)

Equipe E35 (Roger MARTHAN)

Equipe 0006 (F DEMENAIS)

Deux équipes d'accueil universitaire (A Magnan, Marseille ; Nelly Frossard, Strasbourg) travaillent également sur les thématiques de l'asthme et de l'allergie.

Dans le cadre du programme PRIMEQUAL-PREDIT, mis en place par le ministère de l'Environnement, des financements ont pu être attribués à certaines de ces équipes.

Néanmoins, s'il existe un potentiel en France, dans le domaine de l'immuno-allergie et de l'environnement, il y a un manque manifeste d'actions concertées et pluridisciplinaires. Il est clair que des approches purement immunologiques, physiologiques ou génétiques ne s'adressent qu'à des aspects limités des maladies immuno-allergiques. **La création d'un réseau de recherche sur cette**

thématique apparaît indispensable pour faire face à la compétition internationale, de même que la création d'un réseau européen.

### **Références**

1. Burnett, R. T., Dales, R., Krewski, D., Vincent, R., Dann, T., and Brook, J. R. (1995) *Am J Epidemiol* **142**, 15-22
2. Segala, C., Fauroux, B., Just, J., Pascual, L., Grimfeld, A., and Neukirch, F. (1998) *Eur Respir J* **11**, 677-685
3. Kunzli, N., and Tager, I. B. (2000) *Environ Health Perspect* **108**, 915-918
4. Schwartz, J., Dockery, D. W., and Neas, L. M. (1996) *J Air Waste Manag Assoc* **46**, 927-939

## **Rédacteurs**

*Pr. Daniel Olive*, professeur des Universités de la Méditerranée, CHU de Marseille et Centres régionaux de lutte contre le Cancer  
responsable de l'IFR137 Institut de Cancérologie et d'Immunologie de Marseille  
responsable du laboratoire d'Immunologie des tumeurs, Inserm UMR599  
*Dr Jean-Pierre Gorvel*, directeur de recherche CNRS, responsable du laboratoire des interactions cellule hôte-pathogènes  
directeur du GDR CNRS Biodéfense  
directeur-adjoint du Centre d'Immunologie Inserm-CNRS-Université de la Méditerranée de Marseille-Luminy - CIML

## **Contributions**

*Anne-Marie Schmitt-Verhulst*, directeur de recherche Inserm, CIML  
*Eric Vivier*, professeur de l'Université de la Méditerranée, CIML  
*Philippe Naquet*, professeur de l'Université de la Méditerranée, CIML  
*Claudine Schiff*, directeur de recherche Inserm, CIML  
*Pascal Poignard*, professeur de l'Université de la Méditerranée, CIML  
*Claude Mawas*, directeur de recherche Inserm  
directeur scientifique Institut Paoli Calmettes, centre régional de lutte contre le Cancer de Marseille  
*Bernard Malissen*, directeur de recherche CNRS, directeur du CIML

## **Introduction**

Face aux différents facteurs environnementaux qui influent grandement sur les mécanismes de résistance et développement des pathogènes, dans l'utilisation de produits dérivés de la chimie qui a été faite dans le confort social (amiante), dans l'utilisation de pesticides qui modifient la flore et la faune des productions agricoles, le système immunitaire est la première ligne de défense du corps humain. Le système immunitaire est impliqué :

- dans la réponse aux agents transmissibles qui sont la cause de certaines maladies infectieuses comme la légionellose ou les maladies nosocomiales,
- dans la défense contre la maladie cancéreuse,
- dans les processus auto-immunitaires (allergie),
- dans les processus de détoxification.

Garante de la santé humaine, l'immunité est à la base des recherches modernes en Santé publique.

Dans ce chapitre, qui constitue une trame de réflexion pour des débats futurs, seront déclinés les domaines importants qui semble mériter d'être soutenus par des actions en Santé environnementale pour prévenir en particulier les pathologies d'origine environnementale et trouver les cibles moléculaires qui vont permettre de stimuler le système immunitaire. De nombreux laboratoires de haut niveau en France sont à la pointe des recherches fondamentales en Immunologie. Ils constituent un potentiel important pour des actions concertées de valorisation.

Nous allons aborder les grandes perspectives impliquant l'immunité dans le Plan national santé environnement :

- ◇ Immunité anti-infectieuse
- ◇ Immunité, Auto-Immunité et Cancer
- ◇ Déficit immunitaire
- ◇ Stress oxydant, Pathologies inflammatoires et immunes



# Immunité anti-infectieuse

## Le contexte

Comprendre les mécanismes qui contrôlent la réaction de l'hôte vis-à-vis d'une agression microbienne est un enjeu important pour notre société et celle de nos enfants. L'immunité dans ce domaine particulier est au cœur de plusieurs thématiques qui ont littéralement explosées au niveau scientifique au cours des cinq dernières années et que l'on peut regrouper en deux blocs différents : l'immunité innée et l'immunité adaptative. Les connaissances nécessaires à la compréhension des mécanismes qui régissent l'immunité font appel à l'Immunologie, la Biologie cellulaire, la Génétique, la Biochimie et la Microbiologie. Sur le plan scientifique, cela répond à un énorme effort politique et social pour soutenir des actions dans ce domaine car l'aspect multidisciplinaire qui concerne les recherches sur les interactions entre microbes et êtres humains a des retombées évidentes sur notre santé.

En effet, les pandémies qui ont modulé l'histoire de l'humanité ont eu des conséquences énormes sur la vie sociale, politique et économique des populations. De nos jours, il est utile de souligner la menace bioterroriste, l'émergence de nouvelles maladies (infections nosocomiales), la résistance aux antibiotiques, les aspects géographiques et géopolitiques (tsunamis), autant de risques associés à notre environnement qui portent atteinte à notre santé. Si l'on associe le manque de nouvelles molécules anti-microbiennes pour les prochaines années, il est donc autant d'arguments en faveur de la nécessité de recherches dans le domaine de l'immunité anti-infectieuse.

## les principales questions scientifiques ou objets de recherche dans le domaine

**En ce qui concerne l'immunité innée.** Le rôle de l'immunité innée dans le contrôle des pathologies infectieuses est majeur et n'est plus à démontrer. Cependant, il faut garder en mémoire que le rôle de l'immunité innée dans le contrôle de la réaction de l'organisme à des stress extérieurs chimiques, physiques et biologiques autres qu'infectieux et donnant naissance à des pathologies de forte prévalence, comme le Cancer, les maladies auto-immunes et allergiques, est encore mal compris. Il en est de même pour le rôle de l'immunité innée dans l'homéostasie immunitaire.

### ***Quels sont les outils moléculaires qui sont impliqués dans les relations hôte-pathogènes ?***

Comprendre l'immunité innée est avant tout une affaire de molécules. C'est aussi, comprendre comment les pathogènes interagissent avec la cellule hôte et quelle est la réponse de la cellule hôte face à une intrusion. En effet, par exemple, nombre des maladies infectieuses (environnementales ou professionnelles) sont provoquées par des pathogènes (bactéries, parasites ou virus) qui se développent dans des niches intracellulaires. Cet aspect du cycle infectieux a longtemps été négligé. Il est pourtant essentiel puisqu'il existe une corrélation directe entre la capacité de réplication intracellulaire des pathogènes et leur virulence. Dans ce cas, les microorganismes utilisent à leur profit les mécanismes de la cellule pour contrôler la biogenèse de leur vacuole et élaborer une niche de réplication ou de survie. L'identification et la caractérisation des mécanismes moléculaires qui sont impliqués dans l'établissement des niches de réplication est primordiale car elle donne accès à une meilleure connaissance des mécanismes de résistance de ces pathogènes aux anti-microbiens et à leur mode de survie et de résistance aux défenses de l'hôte. La réaction de l'hôte contre les bactéries pathogènes est un phénomène complexe qui résulte d'une longue co-évolution entre le parasite et son hôte. Le pathogène essaye d'éviter ou de manipuler la réponse de l'hôte et doit donc s'adapter aux spécificités de la cellule infectée. Ce phénomène laisse présager des différences dans les réponses immunitaires et dans la biologie cellulaire du pathogène à l'intérieur de la cellule. La caractérisation des facteurs de l'hôte impliqués dans l'interaction avec le parasite intracellulaire et l'identification des mécanismes moléculaires liés aux propriétés de modulation du système immunitaire par des molécules issues du pathogène. Le but final de ces études est l'identification et la caractérisation des facteurs de virulence des pathogènes qui modulent les fonctions vitales de réaction immunitaire de la cellule infectée. La proposition de molécules cibles pour la découverte de nouvelles molécules servant d'anti-microbiens ou de nouveaux vaccins. De plus, l'environnement pèse sur l'évolution, ce qui tend à favoriser la sélection de nouveaux microbes qui, face à cette pression de sélection, sont de nouveaux pathogènes pour l'homme. L'exemple de l'apparition des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en particulier les mycobactéries est un phénomène récent qui tend à s'amplifier.

### **Quels sont les modèles animaux qui peuvent apporter rapidement une réponse ?**

Il est reconnu que la génomique fonctionnelle et comparative chez les modèles animaux simplifiés comme le vers *C. elegans*, le poisson Zèbre et la mouche ont permis des avancées importantes. Il est utile de relever les interrelations entre la mouche et l'homme dans le domaine des récepteurs Toll. Ces modèles animaux doivent constituer une base de données pour comprendre les relations hôte-pathogènes. La virologie moderne a peut-être une voie d'investigation en matière cellulaire sur ces organismes simplifiés qui a, peut-être, été sous utilisée.

La validation de la fonction d'un gène dans le contrôle de la virulence d'un pathogène passe aussi par l'utilisation de modèle de culture cellulaire de mammifères *in vitro*, étape nécessaire à l'étude de sa fonction *in vivo*, chez la souris. Le pari ici est que les gènes de l'immunité innée ont leur fonction représentée au cours de l'évolution. Dans ce cas, le modèle souris est un bon modèle qui peut être utilisé pour des études *in vivo*.

### **Y-a-t-il des passerelles moléculaires et cellulaires entre immunité innée et adaptative ?**

Il s'agit d'un nouveau champ d'étude qui est en train de susciter beaucoup d'engouement de la part des immunologistes et des microbiologistes. En effet, le système immunitaire adaptatif est apparu plus tard dans l'évolution dont les mammifères sont les dignes représentants. La question qu'il faut résoudre c'est comment ses deux systèmes communiquent ? Comment un lymphocyte T CD8 va sentir le danger d'une cellule hôte infectée ? Comment enfin le pathogène peut se jouer du système inné et par conséquent moduler la réponse du système adaptatif ?

### **En ce qui concerne l'immunité adaptative**

#### **Quels sont les modèles animaux et qu'apportent-ils ?**

La génétique fonctionnelle chez la souris a beaucoup apporté à la compréhension de la fonction des cellules du système immunitaire adaptatif (lymphocytes en particulier). De nombreux KO/KI ont été générés retraçant la fonction des gènes importants dans le contrôle des interactions cellulaires (lymphocyte T-cellule présentatrice d'antigène). Il est important de mettre en challenge les souris mises artificiellement en situation d'immuno-déficiência avec les pathogènes. Ceci permettra de mieux comprendre quels sont les éléments du système adaptatif (compartiment T, B ou cellules dendritiques) qui sont importants dans la spécificité du contrôle de la pathologie.

#### **Comment comprendre l'immunité chez l'homme ?**

Le but final de ce qui a été décrit précédemment est de concourir à la meilleure connaissance des mécanismes infectieux chez l'homme. Epidémiologie et connaissance de la génétique des populations à risque au travers de réseaux regroupant cliniciens et scientifiques est indispensable.

### **Un aperçu de la dynamique scientifique à l'étranger**

Les maladies infectieuses et la connaissance des déterminants environnementaux de ces maladies a toujours été soutenu à l'étranger par de grands programmes nationaux et internationaux. On peut citer les programmes autour de la tuberculose, infections nosocomiales, respiratoires, ect... Des revues spécialisées en microbiologie cellulaire ont vu le jour (*Cellular microbiology*, *Nature reviews Microbiology*). Des organisations de recherche spécialisées en maladies infectieuses ont été créées (NIAID). Ce domaine est un domaine phare de la recherche internationale et a toujours été en pleine expansion.

### **Le potentiel de recherche en France et les manques (disciplines, laboratoires, organismes concernés...)**

Il y a un grand potentiel en France de recherche en Immunologie et en maladies infectieuses dans tous les organismes de recherche publics et privés. Par contre, si on divise les champs d'investigation entre Microbiologie et Immunologie au sens large des termes, l'intégration des deux disciplines est encore loin d'être parfaite. De plus, si l'immunité innée est la base et la première ligne de défense de l'organisme, elle n'est pas soutenue par des programmes concrets. Ce qui peut être un enjeu pour le futur est de favoriser l'interdisciplinarité nécessaire à la compréhension des maladies infectieuses en mixant immunité innée et adaptative. Le point faible : les programmes structurants. Il faut laisser la

liberté aux labos de demander seuls ou en groupe. Ne pas imposer les fameux « réseaux » qui sont un élément de saupoudrage qui défavorise l'organisation efficace de la recherche dans ce domaine.

En ce qui concerne les modèles animaux et en particulier les recherches sur la souris, de nombreux efforts ont été fait ; on peut citer :

L'Institut Clinique de la souris (ICS, Strasbourg), l'accélérateur de souris knock-out/knock-in accelerator: (CIML & IBDM, Marseille), le service ANIMAGE; Analyse In vivo par imagerie du petit animal (Lyon) et l'Institut de Transgénose Orleans-Villejuif. Toutes ces structures participent dans des projets européens financés tels que (EUMORPHIA, EMMA network, MUGEN...). Ce qu'il manque en matière d'infectieux c'est la possibilité d'utiliser cette énorme quantité d'animaux, pour lesquels un ou plusieurs gènes du système immunitaire ont été supprimés et de créer un service d'infection du petit animal pour étudier les paramètres génétiques des microorganismes ou murins qui sont importants face à une agression externe environnementale.

## **Les perspectives scientifiques et les priorités envisageables**

### **Perspectives scientifiques**

C'est d'aller dans la compréhension des mécanismes de défense ou de virulence au niveau moléculaire. Les molécules identifiées seront la base ou éventuellement les cibles pour la génération de nouveaux anti-microbiens ou nouveaux vaccins ou encore de nouveaux traitements susceptibles de susciter le système immunitaire pour combattre et éliminer les microbes.

### **Priorités**

- Il est nécessaire de renforcer les moyens des centres de recherche qui ont déjà une vocation pluridisciplinaire regroupant immunologie et microbiologie. Ces centres doivent déjà disposer ou avoir accès à des plateformes technologiques spécialisées en génomique, protéomique et imagerie. Ceci va dans le sens d'une recherche plus moléculaire adaptée à la santé publique.

- L'interface entre la clinique (maladies infectieuses) et la recherche doit être renforcée ; en particulier les liens entre les centres qui disposent déjà d'une forte composante animale et l'hôpital.

- Il faut développer de nouvelles méthodologies d'imagerie expérimentale et clinique des processus infectieux pouvant traiter de l'immunité innée et adaptative.

- En santé publique, il faut aller dans le sens des infections qui ont des incidences sur le milieu professionnel, comme par exemple la brucellose qui demeure une des maladies professionnelle à forte incidence. Comprendre ces infections, leur mécanisme et envisager des traitements pour stimuler le système immunitaire est important.

- Il est absolument nécessaire de monter des centres d'archivage et de stockage des collections de pathogènes ou de petits animaux. Ces espaces devront être sécurisés.

## **Immunité, Auto-Immunité et Cancer**

### **Le contexte**

L'incidence des cancers est en augmentation constante dans les pays développés en particulier les cancers liés à l'environnement comme les cancers du colon, du poumon et les mélanomes ou ceux dont l'étiologie reste mal connue comme les lymphomes. Le vieillissement de la population combiné aux déterminants environnementaux (polluants, pesticides, déséquilibre alimentaire) va encore en augmenter l'incidence dans ce début de XXI<sup>e</sup> siècle. Du point de vue scientifique, l'identification des interactions entre les néoplasies et le système immunitaire (inné et acquis) est primordial pour la compréhension des mécanismes de développement et de contrôle des tumeurs. Du point de vue immunologique, il présente un défi particulier vu que de nombreux antigènes associés aux tumeurs par exemple aux mélanomes ont été décrits pour lesquels des lymphocytes spécifiques semblent exister chez les patients (Germeau, Ma et al. 2005). Des protocoles de vaccination de patients sont en cours dans plusieurs pays. Des analyses fines des réponses anti-vaccinales et anti-tumorales chez les patients montrent toutefois la nécessité de comprendre davantage les bases moléculaires contribuant au développement de réponses de spécificités et de mécanismes effecteurs déterminés (Germeau, Ma et al. 2005). Une meilleure compréhension des interactions de la tumeur avec le tissu environnant (stroma, matrice extra-cellulaire, système immunitaire et cellules endothéliales) sera essentielle pour évaluer des thérapies combinatoires ciblées vers l'environnement tumoral.

Les connaissances dérivées de ces études seront sans doute applicables à la compréhension d'autres pathologies cutanées comportant une composante auto-immune (psoriasis – Pittelkow 2005).

## **Les principales questions scientifiques ou objets de recherche dans le domaine**

### **- les gènes de susceptibilité / facteurs environnementaux**

- patients : nécessité de réaliser des études extensives du polymorphisme des gènes impliqués dans l'immunité et l'inflammation. Étude d'épidémiologie moléculaire
- identification de patients présentant une susceptibilité accrue aux cancers et a contrario ceux capable d'éliminer efficacement les cellules néoplasiques spontanément ou après intervention thérapeutique
- programmes de mutagenèse chez la souris (définition de nouveaux gènes candidats (cf. Hrade de Angelis et al. 2000).

### **- compréhension de la genèse tumorale**

- modèles animaux basés sur les gènes de susceptibilité/gènes candidats
- les interactions tumeur hôte à différents stades du développement tumoral
- programme génomique et protéomiques comparant cellules néoplasiques et leur contre-partie normale

### **- compréhension de la métastase tumorale**

- approches génomiques et protéomiques comparant métastases et tumeurs primaires
- gènes candidats intrinsèques ou extrinsèques (microenvironnement) : à tester dans des modèles animaux
- modèles animaux associant des possibilités d'imagerie des métastases

### **- immunité et cancer**

- répertoire immun pour les antigènes associés aux tumeurs
- statut immunologique de l'hôte : conditions de tolérance et différents mécanismes effecteurs
- mécanismes de l'immunité naturelle impliqués dans le contrôle tumoral
- identification de molécules exprimées par la tumeur impliquées dans l'induction de déficit de l'immunité innée et acquise chez les patients.
- inflammation
- Imagerie sur l'animal et l'homme des conséquences de traitements (vaccination, thérapies cellulaires, anticorps monoclonaux, autres ...) sur la progression tumorale.
- Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ces stratégies combinent les approches de vaccination thérapeutique, anticorps monoclonaux, cytokines et nouveaux adjuvants, drogues ciblant les cellules néoplasiques et le système immunitaire. Besoin de réactifs GMP et d'une meilleure intégration avec agences réglementaires (AFSSAPS) pour les essais d'innovation thérapeutique académiques.
- Compréhension des mécanismes de l'Auto-Immunité. C'est une étape primordiale afin de mieux manipuler le système immunitaire dans le traitement des Cancers (syndromes paranéoplasiques).

## **Aperçu de la dynamique scientifique à l'étranger**

La recherche internationale repose sur des programmes d'état et d'institutions privées. On peut citer aux USA les programmes financés par le NCI (National Cancer Institute) et le CRI (Cancer Research Institute) ainsi que des programmes spécialisés par exemple Leukemia and Lymphoma Foundation. Des réseaux d'immunothérapie sont créés en Europe autour de la CE

Le domaine de l'immunité et du cancer est actuellement pris en charge par de très nombreuses revues dont le nombre est croissant au cours des dix dernières années (Nature Cancer reviews, Cancer Cell) et publié dans l'ensemble des revues de spécialité médicale et d'immunologie.

## Potentiel de recherche en France et les manques

Le potentiel de recherche fondamentale et clinique est très important mais reste pour l'instant dispersé hormis par le biais d'Institut Fédératif de Recherche du Ministère de la Recherche. Il y a nécessité à associer les meilleurs chercheurs des EPST et les Centres Hospitaliers au sien de programmes concertés incitatifs. Ces programmes qui pourraient compléter le plan Cancer du gouvernement à travers l'Institut du Cancer (INCA) doivent s'élargir à la dimension de formation par la Recherche grâce au développement de programmes nationaux et européens d'enseignement.

Ce potentiel de Recherche sera ainsi identifié et priorisé pour créer des partenariats avec les acteurs socio-économiques français et européens.

## Perspectives scientifiques et priorités envisageables

Les perspectives scientifiques du Plan Santé Environnement doivent tirer profit de la mise en place du plan Cancer du Gouvernement et prioriser les axes transversaux centrés sur environnement-système immunitaire et cancer.

- Il est nécessaire de renforcer les moyens des centres de recherche qui ont déjà une vocation pluridisciplinaire regroupant immunologie, oncogénèse, pharmacologie et maladies infectieuses. Ces centres doivent déjà disposer ou avoir accès à des plateformes technologiques spécialisées en génomique, protéomique, et imagerie. Ces plateformes doivent permettre d'explorer l'homme malade et de mettre à la disposition de la communauté médicale les paramètres de suivi des essais de biothérapie (« Immunomonitoring ») ainsi que les marqueurs pronostiques de réponse.

- L'interface entre la recherche clinique en cancérologie et la recherche fondamentale doit être renforcé. Il faut identifier les grandes questions de santé publique intéressant le domaine de la cancérologie en épidémiologie moléculaire, relation tumeur système immunitaire, thérapies innovantes.

- En ce qui concerne les modèles animaux (commentaire aussi valable pour les modèles animaux utilisés dans le cadre de l'immunité anti-infectieuse), on se trouve face à un puzzle de près de 3 à 4000 pièces. Il nous faut organiser ces pièces en grands pathways dans chaque type d'immunocytes: pour cela il y a deux approches princeps qui sont 1) d'établir les relations de "proximité" fonctionnelle et structurale à l'aide d'approches génétiques chez la souris (KO/KI et épistasie) et 2) une biochimie de type "interactome" et des approches *in situ* pour confirmer la validité des interactions vues *in vitro* (dans des systèmes acellulaires).

## Déficit immunitaire

### Le contexte

Le système immunitaire a la particularité de se renouveler en permanence en formant, à partir de cellules souches hématopoïétiques, de nouvelles cellules effectrices impliquées dans les diverses facettes de la réponse immunitaire. Parmi ces cellules, les lymphocytes jouent un rôle de premier plan : ils doivent être capables, en permanence, de monter une réponse immune tout en maintenant un état de tolérance à l'égard des antigènes du soi. S'il existe en France un nombre relativement important de laboratoires qui travaillent sur les lymphocytes T, très peu d'équipes s'intéressent aux lymphocytes B (cellules qui fabriquent les anticorps). Les étapes de différenciation cellulaires qui conduisent, dans la moelle osseuse et en périphérie, des cellules souches hématopoïétiques aux lymphocytes B fonctionnels ne sont encore que partiellement élucidées. D'autre part, l'établissement de l'état de tolérance au soi tout au long de la vie de l'individu reste encore très imparfaitement compris, alors même que la rupture de cet état peut conduire à des processus pathologiques gravissimes, comme les maladies auto-immunes dont l'impact en santé publique et le coût pour la société sont considérables. Ainsi l'environnement joue certainement un rôle important dans cet équilibre.

## Questions scientifiques

Comment la différenciation des lymphocytes B est-elle initiée à partir des cellules souches hématopoïétiques ? Quels sont les contrôles qui ont lieu lors des étapes de différenciation ? Quels sont les partenaires (sous populations T, DC ..) et comment s'effectue l'activation des lymphocytes B (BCR, récepteurs Toll, récepteurs au complément..) qui aboutit à la production d'immunoglobulines par les plasmocytes ? Comment les cellules B mémoires sont-elles générées, maintenues et réactivées ? Comment les différents lignages de lymphocytes B (B1 et B2) sont-ils générés ? Quelle est la contribution des cellules B1 (si cette sous-population existe bien chez l'homme) et celle des cellules B de la zone marginale de la rate, aux réponses T indépendantes (contre les bactéries encapsulées par exemple) ? Est-ce que ces cellules sont efficaces pour la protection du jeune enfant et représentent des pivots entre l'immunité innée et adaptative ? Comment la rupture de la tolérance centrale et/ou périphérique est-elle à l'origine de pathologies auto-immunes ?

Voilà autant de questions essentielles qui restent encore largement sans réponse, en particulier chez l'homme, les approches réalisées chez la souris, pour importantes qu'elles soient, n'étant pas toutes directement transposables à l'espèce humaine. Si on ajoute à ce manque de connaissance la part qui revient à l'environnement, on tombe dans le domaine des suppositions.

## Un aperçu de la dynamique scientifique à l'étranger

C'est le domaine des revues de spécialités, par exemple :

- Moore KA. Recent advances in defining the hematopoietic stem cell niche. *Curr Opin Hematol.* 2004 Mar;11(2):107-11.
- Rolink AG, Schaniel C, Andersson J, Melchers F. Selection events operating at various stages in B cell development. *Curr Opin Immunol.* 2001 Apr;13(2):202-7.
- Rolink AG, Andersson J, Melchers F. Molecular mechanisms guiding late stages of B-cell development. *Immunol Rev.* 2004 Feb;197:41-50.
- Lopes-Carvalho T, Kearney JF. Marginal zone B cell physiology and disease. *Curr Dir Autoimmun.* 2005;8:91-123.
- McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams M. Antigen-Specific Memory B Cell Development. *Annu Rev Immunol.*, in press.
- Traggiai E, Puzone R, Lanzavecchia A. Antigen dependent and independent mechanisms that sustain serum antibody levels. *Vaccine.* 2003 Jun 1;21 Suppl 2:S35-7.
- Vinuesa CG, Goodnow CC. Illuminating autoimmune regulators through controlled variation of the mouse genome *Immunity.* 2004 Jun;20(6):669-79.
- Jun JE, Goodnow CC. Scaffolding of antigen receptors for immunogenic versus tolerogenic signaling. *Nat Immunol.* 2003 Nov;4(11):1057-64.

## Le potentiel de recherche en France et les manques

Il existe peu d'équipes travaillant sur les aspects fondamentaux des lymphocytes B en France, mais elles sont de niveau international. Leurs centres d'intérêt portent principalement sur les origines somatiques de la diversité des immunoglobulines, les mécanismes de commutation isotypique, la différenciation des lymphocytes B. Les approches plus intégrées restent très peu représentées. La part de l'environnement dans les processus de différenciation lymphocytaires et production d'anticorps est un domaine inexploré.

## Les perspectives scientifiques et les priorités envisageables

L'étude du "modèle" humain doit absolument être intensifiée, sans pour autant être coupée des facilités considérables, mais pas entièrement transposables, des modèles murins de transgénèse, de knock-out et de knock-in. L'affinement des étapes de différenciation s'appuie nécessairement sur des modèles pathologiques (déficits immunitaires B primitifs, leucémies aiguës lymphoblastiques), ce qui implique la constitution de réseaux d'interactions avec les cliniciens. Le nombre limité de malades implique que cette collaboration soit réalisée à l'échelon international, en particulier dans le cadre de contrats européens. La maîtrise de l'orientation de la différenciation des cellules souches doit

s'intensifier, là encore nécessitant la mise en réseau de compétences existantes, mais limitées en nombre.

## **Collaborations entre disciplines**

A un niveau plus intégré, il est clair qu'une forte interaction avec les microbiologistes s'impose. Les limites de l'efficacité du système immunitaire mettent bien en évidence l'importance de l'approfondissement de l'étude des relations "hôtes-parasites", comprises dans le sens le plus large (parasites, bactéries, virus), mais aussi des relations du type cellules cancéreuses/système immunitaire. Les compétences en biologie cellulaire fondamentale apparaissent de ce fait incontournables pour appréhender aussi bien les phénomènes d'apprêtement et de présentation de l'antigène que pour étudier les modes d'échappement au système immunitaire, sans parler des voies de signalisation qui conditionnent l'équilibre entre activation et anergie. Quant à l'apport de la génétique, il reste bien sûr irremplaçable aussi bien pour suivre l'émergence des maladies génétiques proprement dites que pour cerner le contrôle des réponses immunitaires intégrées.

## **Stress oxydant, Pathologies inflammatoires et immunes**

### **Le contexte**

Le stress oxydant est un des paramètres clés des maladies chroniques qu'elles soient d'origine inflammatoire, infectieuse, tumorale, cardiovasculaire et par ailleurs constitue l'une des éléments explicatifs du processus de vieillissement organique et systémique. C'est donc une question centrale en santé publique pour son implication dans la morbidité et le vieillissement.

Les maladies immunitaires sont positionnées de manière centrale dans cette problématique car génératrices de stress oxydant. Ce stress est lui-même dépendant de plusieurs facteurs environnementaux chimiques et biologiques.

Le problème posé par le contrôle du stress oxydant est qu'il s'agit d'une arme à double tranchant : d'une part nécessaire au fonctionnement de l'organisme pour la signalisation, le métabolisme, la défense anti-infectieuse, etc., d'autre part responsable de nombreuses lésions aboutissant à la non fonctionnalité des organes vitaux.

### **les principales questions scientifiques ou objets de recherche dans le domaine**

On peut tenter de regrouper certains aspects de cet axe de recherche autour des questions suivantes :

#### **Quels sont les mécanismes cellulaires et biochimiques régulés par un stress oxydant ?**

Dans ce domaine, l'étude d'organismes « simples » peut s'avérer incontournable : bactéries, levures, vers, plantes (voir l'exemple du travail de Toledano sur la levure au CEA)

#### **Comment évaluer le rôle des réponses pro et anti-oxydantes dans le fonctionnement normal des tissus chez les organismes complexes ?**

- Peu d'organismes modèles à vie longue existent : les organismes à vie courte fournissent des réponses qui ne sont pas extrapolables forcément aux souris ou aux hommes.
- L'exploration du stress oxydant est relativement grossière : peu quantitative et peu sensible (difficulté du suivi non invasif des animaux, absence de marqueur fiable du stress oxydant et de son niveau d'impact au sein des tissus par ex.).
- Les réactions d'oxydoréduction ont souvent été considérées soit sous l'angle de la pathologie (stress oxydant) soit sous l'angle de la biochimie (identification de couples redox) mais pas toujours pour leur fonction physiologique dans l'activité cellulaire à l'exception peut-être du métabolisme: il s'agit donc d'un domaine d'étude souvent mal positionné et mal identifié par rapport aux axes de recherche fondamentale ou appliquée classiques.

## **Quel est l'impact réel d'un stress oxydant dans le chronicisation et les complications des maladies ?**

Deux exemples illustrent cette difficulté :

- le cancer dont le contrôle nécessite un certain niveau d'inflammation associé à une immunité anti-cancéreuse ; inversement l'inflammation est génératrice de radicaux libres responsables de l'apparition de mutations susceptibles d'accélérer la maladie cancéreuse ;
- certaines réponses anti-infectieuses : une des complications les plus sévères de la Schistosomiase est la fibrose hépatique de Symmers qui correspond à une réponse inflammatoire incontrôlée aboutissant à la fibrose du foie ; des problèmes similaires peuvent survenir dans les complications d'infections virales chroniques ou de l'asthme, dont les facteurs allergogènes externes sont à la base de cette maladie.

## **Comment identifier les situations expérimentales et pathologiques dans lesquelles le contrôle d'un stress oxydant peut constituer un réel bénéfice pour le patient et comment exercer ce contrôle sur le plan pharmacologique ?**

- l'exploration des maladies chroniques se heurte aux problèmes méthodologiques déjà évoqués (suivi non invasif, marqueur fiable du stress oxydant) mais aussi pratiques : animalerie permettant l'exploration chronique, recensement de cohortes de malades avec suivi au long cours... ;
- le contrôle du stress oxydant doit pouvoir être exercé localement compte tenu de l'implication systémique des échanges redox dans le fonctionnement de l'organisme ;
- les thérapeutiques actuelles permettant soit d'exagérer soit de diminuer ce stress sont soit très approximatives soit absentes. Il faut donc un effort d'imagination et de développement pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques.

## **Un aperçu de la dynamique scientifique à l'étranger**

Une étude exhaustive mériterait d'être réalisée. Il existe bien entendu des revues scientifiques spécialisées (Free Radical Research, Aging, etc ...) mais dont l'impact est peu visible. Le stress oxydant est souvent très associé au problème du vieillissement ou de la résistance à l'irradiation (Tchernobyl par ex)

## **Le potentiel de recherche en France et les manques**

Une tentative de montage de réseau européen a permis de recenser certaines des équipes impliquées mais surtout de constater l'absence de réelle synergie entre quelques groupes très dispersés tant sur le plan géographique, que thématique. Le CEA constitue probablement l'un des sites les plus avancés d'étude de ce problème tant chez les plantes, les microorganismes que les animaux.

## **Les perspectives scientifiques et les priorités envisageables**

On peut envisager d'identifier le problème du stress oxydant comme élément fédérateur dans l'exploration des pathologies humaines à partir duquel des axes de recherche seraient identifiés. Ce problème impliquerait naturellement des chimistes et biochimistes, des « métaboliciens », des physiologistes, des spécialistes des différentes maladies impliquant à divers degrés ce problème ; des outils devraient être mis en place (nouvelles sondes, biomarqueurs, de nouveaux animaux ou plantes transgéniques pourraient être imaginés qui serviraient de bases à l'étude de pathologies et pourraient permettre de définir les conditions expérimentales justifiant une thérapeutique centrée sur le contrôle du stress oxydant), de nouvelles classes de médicaments pourraient être développées touchant de nouvelles voies métaboliques.



# Atteintes de la Reproduction

---

Rédacteur

B. JÉGOU (INSERM U 625, Université de Rennes I)

avec la collaboration de :

Lecteurs :

AUGER J. (EA 1752, Université Paris V, CHU Cochin, CECOS)

COMBARNOUS Y. (INRA-CNRS, UMR 6175, Tours)

CORDIER S. (INSERM U 625, Université de Rennes I)

FERRÉ F. (INSERM U 709, CHU Cochin, Paris)

JOUANNET P. (EA 1752, Université Paris V, CHU Cochin, CECOS)

MONOD G. (INRA-SCRIBE, Rennes)

SPIRA A. (INSERM-INED, U 569, Université Paris XI)

THONNEAU P. (INSERM, EA 3694, CHU Toulouse)

VAIMENT D. (INRA, INSERM U 709, CHU Cochin, Paris)

## Etat de la question

Les inquiétudes de la population vis-à-vis des changements survenus dans l'environnement et leurs conséquences possibles sur la santé, sont allées croissantes au cours des dernières décennies pour devenir une des préoccupations majeures de ce début de siècle. Cette préoccupation s'est traduite par une prise de conscience importante sur les risques sanitaires que faisaient courir de nombreuses substances chimiques présentes dans l'environnement général, l'environnement domestique ou celui du travail sur la santé des individus.

Historiquement, l'analyse des conséquences négatives possibles de l'environnement sur la santé humaine s'est focalisée sur les risques de survenue de certains cancers. Au cours des dernières décennies, l'inquiétude de la communauté scientifique et du public s'est accrue avec la diffusion de résultats faisant état de l'augmentation de la fréquence de diverses anomalies de l'appareil génital humain et/ou de différentes fonctions hormono-dépendantes, tant chez les humains que dans la faune sauvage [1, 2, 3]. Ces résultats ont été fortement relayés par les médias nationaux et internationaux. Chez l'homme, l'inquiétude et le débat se cristallisent sur le fait que la qualité du sperme diminuerait en certains points du globe [4, 5, 6, 7] et que, parallèlement, nous assistons à une augmentation de l'incidence du cancer du testicule [8, 9], voire de l'hypospadias [10] (ouverture de l'urètre sur la face postérieure du pénis ou au niveau du périnée) et de la cryptorchidie [11] (non-descente des testicules dans le scrotum). Chez la femme, ce sont l'augmentation de la fréquence du cancer du sein [12] et, peut-être, la possibilité d'une augmentation de la fréquence des endométrioses qui retiennent le plus d'attention. D'autres observations telle que l'évolution du sex ratio à la naissance dans le sens d'une plus faible proportion de garçons [13], la survenue plus précoce de la puberté dans les deux sexes [14, 15], voire la survenue de perturbations neurologiques, immunologiques, thyroïdiennes et osseuses peuvent être intégrées à ce domaine de préoccupation.

Plusieurs indices convergents attribuent pour une large part l'augmentation de la fréquence de ces anomalies/affections à des changements des conditions environnementales : données épidémiologiques sur les migrants entre leur pays d'origine et leur pays d'accueil ou entre groupes de consommateurs par exemple [16, 17]. En outre, il y a plus de trente ans, la relation entre une exposition à un pesticide utilisé en particulier dans les bananeraies –le 1,2- dibromo-3-chloropropane- et la détérioration de la qualité du sperme conduisant à la survenue d'oligospermies et de stérilités chez des milliers d'ouvriers agricoles fut établie, démontrant de la façon la plus claire que la détérioration de l'environnement général et professionnel peut retentir sur la santé reproductive humaine [18]. Depuis, de nombreuses autres études indépendantes ont très sérieusement étayé ce concept en établissant dans plusieurs populations humaines des relations univoques entre la dégradation de la qualité spermatique et de la fertilité et des expositions environnementales et professionnelles à des produits phytosanitaires et industriels ou des métaux lourds par exemple [19]. Des données épidémiologiques récentes et des résultats issus de l'expérimentation animale montrent aussi que l'exposition paternelle à certains agents (radiations, agents antiméiotiques, particules issues des échappements des incinérateurs ou des véhicules routiers) peut aussi se traduire par des altérations du développement embryonnaire et fœtal pouvant conduire à des fausses couches, ainsi qu'à des anomalies du conceptus, éventuellement transmissibles à la descendance de ce conceptus [20, 21, 22, 23]. De façon notable, les atteintes de la fonction ovarienne ont été moins étudiées. Des études récentes tendent à suggérer que certains solvants [24] et polluants

organochlorés affectent celle-ci [25]. L'impact de l'environnement sur le développement intra-utérin (avortements spontanés, retard de croissance, malformations congénitales) a été démontré pour les consommations de tabac, d'alcool ou la prise de certains médicaments. Plus récemment, l'exposition *in utero* aux sous-produits de la chloration de l'eau, aux solvants ou aux pesticides a été associée à des anomalies du développement intra-utérin [26, 27, 28]. L'exposition *in utero* conditionne également de nombreuses capacités fonctionnelles de l'enfant comme cela a été amplement démontré pour le mercure et le plomb. Il est probable que les études prospectives en cours (ou en projet) en France et qui incluent un suivi des grossesses et du développement de l'enfant permettront d'apporter des réponses aux questions soulevées par les données expérimentales sur la part attribuable à l'environnement dans un bon nombre de ces affections. En parallèle, des travaux expérimentaux se développent sur l'influence de l'environnement maternel sur le placenta et sa physiologie. C'est ainsi qu'il est possible de mettre en relation la qualité du placenta et de sa vascularisation face à des facteurs de risque tels que le tabac et l'alcool [29, 30, 31]. Ces deux aspects demeurent peu étudiés en dépit de leur importance. En outre, des liens existent entre l'usage de drogues et de médicaments, l'exposition à des métaux toxiques (e.g. cadmium) et la physiologie placentaire [32, 33, 34]. L'ensemble de ces facteurs interfère avec la mise en place de la circulation materno-fœtale, aboutissant à des risques accrus de Retards de Croissance Intra-Utérins (RCIU) qui ont une incidence démontrée sur la santé de l'individu à l'âge adulte. Les altérations induites à ce niveau par des agents environnementaux sont vraisemblablement médiées par des mécanismes de nature épigénétique. Les outils pour l'étude de ces mécanismes existent mais n'ont pas encore été rigoureusement appliqués à ce sujet d'étude.

D'autres études démontrent aussi l'existence d'anomalies de la fonction de reproduction de la faune sauvage qui, dans ce contexte, doit être considérée comme faune « sentinelle » pour l'espèce humaine. Les cas les plus emblématiques concernent les anomalies de la reproduction constatées chez les alligators après la pollution du lac Apopka en Floride [35], la situation appelée « imposexe » qui correspond à une masculination « forcée » chez les mollusques gastéropodes suite à la pollution par les tributylétains issus des peintures navales « anti-fooling » [36], ou encore les ambiguïtés sexuelles de populations de poissons dans les rivières et les estuaires liées à la présence d'hormones naturelles, de synthèse ou de xéno-hormones [37]. Non seulement les études de terrain et de laboratoire ont permis de mettre en évidence des relations entre les types d'exposition et les anomalies du système reproducteur observées *in situ* chez les populations sauvages, mais la question de l'impact de ces mêmes anomalies en terme de dynamique des populations se pose également.

Parmi les divers agents environnementaux, ce sont les agents chimiques qui sont en premier lieu suspectés comme étant responsables des anomalies observées chez les humains comme chez les animaux. Toutefois, il est important de considérer que d'autres agents qui peuvent être de nature physique tels que les rayonnements (e.g. augmentation de la consommation radiologique [38, 39] ; la chaleur (e.g. professions exposées) [40, 41], « socioculturelle » (e.g. stress, nutrition, drogues [42]), ou encore biologiques (e.g. maladies sexuellement transmissibles [43, 44]) sont susceptibles d'être impliqués dans leur survenue. La question est donc posée du rôle de ces différents agents environnementaux, seuls ou en combinaison dans la survenue des phénomènes signalés.

Les mécanismes intervenant dans la toxicité vis-à-vis de la reproduction sont divers et très complexes. Depuis une dizaine d'année une classe particulière d'agents chimiques appelés « perturbateurs endocriniens\* ou encore xéno-hormones » concentre le plus d'attention. D'origine naturelle (e.g. excréments humains et animaux ; phyto –et myco-œstrogènes) mais aussi synthétiques (e.g. pesticides organochlorés ; phtalates), les xéno-hormones sont présentes dans l'environnement. Les plus connues sont susceptibles de se comporter comme des hormones stéroïdes sexuelles, en particulier comme des xéno-œstrogènes (agonistes ou antagonistes des œstrogènes) [45]. Le xéno-œstrogène le plus connu, le diéthylstilbestrol (DES), a été administré délibérément en tant que médicament à des femmes enceintes avec des conséquences extrêmement graves dans la descendance féminine (cancers, malformations des voies génitales, stérilité) [46]. Toutefois, les xéno-hormones peuvent aussi être ingérées par l'alimentation, polluer l'air ou l'eau, ou encore être présentes sur des sites professionnels. Outre les xéno-œstrogènes, des molécules de type anti-androgéniques tel que le pp' DDE (principal métabolite du DDT) ou des molécules contenues dans les effluents des papeteries sont également fortement soupçonnées de contribuer à la survenue de perturbations endocriniennes, du moins dans la faune sauvage [36].

---

\* Un perturbateur endocrinien est une substance (ou un ensemble de substances) qui perturbe(nt) les fonctions du système endocrinien et cause(nt) par ce mécanisme des modifications de la santé dans un organisme intact, sa descendance ou des populations.

Parmi les dizaines de milliers de produits chimiques fabriqués par l'homme, seuls quelques agents ont été testés pour leurs activités xéno-hormonales.

## La situation de la recherche en France

La France compte des équipes du secteur académique et de l'industrie engagées dans des recherches compétitives dans le domaine de la reprotoxicité et, plus particulièrement, de la perturbation endocrinienne. Un premier recensement de ce potentiel est en cours sous l'égide du groupe de travail ECRIN sur les perturbateurs endocriniens qui, sous peu, affichera un site web à ce sujet ([www.ecrin.asso.fr](http://www.ecrin.asso.fr)). Toutefois, l'inventaire complet des acteurs français dans le domaine Environnement-Santé reproductive devra être réalisé, les soutiens qui pourraient être apportés dans le cadre du PNSE pouvant être décisifs pour cela. Des connaissances actuelles du potentiel existant, il ressort que certaines équipes académiques sont engagées dans le secteur de la reprotoxicité et ont joué un rôle clé au niveau international, tant dans les domaines cliniques, épidémiologiques, que dans la mise au point de tests de détection d'activité, et dans l'organisation et la contribution à la réflexion mondiale originelle dans ce domaine. Un relevé global préliminaire des principaux acteurs faisant preuve d'un intérêt particulier pour ce domaine à divers niveaux, montre qu'ils appartiennent à de nombreuses institutions de recherche, à l'Université, aux CHU, à diverses agences, de même qu'au secteur de l'industrie chimique, pharmaceutique ou cosmétique (ci-dessous).

INSTITUTIONS/ AGENCES...	UNIVERSITES/ GRANDES ECOLES	INDUSTRIE
AFSSA AFSSAPS AFSSE CEA CEMAGREF CNRS DGE FEDERATION DES CECOS INERIS INRA INRS INSERM IVS	Université de Caen Université de Bourgogne Université de Limoges Université de Montpellier II Université de Nantes Université de Nice Université de Rennes Université de Toulouse Université du Havre Université Paris V Université de Paris VI Université Paris VII Université Paris XI Ecole des Mines, Alès Ecole Nat. Vét., Nantes Ecole Nat. Vét., Toulouse ENSBANA, Dijon Muséum National d'Histoire Naturelle	Anjou Recherche/Véolia Water ARKEMA ATOFINA AVENTIS BAYER Besins-International CEFIC/EMSG CIEAU CIT Danone DOW France EADS CCR EDF EDF/Serv. Etudes Médicales EFLTOTALFINA GRANDE PAROISSE S.A IRH Environnement LACTALIS L'ORÉAL MEDIC'EAU PROCTER & GAMBLE RHODIA RHODIA Services SNCF SUEZ VEOLIA Water Expertise Microbiology

En dépit du fait que des chercheurs français aient depuis plus de dix ans tiré la sonnette d'alarme sur le sujet, en dépit aussi du fait qu'une jonction très dynamique ait été opérée entre les chercheurs académiques et des chercheurs de l'industrie au sein du groupe ECRIN sur les perturbateurs endocriniens, la recherche française dans ce domaine essentiel de l'Environnement et de la Santé reste très morcelée et peu financée. Cette situation contraste très fortement avec celle qui prévaut au sein de l'Europe (Grande Bretagne, Allemagne, Suisse, pays scandinaves), aux Etats-Unis et au Japon et au niveau d'instances internationales (OCDE, Union Européenne), ou encore au niveau de l'industrie (CEFIC) où existent depuis plusieurs années de nombreux programmes de recherche coordonnés. En

outre, le potentiel global en chercheurs et enseignants-chercheurs opérant à temps plein dans le domaine Environnement-Santé reproductive est trop faible par rapport aux demandes sociales et réglementaires qui s'accroissent très rapidement. Enfin, un effort exceptionnel de formation d'étudiants dans ce secteur s'avère indispensable pour répondre aux besoins et à la forte demande de recrutement des professionnels spécialisés qui manquent actuellement, tant dans les secteurs académique, réglementaire et industriel.

Cette situation globale est préjudiciable en terme de développement et de compétitivité de la recherche française, en terme de santé publique et environnementale et relègue trop souvent les participants français aux instances de régulation internationale à un rôle de simples observateurs.

## **Les axes de recherche prioritaires**

Le PNSE & ST offre un cadre stratégique essentiel, pour accroître le potentiel français de chercheurs et d'enseignants-chercheurs, développer sensiblement la formation de toxicologues, d'écotoxicologues et d'épidémiologistes de la reproduction et pour élaborer un programme coordonné de recherches et d'actions, sur la thématique « Atteintes de la Reproduction », intégrant une perspective internationale, y compris avec les pays du Sud. Les axes de recherche appellent des études à différents niveaux d'organisation, des systèmes moléculaires à la qualité de la reproduction des individus, dans différents contextes (*in vivo/in vitro*) et de l'individu à la population.

Les principaux axes de recherche devant figurer dans le cadre d'un appel d'offre sont :

### **Criblage, mécanisme d'action, devenir dans l'organisme et dans les milieux des substances reprotoxiques**

- Identifier les reprotoxiques, valider les tests *in vivo* et *in vitro* d'activité des xéno-hormones.
- Intensifier les recherches sur les mécanismes d'action des reprotoxiques chez les humains, les animaux de laboratoire et la faune sauvage (espèces sentinelles) ; élucider leur action éventuelle dans la cancérogenèse des tissus hormono-dépendants.
- Développer les connaissances concernant le devenir des reprotoxiques dans l'organisme, dans l'environnement et le transfert des produits concernés entre milieux. Etudier les effets de ces produits sur les sols et leurs microsystemes écologiques.
- Rechercher des biomarqueurs des effets des molécules reprotoxiques et développer les outils de leur mesure dans les échantillons biologiques.
- Rechercher les gènes cibles et de susceptibilité des agents reprotoxiques et leurs interactions éventuelles avec des agents environnementaux.
- Etudier *in vitro* et *in vivo* les effets des expositions chroniques multiples (mélanges chimiques ; combinaisons d'agents chimiques et physiques) à faibles doses (concentrations environnementales), déterminer les relations dose-effet et les fenêtres d'exposition à risque dans les études *in vivo*.
- Développer les recherches sur les mécanismes de transport, d'efflux et de métabolisation reprotoxiques.
- Analyser les mécanismes épigénétiques liés à l'action des reprotoxiques (gamétogenèse, placentation, développement précoce).

### **Evaluation des risques. Epidémiologie. Ecotoxicologie. Surveillance**

- Mettre en place des recherches en vue de l'identification des dangers et de l'évaluation des risques dans l'environnement général et du travail. Caractériser les situations comportant les risques d'exposition les plus élevés permettant, le cas échéant, de conduire à la mise en place de mesures de prévention.
- Développer le recueil et l'enregistrement systématique de données nationales et régionales concernant les expositions environnementales, professionnelles ou alimentaires de la population aux substances ou susceptibles d'avoir un effet sur la reproduction et le développement.

- Développer le recueil systématique de données concernant la reproduction humaine (Observatoire National de la Fertilité, Fédération des CECOS, registres de malformations congénitales), le développement (certificats de santé, médecine scolaire, mise en place de cohortes de grossesses et d'enfants) et certaines pathologies spécifiques (registres de cancers de l'enfant, des cancers du testicule, tumeurs cérébrales, cancers hormono-dépendants, etc.).
- Mettre en place un recueil aussi systématique que possible de données concernant à la fois le milieu (environnement) et les êtres vivants (homme et faune sauvage).
- Développer des études sur les interactions gènes-environnement.
- Développer des systèmes de surveillance sentinelle sur la faune sauvage (vertébrés et invertébrés) et sur des pathologies humaines (malformations congénitales, âge de la puberté, cancers et affections hormono-dépendantes...).

### **Réglementation. Aspects socio-économiques**

- Contribuer à la mise en place des stratégies réglementaires de criblage d'activité (*in vitro*, *in vivo*) des reprotoxiques. Déterminer les critères pour l'évaluation des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine.
- Développer des études devant conduire dans les dossiers d'AMM des médicaments humains à des recommandations au sujet du devenir des médicaments et de leurs produits de dégradation susceptibles de conserver ou d'acquérir une activité reprotoxique, notamment de perturbation endocrinienne.
- Favoriser les études économiques et sociologiques concernant les conditions de production, de commercialisation et de l'utilisation des reprotoxiques dans les pays développés et les pays en développement, en Asie et en Amérique du Sud en particulier.

### **Structuration de la recherche**

- Structurer le dispositif de recherche français pour créer les synergies, favoriser la mise en place des différents niveaux d'intégration expérimentaux et assurer la coordination des actions.

### **Conclusion**

Les problèmes de santé humaine, dans les domaines directs ou afférents de la reproduction, liés à des modifications environnementales, constituent une des préoccupations majeures de la problématique « Environnement-Santé ». Le lancement du PNSE & ST représente une opportunité sans précédent en France pour soutenir la recherche dans le domaine de Reproduction-Environnement, lui donner des moyens de se structurer de façon pluridisciplinaire et trans-institutionnelle pour s'insérer de façon accrue dans le concert mondial (appels d'offres UE...). L'effort de recherche proposé permettra aussi aux instances nationales de peser davantage sur les processus internationaux de mise en place des procédures de détection et d'analyse, de surveillance, de définition des risques et de la réglementation.

## Bibliographie

1. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. (1996) Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect.* 104 Suppl 4: 741-803.
2. Guillette L. and Guillette EA (1996) Environmental contaminants and reproductive abnormalities in wildlife : implications for public health. *Toxicol. Ind. Health*, 12: 537-550.
3. Jégou B, Auger J, Multigner L, Pineau C, Thonneau P, Spira A, Jouannet P. (1999) The saga of the sperm count decrease in humans and wild and farm animals. *In* : Gagnon C. (ed), *The Male Gamete : From Basic Sciences to clinical Applications*. Cache River Press, Vienna, IL, USA, Chap 41, pp 445-454.
4. Carlsen, E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. (1992) Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.*, 305, 609-613.
5. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. (1995) Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N. Engl. J. Med.*, 332: 281-285.
6. Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. (1996) Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom : birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *Br. Med. J*, 312: 467-471.
7. Swan, SH, Elkin EP, Fenster L. (1997) Have sperm densities declined ? A reanalysis of global trend data. *Environ. Health Perspect.*, 105, 1228-1232.
8. Adami HO, Bergstrom R, Mohnner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, Tretli S, Teppo L, Ziegler H, Rahu M. *et al.* (1994) Testicular cancer in nine northern European countries. *Int. J. Cancer*, 59: 33-38.
9. Møller H. and Skakkebaek NE. (1997) Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors : case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control*, 8: 904-912.
10. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. (1997) Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics*, 100: 831-834.
11. Campbell DM, Webb JA, Hargreave TB. (1987) Cryptorchidism in Scotland. *Br Med J.*, 295:1235-1236.
12. Sasco AJ. (2001) Epidemiology of breast cancer : an environmental disease ? *APMIS*. 2001 109: 321-32.
13. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Needham LL. (1996) Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet*, 348: 409.
14. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. (2001) Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*, 16: 1020-1026.
15. Lee PA, Guo SS. and Kulin HE. (2001) Age of puberty : data from the United States of America. *APMIS* 109, 81-18.
16. De Muinck Keizer-Schrama SMPF and Mul D. (2001) Trends in pubertal development in Europe. *Human Reproduction Update*, Vol.7, pp 287-291.
17. Hemminki K, Li X. (2004) Familial risk in testicular cancer and environmental aetiology. *Br. J. Cancer* 90 : 1765-1770.
18. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. (1977) Infertility in male pesticide workers. *Lancet*, 2: 1259-1260.
19. Sundaram K. and Witorsch RJ. (1995) Toxic effects on the testes. *Reproductive Toxicology*, Second Edition, *In* : RJ Witorsch (ed), Raven Press, New York, pp 99-121.
20. Jégou B, Velez de la Calle JF, Bauché F. (1991) Protective effect of medroxyprogesterone acetate plus testosterone against radiation-induced damage to the reproductive function of male rats and their offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88: 8710-8714.
21. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. (1999) Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence from transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999, 5:125-31.
22. Somers CM, Yauk CL, White PA, Parfett CL, Quinn JS. (2002) Air pollution induces heritable DNA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99:15904-15907.
23. Gaspari L, Chang SS, Santella RM, Garte S, Pedotti P, Taioli E. (2003) Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human sperm as a marker of DNA damage and infertility. *Mutat Res*, 535:155-160.
24. Chen PC, Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ. (2002) Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology* 13: 191-196.
25. Windham GC, Lee D, Mitchell P, Anderson M, Petreas M, Lasley B. (2005) Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. *Epidemiology* 16: 182-190.

26. Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Eaton N, Fawell J, Elliott P. (2000) Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med* 57(2): 73-85.
27. Schenker MB. (1995) Reproductive and other health effects of semiconductor work: the Semiconductor Health Study. *Am J Ind Med* 28: 635-637.
28. Perera FP, Rauh V, Tsai W-Y, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu Y-H, Diaz D, Dietrich J, Whyatt RM (2003) Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect*, 111: 201-205.
29. Siler-Khodr TM, Yang Y, Grayson MH, Henderson GI, Lee M, Schenker S. (2000) Effect of ethanol on thromboxane and prostacyclin production in the human placenta. *Alcohol*, 2: 169-180.
30. Balat O, Bala A, Ugur MG, Pence S. (2003) The effect of smoking and caffeine on the fetus and placenta in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 30(1): 57-59.
31. Bouhours-Nouet N, May-Panloup P, Coutant R, de Casson FB, Descamps P, Douay O, Reynier P, Ritz P, Malthiery Y, Simard G. (2005) Maternal smoking is associated with mitochondrial DNA depletion and respiratory chain complex III deficiency in placenta. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288: 171-177.
32. Keller RW Jr, Snyder-Keller A. (2000) Prenatal cocaine exposure. *Ann N Y Acad Sci*. 909: 217-232.
33. Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H, Smeriglio VL, Finnegan LP, Maza PL, Verter J. (2002) The Maternal Lifestyle Study : drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 186: 487-495.
34. Falcon M, Vinas P, Osuna E, Luna A. (2002) Environmental exposures to lead and cadmium measured in human placenta. *Arch Environ Health*. 57(6):598-602.
35. Guillette LJ Jr, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. (1994) Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ. Health Perspect.*, 102: 680-688.
36. Colborn T, Bern H, Blair P. et al. (1998) Consensus statement from erice "Wingspread" conference, Italy. *Toxicol. Ind. Health*, 14: 1-8.
37. Orlando EF. and Guillette LJ Jr. (2001) A re-examination of variation associated with environmentally stressed organisms. *Human Reproduction Update*, 7: 265-272.
38. Le Grande CE (1970) In : *The Testis*, Johnson, A.D Gomes, WR & Vandemark, NL (eds), VIII (Academic, New York), Chap 9, pp 333-376.
39. Cleary SF. (1995) Reproductive toxic effects of electromagnetic radiation. *Reproductive Toxicology*, Second Edition, edited by RJ Witorsch, Raven Press, New York, pp-265-282.
40. Setchell BP. (1978). In "The mammalian testis", Reproductive Biology Handbooks. Finn CA and Elek P (Eds). London, pp 1-450.
41. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. (1998) Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod.*, 13: 2122-5.
42. Witorsch RJ, Hubbard JR, Kalimi MY. (1995) Reproductive toxic effects of alcohol, tobacco, and substances of abuse. *Reproductive Toxicology*, Second Edition, edited by RJ Witorsch, Raven Press, New York, pp 283-318.
43. Poretsky L, Can S, Zumoff B. (1995). Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 44: 946-953.
44. Dejuçq N, Jégou B. (2001) Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol rev*. 65: 208-231.
45. Sharpe RM. and Skakkebæk, NE. (1993) Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract ? *Lancet*, 341: 1392-1395.
46. McLachlan JA, Newbold RR, Burow ME, Li SF. (2001) From malformations to molecular mechanisms in the male: three decades of research on endocrine disrupters. *APMIS*, 109: 263-72.

# Les effets de l'environnement sur le système nerveux de l'homme

---

Dr Isabelle BALDI, Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier,  
Laboratoire Santé Travail Environnement,  
Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement,  
Université Victor Segalen Bordeaux 2

Certaines catastrophes environnementales, telles que la pollution massive par le mercure à Minamata, ont démontré le risque de survenue de troubles neurologiques majeurs tels que des paralysies, des déficiences sévères, à de larges échelles de population.

Au-delà des situations extrêmes, un très grand nombre de substances ou de circonstances sont suspectées d'induire des troubles neurologiques de natures et de gravités très diverses, dans des délais plus ou moins longs par rapport à l'exposition. Compte tenu de l'incapacité de régénération du tissu cérébral, certaines lésions peuvent se traduire par des troubles irréversibles, conduisant éventuellement à des invalidités définitives. C'est pourquoi, dans un pays comme la France où l'accroissement de l'espérance de vie s'accompagne d'un plus grand nombre de personnes âgées et donc de maladies neuro-dégénératives, il convient de s'interroger sur le moyen de prévenir la survenue de telles pathologies.

De plus des expositions environnementales dans la période prénatale ont montré des effets délétères sur le système nerveux, soit en termes de malformations, soit en termes de perturbations fonctionnelles ou encore en accroissant la fréquence d'apparition de troubles à l'âge adulte.

Pourtant la connaissance des facteurs étiologiques et du mécanisme de survenue de ces maladies reste aujourd'hui très limitée.

Cette note a pour objectif de faire un point synthétique des principales connaissances concernant le lien entre l'environnement et des maladies neurologiques (essentiellement le système nerveux central) au niveau des populations humaines, de préciser les limites actuelles des connaissances, et de mettre l'accent sur certaines voies de recherche.

## **Quelles sont les pathologies neurologiques pour lesquelles des facteurs de risque environnementaux ont été suggérés ?**

Diverses entités peuvent être schématiquement distinguées concernant les troubles du système nerveux central potentiellement en lien avec des expositions environnementales :

- **Les troubles neuro-comportementaux**, qui traduisent des modifications du comportement ou les capacités intellectuelles de l'individu, telles que les fonctions de mémoire, les capacités de raisonnement et d'abstraction, les fonctions d'attention, le langage, l'orientation,... La perturbation de ces fonctions peut être initialement mineure et non ressentie par les individus, mais est susceptible d'évoluer vers des états plus invalidants, éventuellement prédicteurs de maladies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

- **Les maladies neuro-dégénératives** qui correspondent à des lésions avérées du système nerveux, accompagnées de détériorations sévères de certaines fonctions neurologiques. Parmi elles, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique ont plus particulièrement été étudiées vis-à-vis de risques environnementaux. A titre d'exemple, dès le 19<sup>e</sup> siècle, des épisodes sévères de parkinsonismes ont été observés chez des ouvriers exposés au manganèse et au disulfure de carbone. Par la suite les solvants et certains métaux ont également été suspectés de déclencher des syndromes parkinsoniens : le plomb, le mercure, l'aluminium, le cuivre, le manganèse,... En 1983, la mise en évidence de signes de parkinsonisme chez de jeunes drogués après injection de narcotique contaminé par le MPTP attira l'attention sur certaines familles de pesticides disposant d'une parenté structurale avec cette molécule, utilisées à des fins herbicides (bipyridiles telles que le PARAQUAT). Sur le plan expérimental, d'autres molécules ont démontré leur



capacité à induire des maladies de Parkinson, notamment la roténone, un insecticide biologique, ou les dithiocarbamates (mancozèbe, manèbe).

● **Certains troubles psychiatriques** tels que des troubles de l'humeur ou des états dépressifs ont été associés à des expositions environnementales.

### **Quels sont les facteurs environnementaux démontrés ou suspectés d'effets neurotoxiques et les circonstances d'exposition ?**

Deux grandes circonstances d'exposition doivent être distinguées : les expositions de l'environnement général, et les expositions professionnelles. Bien évidemment, les mêmes facteurs peuvent se retrouver dans les deux circonstances, d'une part en raison de contaminations environnementales provenant d'utilisations professionnelles (exemple : dérive des nuages de pulvérisation de pesticides), d'autre part parce que les mêmes produits peuvent être commercialisés pour des usages aussi bien professionnel que « grand public ». Cependant les niveaux d'exposition, les circonstances d'exposition et les caractéristiques des individus peuvent varier notablement entre ces deux milieux. Ainsi, l'étude du milieu professionnel, qui connaît en général les niveaux d'exposition les plus élevés et les circonstances d'exposition les mieux caractérisées, peut permettre certaines inférences vers l'environnement général, sans qu'il soit possible néanmoins de se passer d'études détaillées des expositions du grand public avant extrapolation des résultats.

Que ce soit en milieu professionnel, ou en milieu général, les effets neurotoxiques peuvent s'observer soit à court terme (quelques heures, jours) après une exposition le plus souvent massive, soit à plus long terme (quelques semaines, mois ou années) après une exposition modérée mais prolongée. Par ailleurs, certaines expositions massives peuvent donner lieu à des effets chroniques plusieurs années après exposition à un produit persistant dans l'organisme.

Les expositions peuvent concerner des adultes, mais elles peuvent également concerner des enfants, ou des fœtus. Le rôle de certaines expositions environnementales sur le développement neurologique prénatal ou dans les premières années de vie a ainsi été évoqué ou démontré pour certaines substances.

Si l'on s'en tient à une définition restreinte des facteurs environnementaux excluant le tabagisme et l'alimentation, les principaux facteurs environnementaux suspectés d'induire des pathologies neurologiques dans les populations humaines sont les suivants :

- les solvants organiques (benzène, toluène, trichloréthylène...)
- le monoxyde de carbone
- le disulfure de carbone
- les métaux lourds, notamment le plomb, le mercure, le manganèse, l'arsenic, l'aluminium
- les pesticides. Les insecticides dont le mode d'action même est d'agir sur le système nerveux des nuisibles ont été plus particulièrement incriminés (organophosphorés, carbamates), mais des arguments existent également concernant le neuro-toxicité des organo-chlorés, des pyréthriinoïdes, de l'arseniate de plomb...

L'exposition à un certain nombre de substances peut donner lieu à une reconnaissance en maladie professionnelle dans le système de réparation français. Cependant, il faut noter que la plupart des troubles pouvant donner droit à réparation sont de nature aiguë (encéphalopathies aiguës aux solvants, céphalées par exposition aux carbamates, organophosphorés, oxyde de carbone). En revanche pour les troubles chroniques, beaucoup moins de toxiques sont reconnus : principalement le plomb pour les troubles psychiatriques chroniques et le bioxyde de manganèse pour les syndromes parkinsoniens...

### **Quels sont les éléments biologiques qui argumentent la plausibilité biologique des observations dans les populations humaines ?**

Le fonctionnement du système nerveux se caractérise par le rôle crucial que jouent les composés chimiques dans la fonction de communication. Ces composés, les neuro-transmetteurs sont multiples : acétylcholine, noradrénaline, dopamine, GABA, acide glutamique, taurine,... Les différentes populations de neurones utilisant des neurotransmetteurs différents, la perturbation élective de certains phénomènes biochimiques ou de certaines structures pourrait se traduire par la survenue d'une altération ou d'une maladie spécifique.

Ainsi on a pu mettre en évidence l'importance de la dopamine dans la schizophrénie, ou de la sérotonine dans certains désordres affectifs. La maladie d'Alzheimer s'accompagne, quant à elle, d'une diminution de la fonction cholinergique : l'activité de l'acétylcholinestérase est plus basse dans le LCR des patients atteints de maladie d'Alzheimer. La maladie de Parkinson s'accompagne d'une réduction caractéristique de la concentration de dopamine et de son métabolite l'acide homovanillique dans le noyau caudé et le putamen.

C'est parce que les phénomènes biochimiques jouent un rôle primordial et relativement bien connu dans le fonctionnement du système nerveux central, que l'hypothèse de perturbations par des expositions environnementales chimiques prend tout son sens.

### **Quels sont les liens entre environnement et pathologie neurologique établis aujourd'hui dans les populations humaines ?**

Malgré tous ces arguments, il reste aujourd'hui beaucoup d'incertitudes sur le lien entre les expositions environnementales et la survenue de troubles neurologiques dans les populations humaines, et plus particulièrement pour les troubles chroniques.

Les éléments les mieux établis concernent les troubles neuro-comportementaux et la maladie de Parkinson, probablement parce qu'il a été possible d'appuyer certaines hypothèses sur l'observation d'effets à court terme.

Ainsi plusieurs études épidémiologiques ont pu mettre en évidence non seulement des effets à court terme, déjà objectivés par les observations cliniques, mais des effets neuro-comportementaux chroniques en lien avec les solvants (chez des peintres en bâtiment notamment) ou les métaux lourds, et plusieurs ont également permis d'argumenter le rôle des pesticides. Dans ce dernier cas, il s'agit le plus souvent d'effets de mélanges de produits.

Pour la maladie de Parkinson, les expositions professionnelles chroniques aux pesticides, sans qu'il soit possible de préciser leur nature précise (herbicide, fongicide, insecticide), sont associées de manière cohérente dans plusieurs études à une élévation du risque de maladie de Parkinson (de l'ordre de 2 fois plus de risque d'après une méta analyse récente). Il faut noter que cette relation a été également montrée en lien avec un habitat rural mais avec une force moindre (augmentation du risque de l'ordre de 50%), ainsi qu'avec la consommation d'eau du puits.

Pour la maladie d'Alzheimer les données sont moins nombreuses, mais l'hypothèse est de première importance lorsqu'on sait que les certains troubles neuro-comportementaux sont prédictors de cette démence.

Concernant la sclérose latérale amyotrophique, une étude nord-américaine a mis en évidence un doublement du risque chez les personnes exposées aux pesticides. Le plomb pourrait également jouer un rôle dans la survenue de cette maladie.

### **Quelles sont les limites des données actuellement disponibles dans les populations humaines ?**

Il existe un décalage net entre la plausibilité biologique des hypothèses formulées et les observations épidémiologiques qui ont pu être réalisées à ce jour. Plusieurs explications peuvent éclairer cette situation :

- L'impact des expositions environnementales est peut-être variable selon les individus. Pour de nombreuses maladies, l'hypothèse d'une *interaction entre les gènes et l'environnement* est avancée. Ainsi la maladie n'apparaîtrait pas de la même manière selon qu'il existe ou non une prédisposition génétique. Cette hypothèse est sous-tendue par certains constats: l'observation d'agrégats familiaux, la mise en évidence d'altérations génétiques modifiant la synthèse d'enzymes impliqués dans

l'activation et la détoxification de produits chimiques ou dans le métabolisme de certains neurotransmetteurs.

● *La difficulté dans la caractérisation des expositions.* L'épidémiologie a pour force de produire des résultats directement chez l'homme dans les conditions réelles d'exposition ; en revanche elle se heurte à l'impossibilité d'éviter les co-expositions. Même si les techniques statistiques permettent aujourd'hui de prendre en compte pour partie cette difficulté, il reste souvent difficile de démêler le rôle respectif de facteurs très corrélés. Ainsi, dans le cas des expositions aux pesticides, le schéma d'utilisation dans la lutte contre les ravageurs des cultures, entraîne des expositions multiples et bien souvent concomitantes. Lorsque l'exposition ne bénéficie que d'une évaluation sommaire, il ne devient plus possible de classer les individus avec justesse dans les groupes comparés (ex : exposés/non exposés), ce qui peut empêcher la mise en évidence de relation. Les lacunes dans la caractérisation des expositions expliquent sûrement pour bonne part la difficulté à mettre en évidence aujourd'hui des liens entre les expositions environnementales et la survenue de maladies neurologiques chez l'homme.

### **Quelles sont les perspectives de la recherche épidémiologique sur le lien entre expositions environnementales et maladies neurologiques ?**

Il paraît essentiel de poursuivre les recherches concernant la caractérisation des expositions aux substances pour lesquelles des hypothèses cohérentes existent. Ainsi, dans le domaine des pesticides, des progrès notables peuvent être réalisés pour mieux caractériser la nature des produits utilisés, tant dans le domaine professionnel que pour le grand public. Il serait particulièrement utile de mettre au point des outils permettant d'établir des probabilités, des fréquences et des intensités d'exposition aux matières actives pesticides, en particulier dans le domaine professionnel, sous la forme de matrices « activités agricoles - exposition aux matières actives ». De tels outils pourraient également être développés pour la population générale dans certaines activités domestiques : jardinage, traitement des plantes d'intérieur, traitement des animaux domestiques, désinsectisation du domicile.

Les progrès à réaliser en termes de connaissance des expositions, le sont également sur le versant quantitatif. En effet, même si aujourd'hui certaines relations semblent apparaître de manière cohérente, on ne dispose généralement pas de notion de seuil au-delà duquel les effets apparaissent. La quantification des expositions apparaît donc tout à fait essentielle d'une part pour argumenter la causalité des associations, d'autre part pour déterminer des valeurs limites d'expositions appuyées sur des données chez l'homme. La détermination des niveaux d'exposition ne doit pas se contenter des simples notions de durée ou de surface mais s'appuyer sur une analyse fine des activités afin de comprendre les déterminants réels des expositions. A ce titre des études de terrain, mettant en œuvre la démarche ergonomique seront d'un intérêt tout particulier.

De plus, les effets observés lors d'expositions prénatales, immédiats ou différés, doivent inciter à s'interroger sur les effets neurologiques des expositions environnementales avec une vision prospective : il importe de comprendre l'histoire naturelle de ces troubles tout au long de la vie. Ainsi, des études incluant des femmes enceintes et prenant en compte de manière détaillée les expositions parentales aux pesticides pourront être menées afin d'étudier le développement neurologique de l'enfant. Le suivi prospectif de populations agricoles devrait également permettre de suivre l'évolution neurologique des enfants et d'étudier des corrélations avec les expositions aux pesticides pendant la petite enfance.

L'avancée des connaissances épidémiologiques dans le domaine du lien entre environnement et perturbations neurologiques doit bénéficier de collaborations entre disciplines scientifiques :

- l'ergonomie et la médecine du travail fournissent des données sur les expositions des individus et les facteurs qui les modulent,
- la génétique doit permettre de progresser sur l'hypothèse d'interactions entre les gènes et l'environnement,
- la toxicologie doit aider à mieux identifier les métabolites susceptibles de générer des effets, mais aussi d'argumenter sur le passage de la barrière hémato-encéphalique ou du placenta de certaines substances,

- la biochimie peut éclairer les interférences possibles entre les neuromédiateurs et les substances exogènes,
- la neuropsychologie, dans son approche scientifique, peut mesurer et analyser les changements des capacités intellectuelles (de perception, de mémoire, ...) à l'aide de tests validés et explorer de manière fine les fonctions cognitives.

**Au total, la sensibilité du système nerveux aux expositions environnementales est aujourd'hui parfaitement démontrée. A partir de là, il est tout à fait nécessaire d'approfondir les connaissances sur les mécanismes et sur les conséquences de ces effets dans les populations humaines. Une meilleure connaissance des liens entre environnement et pathologie neurologique est indispensable à la prévention.**

# Relation entre les facteurs environnementaux et la maladie de Parkinson

---

Alexis Elbaz, Inserm Unité 708, Neuroépidémiologie, Paris

## Introduction

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence est comprise entre 100 et 200/100 000 habitants et son risque cumulé, vie entière, est d'environ 1.6%.<sup>1</sup> Sa fréquence augmente avec l'âge et sa prévalence est comprise entre 1.5 et 2.0% après 65 ans.<sup>2</sup> Compte tenu du vieillissement de la population, une augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson est attendue dans les années à venir. On estime qu'il y a actuellement environ 100 000 patients parkinsoniens en France ; d'après des projections, réalisées sous l'hypothèse d'une incidence constante, en 2040 ce chiffre sera de 140 000.

La maladie de Parkinson est considérée comme étant d'origine multifactorielle, résultant de l'effet de facteurs environnementaux et de facteurs de susceptibilité génétique.

## Exposition professionnelle aux pesticides et maladie de Parkinson

### Etudes épidémiologiques

La survenue, au début des années 1980, de syndromes parkinsoniens chez des sujets ayant consommé de l'héroïne contenant du MPTP et chez des chimistes exposés professionnellement à cette molécule est à l'origine de l'étude épidémiologique de la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides ; en effet, cette molécule est très proche de celle du Paraquat, un herbicide qui est d'utilisation courante dans de nombreux pays.

Plusieurs études conduites dans différents pays et utilisant différentes approches méthodologiques (études écologiques, cas-témoin, de cohorte) ont montré une relation entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur ou l'utilisation de pesticides. Une méta-analyse d'études cas-témoins réalisée en 2000 calculait un OR global de 1.9 (IC 95% =1.5-2.5) associé à l'exposition professionnelle aux pesticides.<sup>3</sup> Il s'agissait le plus souvent d'études ayant inclus des cas hospitaliers, dont une faible proportion était exposée aux pesticides, et peu de ces études ont étudié des relations par familles de pesticides ou des relations dose-effet. Dans la plupart de ces études, les résultats d'analyses séparées chez les hommes et les femmes n'étaient pas rapportés, or le profil d'exposition est très différent chez les hommes et chez les femmes.

Deux études cas-témoin françaises ont analysé l'effet de l'exposition aux pesticides en fonction du sexe. L'étude de cohorte Paquid, à partir de 24 cas incidents, retrouvait un RR de maladie de Parkinson associé à l'exposition professionnelle aux pesticides de 5.5 chez les hommes et 1.0 chez les femmes.<sup>4</sup> D'après une étude cas-témoin parmi des sujets affiliés à la Mutualité Sociale Agricole, l'OR associé à l'exposition professionnelle aux pesticides était de 1.8 (IC 95%=0.9-3.8) chez les hommes et de 2.5 (IC 95%=1.1-5.6) chez les femmes, mais les hommes étaient exposés environ 5 fois plus souvent que les femmes.

La relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition domestique aux pesticides a rarement été étudiée et les résultats de quelques études sont contradictoires.<sup>5,6</sup>

Toutes ces études posent le problème de l'évaluation de l'exposition aux pesticides, qui est complexe compte tenu de la diversité des produits disponibles et de leur évolution au cours du temps, de variations dans les méthodes d'application, et de la longue durée d'exposition qu'il est nécessaire d'étudier (du fait de l'âge tardif d'apparition de la maladie). De plus, il existe d'importantes incertitudes sur la date de début du processus qui mène à la maladie ; il est donc difficile de cibler une période particulière pour l'évaluation des expositions. Dans la plupart de ces études, l'évaluation de l'exposition était réalisée de manière très simple d'après un bref interrogatoire des participants ; deux études seulement ont utilisé une matrice emploi-exposition,<sup>4,7</sup> et une seule a utilisé une expertise individuelle détaillée de l'exposition.<sup>8</sup>

## Expérimentation

Les résultats de ces études ont motivé des études en laboratoire. La piste qui est principalement explorée est celle d'un effet neurotoxique direct des pesticides et certains résultats sont en faveur de

cette hypothèse. Chez la souris, l'intoxication par la Roténone (insecticide inhibiteur du complexe I mitochondrial utilisé essentiellement pour le jardinage) fournit un modèle animal de maladie de Parkinson, avec en particulier l'apparition de corps de Lewy, qui représentent la signature de la maladie.<sup>9,10</sup> Plus récemment, l'intoxication par voie intraveineuse de la souris par des inhibiteurs naturels ou synthétiques du protéasome a reproduit également de nombreuses caractéristiques de la maladie de Parkinson ; or ces substances sont produites par des bactéries (actinomycètes), des champignons ou certaines plantes, ce qui explique leur présence dans le sol.<sup>11</sup>

*In vitro* et *in vivo*, il existe des arguments en faveur d'une toxicité de certains produits (organophosphorés, organochlorés, dithiocarbamates, paraquat) sur les neurones dopaminergiques, (préférentiellement atteints dans la maladie de Parkinson).<sup>9,12,12-14,14-17</sup> Certains auteurs suggèrent que les pesticides pourraient agir par encombrement cellulaire, ce qui pourrait rendre compte de l'effet de différentes catégories de produits. D'autres auteurs suggèrent que le mécanisme de neurotoxicité serait lié à une toxicité mitochondriale et/ou à l'interaction entre les pesticides et l'alpha-synucléine, principal composant des corps de Lewy.<sup>18</sup>

Toutefois, ces publications rapportent généralement des effets à court terme et concernent des voies, des doses, et des durées d'administration qui ne sont pas forcément pertinentes par rapport aux expositions observées dans l'environnement. Il persiste donc des incertitudes sur des effets à plus faible dose, pour des périodes d'exposition plus prolongées, et pour d'autres voies d'administration.

Par ailleurs, des études récentes en tomographie par émission de positrons chez l'homme ont permis de mettre en évidence une perturbation du fonctionnement de la barrière hématoencéphalique chez des patients atteints de maladie de Parkinson.<sup>19</sup> D'autres études ont retrouvé une association entre la maladie de Parkinson et des polymorphismes appartenant à la glycoprotéine P-gP qui régule le transfert des molécules au niveau de la barrière hématoencéphalique.<sup>20</sup> Ces résultats suggèrent un dysfonctionnement de cette barrière chez les sujets parkinsoniens et pourraient contribuer à expliquer la plus grande sensibilité de ces patients à des neurotoxiques, endogènes ou exogènes.

## **Etudes en cours**

### ***Epidémiologie***

- L'*Agricultural Health Study* est une étude de cohorte ayant inclus 82 000 agriculteurs dans deux états américains. Ces sujets sont régulièrement interrogés sur l'utilisation de pesticides. Une étude cas-témoin nichée en cohorte sur la maladie de Parkinson est en cours ; des prélèvements de terre sont réalisés dans les exploitations pour rechercher la présence d'inhibiteurs du protéasome.
- Des études cas-témoin sont en cours, dont plusieurs aux USA financées par le NIEHS. La plupart d'entre elles incluent une évaluation de l'exposition aux pesticides et la réalisation d'un prélèvement sanguin pour constitution d'une banque d'ADN. Les sources d'identification des patients et des témoins, de même que les méthodes d'évaluation de l'exposition sont très variables d'une étude à l'autre. L'une de ces études se déroule dans trois comtés californiens à partir de cas incidents de maladie de Parkinson. En Californie, l'utilisation des pesticides est à déclaration obligatoire depuis 1972, ce qui permet d'obtenir des données administratives d'utilisation des pesticides. De plus, les investigateurs de cette étude comptent utiliser des systèmes d'information géographique (SIG) afin de déterminer la distance entre l'habitation des participants et des terrains traités par pesticides.

### ***Expérimentation***

Plusieurs équipes travaillent dans ce domaine et réalisent des études dont l'objectif est d'élucider le mécanisme de toxicité des pesticides. On peut citer des études sur les effets de l'exposition précoce (période de développement) aux pesticides chez des souris et de nombreuses études sur les effets toxiques des pesticides sur différents systèmes (cultures cellulaires, souris transgéniques, modèles animaux de maladie de Parkinson, drosophile). Des équipes étudient également le rôle de la co-exposition des pesticides avec d'autres agents (métaux).

### ***Questions en suspens***

Des questions restent en suspens, parmi lesquelles nous pouvons citer les suivantes :

- Peu d'études épidémiologiques ont pu évaluer le rôle de familles spécifiques de produits. Dans une étude réalisée à Taïwan, une association entre la maladie de Parkinson et l'exposition au Paraquat pendant plus de 20 ans a été rapportée.<sup>21</sup> Dans une autre étude réalisée en Allemagne, ce sont les insecticides organochlorés et les phosphates/carbamates alkylés qui étaient associés à la maladie.<sup>7</sup> En France, dans une étude cas-témoin (247 cas et 676 témoins) réalisée parmi des affiliés à la

Mutualité Sociale Agricole, 48% des cas et 40% des témoins étaient exposés professionnellement aux pesticides (OR=1.8, IC 95%=1.1-3.1). L'exposition aux pesticides était évaluée par les médecins du travail de la MSA en utilisant une procédure d'expertise individuelle de l'exposition, ce qui a permis d'obtenir des données très détaillées qui sont actuellement en cours d'analyse. Toutefois, il est important de souligner que ces données sont difficiles à analyser en raison de difficultés évidentes liées aux méthodes d'évaluation de l'exposition et d'importantes corrélations pour l'utilisation de certains produits. D'autre part, de très nombreux pesticides sont commercialisés chaque année tandis que d'autres sont abandonnés, ce qui représente une source supplémentaire de difficultés dans l'évaluation de l'exposition et l'analyse des données, et pourrait limiter l'impact des résultats observés.

- Il n'existe pas de données permettant actuellement d'estimer en France quel est le risque de maladie de Parkinson chez les agriculteurs et de le comparer au risque de maladie de Parkinson chez des sujets non exposés professionnellement aux pesticides. Or la France est en Europe le premier consommateur de pesticides et l'utilisation de pesticides a fortement augmenté dans les dernières années. Il n'est pas possible actuellement de savoir si l'association observée entre la maladie de Parkinson et l'exposition professionnelle aux pesticides se traduit par une augmentation de la fréquence de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs et, le cas échéant, de la quantifier et de suivre son évolution au cours du temps.

- Il est possible que l'effet de l'exposition aux pesticides soit plus important chez certaines personnes en raison de leur patrimoine génétique, en particulier pour les gènes codant pour les enzymes qui interviennent dans le métabolisme des pesticides.<sup>8</sup> Celui-ci semble très complexe et variable en fonction des familles de produits, faisant intervenir de très nombreux gènes. Il est probable que les développements récents des techniques moléculaires vont permettre d'étudier plus facilement d'éventuelles interactions gène-environnement, mais il existe encore beaucoup d'incertitudes sur les gènes à étudier. Ceux-ci pourront mieux être ciblés grâce à l'amélioration de la compréhension du métabolisme des pesticides.

- Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'exposition aux pesticides à plus faible dose, telle qu'elle peut être retrouvée dans l'alimentation.

## **Autres facteurs de risque et facteurs protecteurs**

D'autres facteurs étiologiques ont été évoqués :

- La maladie de Parkinson est environ 1.5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.<sup>1,22</sup> Cette différence pourrait être liée à des expositions plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, par exemple des expositions liées à des métiers plus souvent exercés par les hommes. D'un autre côté, cette différence a soulevé l'hypothèse du rôle de facteurs hormonaux protecteurs chez les femmes et les résultats d'un petit nombre d'études sont en faveur de l'effet protecteur des estrogènes.<sup>23-25</sup>

- De nombreuses études ont montré une relation inverse entre maladie de Parkinson et le tabagisme (méta-analyse, OR=0.6, IC 95%=0.5-0.7).<sup>26</sup> Pourtant, l'origine de cette relation n'est pas connue ; pour certains, il s'agirait d'un réel effet biologique du tabac tandis que pour d'autres, cette relation serait le résultat d'un biais. Des études sont actuellement en cours pour explorer l'hypothèse d'un biais de confusion lié à une personnalité prémorbide ou à des facteurs génétiques. Une relation similaire a été montrée entre la consommation de café et la maladie de Parkinson (indépendamment du tabagisme).

- Métaux : une étude écologique américaine réalisée dans le Michigan à partir de certificats de décès (1986-1988) a montré que la mortalité par maladie de Parkinson était plus élevée dans les comtés ayant une densité importante en industries du fer, du cuivre, du papier ou de produits chimiques.<sup>27</sup> Une étude cas-témoin ultérieure a montré que l'exposition professionnelle prolongée (>20 ans) au cuivre, au manganèse ou au plomb était facteur de risque de maladie de Parkinson, tandis qu'il n'existait pas d'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition au fer, au zinc ou au mercure.<sup>28</sup> Ces résultats restent à confirmer dans d'autres régions.

- Facteurs diététiques : le rôle des facteurs diététiques reste controversé, en particulier un potentiel effet protecteur de l'apport en facteurs anti-oxydants,<sup>29-33</sup> ou un risque augmenté de maladie de Parkinson lié à la consommation de graisses animales.<sup>29,30,34,35</sup>

- Susceptibilité génétique : il existe des familles dans lesquelles la maladie de Parkinson se transmet de manière Mendélienne (10 loci connus et 6 gènes identifiés). D'autre part, des facteurs de susceptibilité génétique semblent intervenir pour les formes sporadiques de la maladie, en particulier lorsqu'il existe un début relativement jeune.<sup>36</sup> Dans certains cas, les gènes impliqués pourraient intervenir en modulant l'effet de facteurs de risque d'environnement.<sup>8</sup>

## Conclusions

La maladie de Parkinson est probablement la maladie neurodégénérative pour laquelle un lien avec l'environnement est le plus souvent évoqué. Les résultats des études épidémiologiques et toxicologiques sont en faveur de l'existence d'une relation entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. Toutefois, la littérature ne permet pas actuellement d'incriminer une catégorie de produits en particulier. Les résultats disponibles ne se traduisent pas, pour l'instant, en mesures de santé publique spécifiques.

Plusieurs questions restent en suspens et des études supplémentaires semblent nécessaires. Au plan épidémiologique, peu d'études ont recherché une relation dose-effet. On peut aussi noter que des études permettant d'estimer le risque de maladie de Parkinson en milieu agricole ou la fraction attribuable liée à l'exposition professionnelle aux pesticides, ou de rechercher des tendances temporelles de la fréquence de la maladie ne sont pas disponibles actuellement en France. Il est également nécessaire de développer l'expertise de l'évaluation de l'exposition aux pesticides et des bases de données utilisables dans le cadre d'études épidémiologiques. Des méthodes statistiques adaptées à la complexité des données recueillies n'ont pas été utilisées jusqu'à présent.

Au plan toxicologique, une meilleure connaissance du métabolisme des pesticides est un préalable à l'étude d'éventuelles interactions gène-environnement. Des études utilisant des voies d'administration et des doses d'exposition pertinentes sont indispensables. Des études permettant de mieux comprendre les mécanismes d'action des pesticides et d'explorer d'éventuelles synergies entre pesticides ou avec d'autres substances (métaux) sont nécessaires.

## Références

1. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002;55:25-31.
2. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S21-S23.
3. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21:435-440.
4. Baldi I, Lebailly P, MohammedBrahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157:409-414.
5. Nelson LM, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Efrid JT, Bernstein AL. Home pesticides exposure and the risk of Parkinson's disease (abstract). *Neurology* 2000;Suppl 3:S80.
6. Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth WT, Jr., Checkoway H. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 2005;62:91-95.
7. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996;46:1275-1284.
8. Elbaz A, Levecque C, Clavel J et al. CYP2D6 polymorphism, pesticides exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:430-434.
9. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000;3:1301-1306.
10. Sherer TB, Kim JH, Betarbet R, Greenamyre JT. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp Neurol* 2003;179:9-16.
11. McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:149-162.
12. Karen DJ, Li W, Harp PR, Gillette JS, Bloomquist JR. Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2001;22:811-817.
13. Zhang J, Fitsanakis VA, Gu GY et al. Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem* 2003;84:336-346.
14. Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The Herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha -synuclein in mice. *J Biol Chem* 2002;277:1641-1644.
15. McCormack AL, Thiruchelvam M, ManningBog AB et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: Selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Disease* 2002;10:119-127.



16. Yumino K, Kawakami I, Tamura M, Hayashi T, Nakamura M. Paraquat- and diquat-induced oxygen radical generation and lipid peroxidation in rat brain microsomes. *J Biochem* 2002;131:565-570.
17. Uversky VN, Li J, Fink AL. Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2001;500:105-108.
18. Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology* 2002;58:179-185.
19. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol* 2005;57:176-179.
20. Tan EK, Chan DK, Ng PW et al. Effect of MDR1 haplotype on risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:460-464.
21. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: A case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997;48:1583-1588.
22. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52:1214-1220.
23. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH et al. Menopause, hysterectomy, and estrogen in Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2000;16:830-837.
24. Ragonese P, D'Amelio M, Salemi G et al. Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics. *Neurology* 2004;62:2010-2014.
25. Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:886-888.
26. Hernan MA, Takkouche B, Caamanolsorna F, GestalOtero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:276-284.
27. Rybicki BA, Johnson CC, Uman J, Gorell JM. Parkinson's disease mortality and the industrial use of heavy metals in Michigan. *Mov Disord* 1993;8:87-92.
28. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA et al. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:650-658.
29. Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1996;39:89-94.
30. Johnson CC, Gorell JM, Rybicki BA, Sanders K, Peterson EL. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 1999;28:1102-1109.
31. Hellenbrand W, Boeing H, Robra BP et al. Diet and Parkinson's disease. II: A possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996;47:644-650.
32. de Rijk MC, Breteler MM, den Breeijen JH et al. Dietary antioxidants and Parkinson disease. The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1997;54:762-765.
33. Zhang SM, Hernan MA, Chen H, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology* 2002;59:1161-1169.
34. Logroscino G, Marder K, Graziano J et al. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13 Suppl 1:13-6:13-16.
35. Chen H, Zhang SM, Hernan MA, Willett WC, Ascherio A. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2003;157:1007-1014.
36. Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A et al. UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol* 2004;55:512-521.

## Eléments de contexte

Le cancer contribue lourdement à la morbidité et à la mortalité de notre pays puisqu'il représente près de 280 000 nouveaux cas et 150 000 décès par an (Remontet et al. 2002). Une part importante de ces cas, dont on pense toutefois qu'elle ne dépasse pas 50%, pourrait être évitée par l'application de mesures de prévention vis-à-vis des facteurs liés au mode de vie ou environnementaux déjà connus. La recherche de facteurs de risque nouveaux accessibles à une prévention reste une préoccupation majeure et les expositions générées par les sources naturelles ou industrielles de notre environnement s'imposent comme des candidats prioritaires de cette recherche.

La recherche sur l'impact de l'environnement sur les cancers est complexe et multidisciplinaire. L'approche épidémiologique occupe une place essentielle dans cette recherche, parce qu'elle peut seule produire des connaissances sur les déterminants des risques en population, en intégrant les hypothèses et modèles issus notamment de la biologie moléculaire, de la biologie cellulaire, de la physiologie, de la toxicologie, de la recherche clinique, de la recherche démographique. Elle interagit souvent étroitement avec la pratique de la santé publique et il existe de nombreuses synergies entre les chercheurs et les différents acteurs de la surveillance des populations et des activités à risque, de la gestion des risques et de l'élaboration des politiques de prévention, de la communication sur les risques de cancer et leurs déterminants.

De nombreux facteurs de risque environnementaux de cancer font aujourd'hui l'objet de politiques de prévention primaire. Sur la base de recherches fondamentales multidisciplinaires au sein desquelles le poids des observations épidémiologiques est majeur, les expertises internationales du Centre International de Recherche contre le Cancer (OMS) ont classé plusieurs dizaines d'expositions environnementales comme cancérogènes certains, et plusieurs centaines d'expositions comme cancérogènes probables ou possibles. L'épidémiologie des cancers a réellement connu un essor considérable au cours de la seconde moitié du vingtième siècle, identifiant des facteurs de risque de cancer majeurs liés au mode de vie, comme la consommation de tabac responsable de cancers du poumon, de la vessie, du larynx et de l'œsophage, la consommation d'alcool responsable de cancers du foie, du larynx et de l'œsophage, ou l'exposition aux UV, responsable de mélanomes. De nombreux facteurs de risque ont été parallèlement découverts dans l'environnement professionnel, comme le benzène dans les leucémies, les amines aromatiques dans les cancers de la vessie, l'amiante dans le mésothéliome, les poussières de bois dans les cancers naso-sinusiens, plusieurs métaux lourds dans les cancers du poumon, le chlorure de vinyle dans l'angiosarcome du foie, les radiations ionisantes dans différents types de cancer, pour n'en citer que quelques exemples. Le rôle de virus a également été mis en évidence dans des régions endémiques, comme EBV, responsable de lymphomes de Burkitt et de cancers nasopharyngés, ou HBV, responsable d'hépatocarcinomes. La responsabilité d'*Helicobacter pylori* dans le cancer de l'estomac et d'EBV dans la maladie de Hodgkin a été démontrée plus récemment. Ces facteurs de risque connus sont loin de rendre compte de la totalité des risques de cancers.

## Principales questions scientifiques et objet de recherche

### Recherche étiologique

La recherche de nouveaux facteurs de risque environnementaux de cancer doit tenir compte de certaines particularités des cancers : ce sont des maladies hétérogènes, multifactorielles, multi-étapes, dont les temps d'induction et de latence sont souvent longs et les étapes intermédiaires rarement détectables. L'approche cas-témoins, éventuellement au sein de cohortes, est plus souvent adaptée à ces caractéristiques que l'approche longitudinale. Par ailleurs, ce sont des pathologies graves qui font l'objet depuis plusieurs décennies de politiques de surveillance et donc de registres, et d'un effort international de standardisation des diagnostics.

**Les données produites par les registres de cancer** ne sont pas seulement indispensables pour couvrir les besoins de surveillance et d'évaluation des actions de prévention. L'étude des variations spatiotemporelles de l'incidence des cancers apporte également un éclairage indispensable pour orienter la recherche étiologique. Les données descriptives doivent cependant faire l'objet d'une interprétation soignée prenant en compte les variations spatiotemporelles des méthodes de diagnostic, de prise en charge, de dépistage, d'enregistrement ou de classification des cancers, et d'éventuelles causes concurrentes de décès. Le développement de registres de cancers obéissant aux critères internationaux d'exhaustivité et de standardisation est d'un intérêt majeur pour l'étude des variations spatiales et temporelles de l'incidence des cancers et a été bien compris en France puisque les registres du réseau Francim bénéficient depuis peu d'un soutien pérenne qui leur permet de contribuer dans de meilleures conditions à la connaissance des risques de cancer.

L'observation des variations géographiques du mélanome, des lymphomes de Burkitt, du cancer de l'estomac ou de l'hépatocarcinome, par exemple, ont contribué à l'identification et à la compréhension de leurs facteurs de risque. Aujourd'hui, par exemple, la surincidence des leucémies myéloïdes chez les maoris et les polynésiens, ou des cancers de la thyroïde en Nouvelle Calédonie n'est pas élucidée. De même, l'augmentation actuelle de l'incidence des lymphomes dans de nombreux pays ne paraît pas relever d'artefact et n'a pas encore trouvé d'explication. Les variations spatiotemporelles peuvent orienter vers des facteurs de risque environnementaux, mais il faut aussi avoir à l'esprit qu'un authentique facteur de risque environnemental dont la distribution spatio-temporelle serait stable n'engendrerait pas de variations d'incidence. Ainsi, la priorité en matière de facteurs de risque candidats ne peut pas être établie sur ces seuls critères d'épidémiologie descriptive.

**Les travaux d'épidémiologie étiologique** ont généré de nombreuses pistes de recherche mettant notamment en cause les expositions à faible dose de facteurs de risque connus (tabac passif, radiations ionisantes, pollution atmosphérique), des expositions suspectées pour leur analogie avec des facteurs de risque connus (xénoestrogènes, fibres minérales artificielles) ou des expositions prévalentes de l'environnement dont le rôle est encore mal connu mais pour lesquels les observations épidémiologiques sont interpellantes (champs magnétiques à extrêmement basse fréquence). Certaines interactions et effets conjoints entre facteurs environnementaux, ou entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux, peuvent révéler des associations et mettre en évidence des populations plus fragiles vis-à-vis de leur environnement. Les polymorphismes génétiques, notamment ceux qui sont impliqués dans la réparation de l'ADN, le métabolisme des xénobiotiques, l'inflammation ou l'immunité, peuvent moduler la réponse individuelle aux agents physiques, chimiques et biologiques de l'environnement. La recherche de ces facteurs est naturellement de plus en plus associée à la recherche sur l'environnement.

Les associations exposition-risque étudiées aujourd'hui sont généralement plus faibles que par le passé, ce qui ne signifie pas pour autant que les risques pour la population sont faibles. Des associations faibles peuvent être responsables d'un nombre élevé de cas si elles intéressent des facteurs très prévalents (tabac passif, pollution de l'air). D'autres associations apparemment faibles sont en réalité diluées par manque de finesse dans la définition des facteurs et/ou des cancers concernés. L'intrication des expositions, les difficultés météorologiques, le manque de données environnementales, la durée parfois très élevée des temps de latence sont quelques exemples des difficultés rencontrées pour appréhender les facteurs environnementaux, et ces difficultés sont amplifiées par le fait que les enquêtes sur les cancers sont généralement, nécessairement, de type cas-témoins et reposent beaucoup sur l'interrogatoire et la mémoire. La plupart des cancers ne sont pas précédés d'états intermédiaires plus prévalents, comme les polypes digestifs ou certaines dysplasies, sur lesquels les facteurs de risque pourraient être étudiés dans de meilleures conditions de puissance.

Cette complexité a des conséquences méthodologiques. Les projets épidémiologiques actuels nécessitent des effectifs plus importants qu'au cours des années antérieures. Ils doivent s'accompagner d'un effort important dirigé vers la définition d'entités diagnostiques au sein desquelles l'étiologie pourrait être plus homogène, vers une évaluation des expositions la plus précise possible afin de réduire le poids des erreurs de classement, vers une exploitation réfléchie des bases de données environnementales disponibles. Ils comportent des banques de cellules ou d'ADN permettant de prendre en compte différents polymorphismes génétiques. Ils nécessitent des développements biostatistiques et biomathématiques pour exploiter la variété et le nombre des informations à considérer.

## **Connaissance des populations exposées**

La constitution de bases de connaissance sur les expositions environnementales des populations et sur leurs déterminants est une nécessité absolue pour avancer dans la connaissance des facteurs de risque environnementaux de cancer. La façon d'échantillonner la population pour couvrir les différentes circonstances d'exposition et les différentes catégories d'individus, de quantifier les expositions, éventuellement rétrospectivement sur plusieurs dizaines d'années et, d'une façon générale, l'identification des paramètres à considérer pour caractériser une population dans le cadre des études épidémiologiques sont en soi un objet de recherche. Un aspect complémentaire est la recherche de marqueurs individuels d'exposition, compliquée par les délais entre l'exposition et la détection du cancer, et par les altérations de certains dosages potentiellement induites par le cancer.

## **Gestion des risques avérés**

La mise en œuvre de politiques de prévention efficaces suppose non seulement d'avoir établi un lien causal entre une exposition et un risque de cancer, mais aussi de pouvoir préciser les populations exposées, leurs modalités d'exposition, notamment le rôle des co-expositions, et de décrire les relations dose-risque. Elle nécessite l'étude des comportements individuels et collectifs vis-à-vis des expositions à risque et de l'impact des différentes formes d'information et d'éducation sur ces comportements. La prévision de l'effet des politiques de prévention, qui s'appuie sur l'ensemble des points précédents, fait également l'objet de recherches en modélisation.

## **Potentiel de recherche en France et manques**

Ce chapitre est consacré à l'évaluation du potentiel de recherche en épidémiologie environnementale des cancers.

### **Principales équipes impliquées dans la recherche de facteurs de risque environnementaux de cancer**

**Plusieurs équipes INSERM** consacrent une part importante de leur activité à la recherche épidémiologique sur les facteurs de risque environnementaux de cancers :

L'unité INSERM U170, dirigée par Denis Hémon, conduit des recherches épidémiologiques et statistiques sur l'environnement et la santé, consacrées essentiellement à l'épidémiologie des cancers (cancers du poumon, du sein, de la thyroïde, du foie, hémopathies malignes, cancers de l'enfant), avec un intérêt particulier pour les expositions physiques, chimiques et biologiques de l'environnement professionnel et général, et pour les interactions gènes environnement. Elle développe des travaux de biostatistiques centrées sur l'analyse écologique des liens environnement-cancer.

L'unité INSERM U605, dirigée par Florent de Vathaire, conduit des recherches sur l'effet des radiations ionisantes sur différents types de cancer et sur la modélisation des relations dose-effet entre radiothérapie et risque de seconds cancers.

Dans l'unité INSERM U687 dirigée par France Lert, l'équipe de Danielle Luce développe notamment des travaux sur les risques professionnels des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Cette unité collabore étroitement avec le département santé travail de l'InVS pour la surveillance des risques de cancer professionnels.

L'unité INSERM-ESPRI de Nancy dirigée par Denis Zmirou développe plus en amont des recherches sur les marqueurs précoces des expositions environnementales potentiellement cancérigènes, et des recherches sur les risques professionnels de cancer.

**Les équipes universitaires de pathologie professionnelle**, notamment celles de Jean-Claude Pairon (Créteil), d'Alain Bergeret (Lyon) et de Patrick Brochard (Bordeaux) sont également impliquées dans la recherche sur les risques professionnels de cancer et leur surveillance.

**Plusieurs équipes INSERM** consacrent leur activité à la recherche de facteurs de prédisposition génétique à des cancers pouvant être liés à l'environnement.

L'unité INSERM U490 dirigée par Philippe Beaune développe des travaux sur le rôle des polymorphismes des gènes du métabolisme des xénobiotiques et de l'inflammation dans les cancers, en collaboration avec l'unité 170.

L'unité INSERM-EMI-006 dirigée par Florence Demenais développe des travaux sur les facteurs de risque génétiques des mélanomes cutanés et des cancers du côlon, et sur le rôle des polymorphismes des gènes de la réparation dans les cancers liés au tabac.

L'équipe de Laurent Abel à l'unité INSERM U550 travaille sur les facteurs de prédisposition génétique à des infections à des virus cancérogènes (HTLV1, HBV, EBV).

**D'autres institutions produisent également des connaissances sur les risques environnementaux de cancers**, en particulier le service d'épidémiologie de l'INRS dans le domaine des expositions en milieu industriel et le service d'épidémiologie de l'IRSN dans le domaine des radiations ionisantes. L'InVS contribue à cette recherche d'une part par son soutien aux registres de cancer, et d'autre part par les données sur les expositions des populations produites au cours des enquêtes de surveillance.

## **Manques**

### **Soutien des travaux des laboratoires de recherche**

Un premier constat, très global, concerne les moyens dont disposent actuellement les équipes de recherche françaises qui travaillent sur les facteurs de risque environnementaux de cancer.

Si les structures de santé publique, acteurs et interlocuteurs essentiels dans la prise en charge des risques connus, se sont fortement développées au cours des 10 dernières années, il n'en est pas de même des structures de recherche. L'anxiété particulièrement élevée des populations vis-à-vis du risque environnemental de cancer, souvent fortement relayée dans les médias, impose en effet l'intervention croissante des structures nationales et régionales de veille sanitaire, la mise en œuvre d'investigations locales et une information circonstanciée du public. La demande d'expertise et d'implication des chercheurs est également croissante.

Or l'investissement dans la recherche des nouveaux facteurs de risque qui pourront, à terme, faire l'objet de mesures de prévention est lui aussi essentiel. La recherche épidémiologique sur les facteurs de risque environnementaux des cancers, qui exige des investigations plus lourdes et plus sophistiquées qu'auparavant, a vu paradoxalement ses moyens humains et matériels diminuer au cours de cette décennie. L'ARC, la Fondation de France et l'AFSSE, qui soutiennent ces thématiques parmi d'autres, ne peuvent pas compenser cette diminution chronique de moyens.

La nécessité de financer des *contrats de jeunes chercheurs et d'ingénieurs* est devenue impérieuse pour assurer la réalisation de programmes d'épidémiologie environnementale des cancers d'envergure.

## **Epidémiologie étiologique**

Certains cancers comme les cancers du poumon, de la vessie, des voies aéro-digestives supérieures, de la peau, de la thyroïde et les hémopathies malignes sont connus depuis longtemps pour être liés à des facteurs environnementaux. Les cancers du sein, les tumeurs cérébrales et les cancers de l'enfant sont d'autres exemples de cancers dans lesquels l'environnement joue très probablement un rôle. La liste des expositions environnementales soupçonnées inclut notamment les expositions aux pesticides, aux PCB et dioxines, aux hydrocarbures polycycliques aromatiques, aux xéno-estrogènes, aux radiations ionisantes à faibles doses, aux fibres minérales artificielles, aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence, ou à des infections. De telles recherches ont longtemps été limitées à l'environnement professionnel et s'élargissent actuellement à l'environnement général.

Seule la réalisation d'enquêtes de grande taille, précises dans leur définition des entités diagnostiques et l'évaluation des expositions, peut permettre aux équipes françaises de jouer un rôle moteur dans les débats actuels sur l'impact de l'environnement sur le risque de cancer.

## **Développement de l'évaluation des expositions environnementales des populations**

**L'expertise des expositions environnementales**, et des bases de données de qualité sur l'environnement doivent être développées et/ou adaptées en lien avec les épidémiologistes de façon à être opérationnelles dans les études et recherches épidémiologiques.

**Les systèmes d'information géographique (SIG)** sont à juste titre de plus en plus utilisés pour mettre en relation des individus et des expositions. Leur utilisation nécessite une expertise adéquate des expositions et leur *géocodage*, le géocodage exact et exhaustif des données de registre, et des recherches méthodologiques.

## **Recherche sur les marqueurs biologiques**

Ces recherches incluent l'identification de marqueurs d'effets cancérigènes précoces et de marqueurs d'exposition, et des paramètres qui influencent leur concentration.

## **Développement de méthodes statistiques**

De nombreux aspects de l'épidémiologie environnementale des cancers nécessitent des développements de méthodes statistiques. C'est le cas des *études écologiques et de la cartographie* (correction de biais dus à des erreurs d'estimation des expositions et de la démographie, aux corrélations entre voisins ; problèmes liés à l'intégration d'informations provenant d'échelles géographiques différentes), de *l'utilisation de SIG* (choix de métriques, démographie, erreurs de mesures), modélisation de *relations dose-risque*.

## **Etude des interactions gènes - environnement**

De nombreux polymorphismes modulent la vulnérabilité des individus exposés vis-à-vis du risque de cancer. Il s'agit de gènes impliqués dans l'aptitude à métaboliser et transporter les xénobiotiques, à assurer l'intégrité du génome après des agressions chimiques ou physiques, à répondre à des agents infectieux, à faire face à des agressions chroniques. Ils doivent obligatoirement être pris en considération dans l'évaluation des risques liés à l'environnement dans une population hétérogène. La multiplicité des polymorphismes impose des recherches méthodologiques épidémiologiques et statistiques.

## **Perspectives**

La recherche épidémiologique sur l'impact de l'environnement sur le risque de cancer est un domaine de recherche qui rencontre souvent l'exercice de la santé publique. Il serait cependant particulièrement dommageable d'attendre de la surveillance de la population et de l'investigation des situations de crise qu'elles produisent les connaissances originales qui contribueront à l'expertise et à la prévention de demain. La recherche épidémiologique et statistique en épidémiologie environnementale des cancers est un enjeu majeur, la France est dotée de laboratoires dynamiques

et de haut niveau scientifique qui s'investissent dans ce domaine et qu'il faut absolument renforcer pour contribuer en bonne position aux débats internationaux actuels.

## Environnement et cancers cutanés

---

*Alain Sarasin\**, directeur UPR 2169, CNRS ? Institut Gustave Roussy

Parmi les facteurs de l'environnement liés au développement de cancers, les radiations solaires et en particulier les ultraviolets, sont sans doute les mieux connus et leur rôle dans l'étiologie des cancers de la peau est indiscutable.

L'étude des relations cancer et soleil est ainsi devenue un modèle dans la recherche sur les interactions environnement et santé. Elle pose d'emblée, avec acuité, toutes les questions fondamentales touchant à ces relations : effets différentiels des différents ultraviolets, effet de la dose et du débit de dose, identification des sujets à risque, mise en place de stratégies de bon usage et de prévention, contraste entre les effets bénéfiques du soleil à dose modérée et nocifs à dose élevée, avenir de la planète, compte-tenu de la probabilité de diminution de la couche d'ozone protectrice.

L'exposition au soleil est la cause principale des cancers cutanés. Les carcinomes basocellulaires sont les plus fréquents des cancers humains, les carcinomes spinocellulaires sont capables de métastaser et les mélanomes malins tuent les malades, qui développent des métastases, dans la majorité des cas

La fréquence des cancers cutanés augmente régulièrement du fait de l'accroissement des expositions au soleil lié au mode de vie actuel, de l'allongement de la durée de vie et probablement de la diminution de la couche d'ozone protectrice des longueurs d'ondes inférieures à 310 nm.

### o **LES CARCINOMES**

Parmi les carcinomes, les baso-cellulaires représentent 70 à 80% des cas, et les spino-cellulaires 15 à 20% des cas. Les taux d'incidence annuelle atteignent des valeurs variable de l'ordre de 500 à 1500/100.000. Comme la plupart des cancers leur fréquence augmente avec l'âge à partir de la 3ème décennie pour les baso-cellulaires et seulement de la 5ème pour les spino-cellulaires.

On peut estimer le nombre de nouveaux cas de carcinomes cutanés en France comme étant au moins de l'ordre de 60000 par an. En raison du sous enregistrement, il est difficile de chiffrer l'augmentation d'incidence de ces cancers en France, mais il double environ tous les 10 ans.

Le rôle des ultraviolets (UVB et UVA) dans la cancérogenèse cutanée est soupçonné depuis longtemps pour les UVB. Il a été confirmé pour les carcinomes par l'expérimentation animale et plus récemment pour les UVA.

Les arguments épidémiologiques prouvant le rôle des UV dans ces tumeurs sont essentiellement de type descriptif, mais ont été confirmés dans quelques enquêtes cas-témoins récentes :



- Il existe, dans les populations blanches, une relation inverse entre l'incidence des cancers cutanés et la latitude. Or un déplacement de 100 km vers l'équateur augmente de 10% la dose d'UV au sol,
- 80% des carcinomes surviennent au niveau des zones les plus exposées (face, dos des mains, avant-bras...),
- Dans les populations pigmentées, donc protégées de la pénétration des UV, les taux des cancers de la peau sont bas,
- L'augmentation de la fréquence avec l'âge témoigne indirectement d'un effet dose-cumulée retrouvée uniquement pour les spino-cellulaires dans les enquêtes cas-témoins.

A la lumière des travaux les plus récents, les relations exposition aux UV, phototype cutané et carcinomes peuvent être résumées de la façon suivante :

- Pour les carcinomes baso-cellulaires, le risque relatif (RR) augmente (RR de 2 à 3) chez les sujets à phénotype clair, bronzant peu et exposés aux UV dans l'enfance. Une relation dose-effet n'est pas évidente, ce problème rejoint celui des mélanomes discutés plus loin,
- Pour les carcinomes spino-cellulaires, les phototypes susceptibles sont plus liés à la faible fabrication d'eumélanine et à la forte production de phéomélanine (roux). La durée d'exposition aux UV joue un rôle important, l'atteinte d'un certain seuil déterminant une forte augmentation de risque.

#### o **LES MELANOMES**

Les mélanomes cutanés dont l'incidence augmente depuis une cinquantaine d'années, peuvent représenter jusqu'à 5% des tumeurs de l'homme et 8% de celles des femmes. Les mélanomes sont détectés à des stades de plus en plus précoces, mais l'amélioration du diagnostic ne permet pas de rendre compte de tout l'accroissement d'incidence car la mortalité croît également malgré une amélioration de la survie. Le taux d'augmentation d'incidence atteint 3 à 6% par an dans les populations blanches, il est plus marqué pour les localisations du tronc chez l'homme et des jambes chez les femmes. La mortalité croît, dans ces mêmes populations, de 2% par an.

En France, en 1995, l'incidence se situe entre 5 et 10/100.000 chez les hommes et entre 7 à 11/100.000 chez les femmes, soit environ 6000 nouveaux cas par an. En 20 ans (1975-1995) l'incidence a doublé chez les femmes et a été multipliée par 2,5 chez les hommes. La mortalité en 1995 est de 1,8/100.000 chez l'homme et 1,3 chez la femme. Elle a augmenté comme dans les autres pays européens, de 2% par an chez les hommes et de 0,7% chez les femmes dans la population de 35 à 64 ans.

La fréquence des mélanomes augmentent avec l'âge dès la 3ème décennie, mais se stabilise vers la cinquantaine particulièrement chez les femmes. Chez les personnes âgées, une autre classe de mélanome apparaît (Mélanome de Dubreuilh ou Lentigo Malignant Melanoma), qui croît moins vite, mais qui est aussi mortel en absence de traitement

De nombreuses enquêtes cas-témoin ont analysé le rôle des expositions solaires et des phénotypes cutanés dans l'étiologie du mélanome. Parmi la trentaine d'enquêtes publiées, les résultats apportent

une conviction suffisante sur le rôle causal des UV dans la genèse du mélanome dans des populations sensibles, mais la relation "exposition-effet" est complexe.

Les enquêtes mesurant l'exposition solaire par le lieu de résidence ou par des marqueurs d'exposition (télangiectasies, éphélides, kératose, naevi) donnent des résultats concordant quant à l'augmentation de l'incidence attribuable à l'ensoleillement (RR de 3 à 5). L'analyse des expositions intermittentes en utilisant les notions de vacances et de sports d'extérieur sont relativement convergentes avec des RR de 1,5 à 2. Les antécédents de coup de soleil représentent, semble-t'il, la meilleure mesure du risque en combinant ensoleillement et susceptibilité cutanée, puisque la majorité des enquêtes convergent avec des RR de 2 à 3.

#### ○ **LES ASPECTS BIOLOGIQUES**

Au cours de cette dernière décennie, de grands progrès ont été accomplis dans la compréhension des mécanismes d'actions des rayonnements ultraviolets et ionisants sur la cellule grâce aux progrès de la biologie moléculaire, notamment aux systèmes permettant d'analyser les variations d'expression de plusieurs milliers de gènes provenant d'une même cellule après une irradiation (puces à ADN).

Depuis leur apparition sur terre, il y a plus de trois milliards d'années, les organismes vivants sont exposés à un bain de rayons ultraviolets d'origine solaire et de rayonnements ionisants (radioéléments naturels, rayons cosmiques). Il est donc naturel que se soient perfectionnés au cours de l'évolution des systèmes de défense contre ces rayonnements. Dans les cellules de mammifères, plusieurs dizaines d'enzymes sont consacrées à la réparation des lésions causées ainsi à l'ADN ou à l'élimination des cellules dont l'ADN a été lésé.

Grâce à l'étude chez l'animal et chez l'homme des maladies de la réparation de l'ADN (réparatoses notamment le Xeroderma pigmentosum ou XP) on a pu élucider certains de ces mécanismes.

A l'image naïve des cellules se défendant mal, ou toujours de la même façon, contre les agents physiques génotoxiques s'est substituée la connaissance de systèmes complexes qui sont très efficaces dans la gamme de doses et de débits de dose auxquels les êtres vivants sont usuellement exposés. La cellule de mammifères ne répond pas de façon identique à toutes les lésions de son génome mais peut, dans le cadre d'une stratégie globale (protéger l'organisme), suivre des tactiques très différentes en fonction de la nature et du nombre de lésions cellulaires et de la proportion de cellules lésées, c'est-à-dire de la dose, du débit de dose ainsi que du type de rayonnement auquel la cellule est exposée.

#### **Réponse de la cellule à une irradiation**

Depuis longtemps on sait que le génome est capable de réagir à une augmentation de l'irradiation solaire et l'on a identifié deux des composantes tissulaires de cette adaptation rendue nécessaire par l'alternance des saisons : le brunissage de la peau (sécrétion de mélanine) et l'épaississement de l'épiderme.

Cependant, jusqu'à un passé récent, les mécanismes enzymatiques de défense à l'échelle cellulaire étaient ignorés ou sous-estimés et c'est sur eux que nous insisterons.

**Stress oxydatif.** Celui-ci est provoqué par les rayonnements ionisants ou ultraviolets en particulier l'UVA. Il déclenche immédiatement des réponses en particulier l'apparition de molécules anti-oxydantes (glutathion par exemple) et l'induction d'enzymes (telles la superoxyde dismutase et la catalase) détruisant les radicaux oxydants.

### **Lésions du génome**

*Signalisation* : des protéines sensorielles surveillent l'ADN et détectent ses lésions et éventuellement se fixent sur elles.

Des doses beaucoup plus faibles que celles qui causent des effets nocifs déclenchent dans les cellules des réactions. Il en est de même pour une modification de la conformation de la chromatine ou des récepteurs membranaires.

De plus des messages provenant de cellules voisines informent sur leur état et inversement les cellules lésées informent par des messages les autres cellules.

Cette signalisation varie selon le nombre de lésions présentes (donc la dose et le débit de dose) et le type de lésion. Ce dernier dépend, lui-même, de la nature du rayonnement (UVA ou UVB). Il peut s'agir de dimères, lésions les plus fréquentes et les plus caractéristiques d'une irradiation UV, de cassure simple brin, voire très rarement double brin (DSB).

*Les transmetteurs* : les protéines de signalisation activent à leur tour des transmetteurs telle la protéine ATR qui répond particulièrement aux rayons UV. Ces protéines sont des phosphokinases c'est-à-dire des molécules capables de changer la conformation et l'activité fonctionnelle d'autres protéines en les phosphorylant. Leur activation dépend de la dose et du débit de dose.

*Les effecteurs* : Ces phosphokinases activent, par phosphorylation, les protéines contrôlant la progression de la cellule dans le cycle cellulaire. Il peut en résulter l'arrêt de la progression de la cellule d'une phase de cycle à la suivante, ce qui facilite la réparation des lésions avant la division cellulaire. Parallèlement sont déclenchés des systèmes soit de réparation de l'ADN soit menant à l'apoptose.

L'activation de certains facteurs de transcription conduit à l'inhibition, à l'activation ou à la surexpression de certains gènes. Ainsi, il en résulte une réponse globale et intégrée impliquant de nombreux enzymes. La stratégie choisie par la cellule pour se défendre dépend du type de cellule, de son état énergétique (les mécanismes de défense sont très gourmands en énergie) ainsi que du nombre et de la nature des lésions. Nous sommes encore loin de comprendre le détail de ces mécanismes, mais il apparaît que dès le début de l'irradiation par ultraviolets, les réactions de la

cellule dépendent des caractéristiques de l'irradiation (UVA ou UVB, débit de dose) et du tissu (épiderme ou derme) et que ces réactions sont ensuite modulées en fonction de la dose.

Le fonctionnement de l'ensemble de ces mécanismes requiert l'intégrité de l'ensemble des gènes impliqués. L'étude des effets sur les cellules animales présentant différentes mutations et dans les cellules de malades atteints de répatoses ont révélé la complexité et sont encore nécessaires pour comprendre la puissance de ces mécanismes et la possibilité pour une cellule d'adapter sa réponse aux diverses situations.

Un rôle important dans la stratégie de défense des cellules est joué par l'apoptose. En effet, la mort cellulaire peut éliminer les cellules dont l'ADN a été altéré. En termes finalistes, on pourrait dire qu'après une faible dose ou lors d'une irradiation à très faible débit de dose, il est plus simple pour l'organisme de laisser mourir (ou de tuer) quelques cellules que de mettre en œuvre des mécanismes de réparation, susceptibles d'être fautifs et donc d'être à l'origine de mutations. Par contre, à des doses plus élevées quand un grand nombre de cellules sont lésées, les cellules doivent tenter de réparer leur ADN pour assurer la survie, mais ceci comporte le risque de réparation incomplète ou fautive donnant lieu à des mutations.

Il semble vraisemblable qu'il en soit de même après irradiation UV. En fonction des valeurs respectives de l'apoptose et de réparation, il y a soit accélération du rythme de vieillissement, soit un plus grand risque de cancérisation à long terme.

### ***Mécanismes de cancérisation***

Les tumeurs malignes, celles de la peau comme les autres, ont à leur origine une seule cellule qui a donné naissance à un " clone " à la suite d'une mutation susceptible d'être l'événement initiateur. Parmi les cellules de ce clone, certaines peuvent acquérir de nouvelles propriétés, il en résulte des sous-clones, de plus en plus proches de la malignité qui sont en compétition les uns avec les autres ; ce sont les sous-clones ayant un avantage en terme de vitesse de prolifération ou de capacité de survie qui prennent le dessus. Le processus de cancérogenèse comporte donc plusieurs étapes ce qui explique que plusieurs décennies puissent s'écouler entre la première exposition aux facteurs cancérogènes et la naissance d'un véritable cancer. De plus, la cellule initiée subit l'influence d'autres cellules, qui freinent ou au contraire favorisent la promotion.

### *Les mutations causées par les U.V jouent un rôle déterminant dans la carcinogénèse.*

La genèse d'un cancer nécessite de multiples modifications du génome dont les plus importantes sont un dysfonctionnement des mécanismes protégeant le génome (gènes suppresseurs, apoptose) et une autonomisation de la prolifération cellulaire (activation d'un ou plusieurs oncogènes). Or on trouve la signature des UV dans ces principales altérations.

Parmi toutes les mutations ou inactivations de gènes, la mutation du gène p53 apparaît comme un événement précoce parmi les étapes de la carcinogénèse. Elle s'observe déjà dans les lésions

précancéreuses, en particulier les kératoses actiniques. Chez les sujets dont la peau est régulièrement exposée au soleil environ 5 % des cellules épidermiques apparemment normales présentent une lésion du gène p53.

On a observé une corrélation entre la fréquence des mutations p53 dans une peau apparemment normale et l'apparition ultérieure d'un cancer. Une mutation du p53 est observée dans 60 % à 80 % des cancers de la peau et des kératoses actiniques.

#### *Les U.V. sont un agent de promotion*

Une irradiation chronique par les UV stimule la prolifération des cellules initiées et en son absence les clones et les kératoses actiniques régressent. Cette irradiation provoque l'expansion des clones de cellules mutées dont la p53 est modifiée, alors que celle-ci cesse quand l'irradiation est arrêtée.

#### *Les UV agents immunosuppresseurs*

Depuis les travaux de Kripke, on connaît l'action immunosuppressive au niveau de la peau d'une irradiation UV. Les cellules lésées par les U.V. libèrent des protéines qui sont différentes des protéines normales. En l'absence de l'immunosuppression celles-ci provoqueraient des réactions allergiques et une inflammation permanente de la peau exposée au soleil. L'immunosuppression a donc un effet bénéfique mais elle supprime ou réduit l'efficacité des mécanismes d'immunosurveillance des cancers et permet la croissance de tumeurs immunogènes. Chez la souris une forte exposition UV permet la greffe de tumeurs immunogéniques qui auraient été rejetées en l'absence de cette exposition.

La fréquence extrêmement élevée des cancers de la peau, dans les zones exposées, chez les malades ayant subi une transplantation d'organe et reçu un traitement immunosuppresseur confirme l'importance des mécanismes d'immunosurveillance.

## **CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS**

Les travaux fondamentaux et appliqués sur les cancers cutanés et l'exposition solaire doivent-être poursuivis et encouragés pour au moins trois raisons principales :

- Les tumeurs cutanées représentent les tumeurs les plus fréquentes chez l'homme et sont parmi les rares tumeurs dont l'incidence augmente régulièrement et de façon alarmante depuis 20 ans,
- Si les carcinomes cutanés sont rarement mortels, ils peuvent entraîner des séquelles importantes chez les malades et de toutes façons, un coût important pour la société,
- Le mélanome malin, dont l'incidence augmente de façon inquiétante, y compris chez les jeunes adultes, est un cancer grave pour lequel aucun traitement, en dehors de la chirurgie n'est efficace.

Ainsi, les malades développant des métastases ont une survie brève et avec peu d'espoir d'amélioration.

Le soutien à la recherche sur ces tumeurs liées à l'environnement devrait porter sur les points suivants :

- Mieux comprendre le mécanisme de la cancérogénèse lié à l'exposition solaire,
- Mieux comprendre les mécanismes de défenses biologiques contre les agressions liées aux UV : voie de réparation de l'ADN, mécanisme de mutagénèse,
- Etre capable de dépister les personnes à risque. Ainsi, par des études des polymorphismes génétiques sur les gènes impliqués dans la photocarcinogénèse (gènes de réparation de l'ADN, gène de la mélanogénèse, gènes suppresseurs de tumeurs), on devrait pouvoir à terme définir des classes d'individus à risques et donc, nécessitant des protections anti-solaires plus importantes,
- Faciliter et approfondir les études des patients et des familles à prédisposition génétique à développer des cancers cutanés liés à l'environnement. Il existe de fait, des prédispositions génétiques à développer de nombreux mélanomes ou de nombreux carcinomes spino-cellulaires qui nécessitent une surveillance particulière mais qui représentent des « modèles humains » d'étude absolument irremplaçable.

La France peut jouer un rôle important dans ce domaine de recherche. Il existe des banques de tumeurs et de cellules de malades associées à des banques d'informations cliniques et épidémiologiques performantes. Plusieurs équipes de recherche dans le domaine des irradiations UV ont une renommée internationale et travaillent partiellement entre elles.

Le succès d'un projet sur les cancers cutanés liés au soleil et en priorité le mélanome malin qui tue encore les malades sans traitement adjuvant efficace est lié à une collaboration effective et importante entre les équipes françaises d'épidémiologie, de clinique, de recherche fondamentale et les industries du médicament voire de la cosmétologie.

Toute réflexion stratégique dans ce domaine doit prendre en compte que l'absence de collaborations stimulées et financées entre tous ces acteurs, ne permettra pas à la France, de jouer un rôle prépondérant dans ce domaine. Les USA en particulier, ont augmenté de façon importante leur budget pour la recherche sur les mélanomes.

En conclusion, une action forte pour soutenir la recherche dans ces domaines et pour prévenir les personnes à risque devraient permettre d'endiguer l'augmentation importante des cancers cutanés observée au cours des 20 dernières années et permettre également le développement de thérapie ciblée en particulier contre le mélanome malin, souvent mortel.

Les relations entre cancers cutanés et expositions solaires représentent un modèle extraordinaire dont l'analyse fine pourra servir d'exemple pour les autres cancers liés à l'environnement mais dont les agents initiateurs et les mécanismes moléculaires sont moins bien connus.

L'approfondissement du mécanisme de la photocarcinogénèse, de sa prévention et de son traitement, sera ainsi un exemple à suivre pour les autres cancers liés à l'environnement.

(\*) L'auteur a participé à la rédaction d'un rapport de l'Académie de Médecine en 2004 sur « Le Soleil et la santé ».

## Interactions Gène-Environnement

---

Sylvaine Cordier, Inserm U625

La plupart des maladies non-infectieuses dans lesquelles les expositions environnementales sont connues ou soupçonnées de jouer un rôle, sont reconnues comme des maladies multifactorielles. Cela signifie qu'un nombre de facteurs, d'importance variable selon les pathologies, représentant les caractéristiques du sujet (age, sexe, patrimoine génétique), son histoire médicale, ses habitudes de vie y compris alimentaires, ses expositions professionnelles ou domestiques à des polluants, contribuent conjointement, et suivant différents modèles d'action conjointe, à l'apparition d'une pathologie. Traditionnellement, la recherche des facteurs dits environnementaux au sens large (c'est à dire les facteurs non génétiques) et la recherche des facteurs génétiques de maladie ne sont pas conduites par les mêmes équipes. En effet les premiers relèvent de l'épidémiologie étiologique classique s'appuyant sur des protocoles d'études à base populationnelle et utilisant des modes de recueil traditionnels (dossiers, questionnaires, et plus récemment marqueurs biologiques d'exposition ou d'effet). Les seconds eux relèvent du domaine de l'épidémiologie génétique qui s'appuie sur le caractère de transmission héréditaire des facteurs étudiés et sur une forte composante de biologie moléculaire à partir du matériel ADN des sujets. Chacun de ces deux groupes de chercheurs tend à se spécialiser dans l'étude des maladies ayant une composante environnementale forte pour les uns ou, au contraire, une composante génétique forte pour les autres. Les facteurs identifiés de part et d'autre n'expliquant souvent pas la totalité des cas d'une maladie donnée, il est donc souhaitable, que ces deux corps de connaissance soient mis en commun pour une modélisation de l'action conjointe des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques sur un processus pathologique.

Cette problématique a été définie sous le terme d' « Étude des interactions gène-environnement ». Le terme « interaction » sous-entend une variation de l'effet d'un facteur, environnemental par exemple, en fonction de la susceptibilité génétique de l'individu auquel elle s'applique. Il peut s'étendre à l'étude des interactions gène-gène également. Plusieurs types de pathologies ont bénéficié de ces recherches, mais c'est dans le domaine des cancers que les travaux sont les plus abondants. Sur le plan technique, la mise en évidence de ces interactions n'est pas simple car elle requiert en général de grands effectifs, ce qui, compte-tenu du fait qu'il s'agit en général de maladies rares et que ces études nécessitent le recueil de matériel biologique, n'est pas toujours facile à obtenir. Parmi les autres difficultés il faut signaler la disparité entre la précision obtenue dans la mesure du facteur génétique (génotype) et la mesure du facteur environnemental (dont on connaît les difficultés), aboutissant à la mise en évidence plus fréquente du rôle des facteurs génétiques seuls plutôt que de leurs interactions avec des facteurs environnementaux. Le choix des populations de comparaison est aussi extrêmement important et c'est ainsi que des méthodes de comparaison « internes » cas-cas ou cas-parents ont été mises en place pour se soustraire au risque de désigner à tort des génotypes à risque lorsque les populations comparées ont des pools génétiques différents a priori. Dans ce domaine en émergence, il y a donc beaucoup de place pour des développements méthodologiques en parallèle à l'acquisition de connaissances.

Le choix des gènes d'intérêt (gènes candidats) peut être issu lui aussi de deux corps de connaissances complémentaires : d'une part les gènes impliqués dans la métabolisation, le transport ou l'élimination des facteurs environnementaux d'intérêt ou la réparation des dommages subis (CYP, NAT, GST, AhR...); d'autre part les gènes codant pour les facteurs nécessaires à la bonne fonction de l'organe ou du système étudié (TGF, IRF...). Pour générer des hypothèses novatrices dans le domaine un contact étroit est donc nécessaire entre les expérimentateurs (en particulier toxicologie génétique), les cliniciens et généticiens de chaque domaine pathologique, et les épidémiologistes des deux domaines décrits plus haut.



Une incitation forte dans ce domaine est nécessaire en France où peu d'équipes sont actuellement réellement impliquées dans le versant environnemental de cette problématique. Ce développement doit être à la fois novateur (ie : création des interfaces disciplinaires; choix des gènes candidats...) mais guidé par une réflexion multidisciplinaire car en effet les possibilités offertes par le séquençage du génome humain et les nouvelles biotechnologies ne doivent pas supplanter les études génétiques traditionnelles sous peine de générer des fausses pistes de recherche et une dispersion des moyens.

# Maladies infectieuses et environnement

---

Jean-Michel Alonso

Unité des Neisseria, département de médecine moléculaire, Institut Pasteur

- . La recherche sur les maladies infectieuses à l'ère post-génomique.
- . Etat actuel des maladies infectieuses dans le monde.
- . La crise de la résistance aux antibiotiques.
- . Les agents opportunistes, et les nouveaux pathogènes.
- . Pour une approche multifactorielle des maladies infectieuses.
- . Nouvelles molécules, nouvelles stratégies thérapeutiques.
- . Forces et faiblesses de la recherche sur les maladies infectieuses en France.

## La recherche sur les maladies infectieuses à l'ère post-génomique

Les développements spectaculaires de la microbiologie moléculaire, depuis trois décennies, ont conduit à des progrès considérables en taxonomie et en génétique moléculaire des micro-organismes pathogènes. Ces approches ont néanmoins restreint le champs de la recherche à l'analyse de thèmes étroits sur des bases fondamentales, essentiellement structurales. Les agents pathogènes sont désormais de mieux en mieux connus, mais les pathologies qu'ils induisent, selon la susceptibilité des populations exposées et les changements environnementaux, comportent encore de nombreuses inconnues.

La liste des séquences génomiques de pathogènes anciens ou émergents s'enrichit sans cesse avec le développement de puissants outils technologiques dérivés de la biologie moléculaire. Nous sommes à présent dans l'ère post-génomique qui consistera à identifier les fonctions des séquences génétiques nouvellement identifiées dans la biologie du pathogène, leur rôle dans les interactions avec l'hôte infecté, pour pouvoir élaborer de nouvelles techniques de diagnostic génétique, même de micro-organismes non cultivables, et identifier de nouvelles cibles pour de nouvelles stratégies antimicrobiennes préventives et curatives et de nouveaux vaccins.

Il est essentiel de reconsidérer les recherches sur les pathologies infectieuses selon tous les aspects de la relation hôte-pathogène, dans leur environnement complexe, pour mieux comprendre les facteurs épidémiologiques et physiopathologiques afin de pouvoir élaborer des essais cliniques sur des bases scientifiques rationnelles. Ceci nécessite d'abord une analyse approfondie des problèmes actuels de l'évolution des maladies infectieuses dans un environnement en constant changement, non seulement du côté des pathogènes mais également du côté des facteurs de susceptibilité de l'hôte.

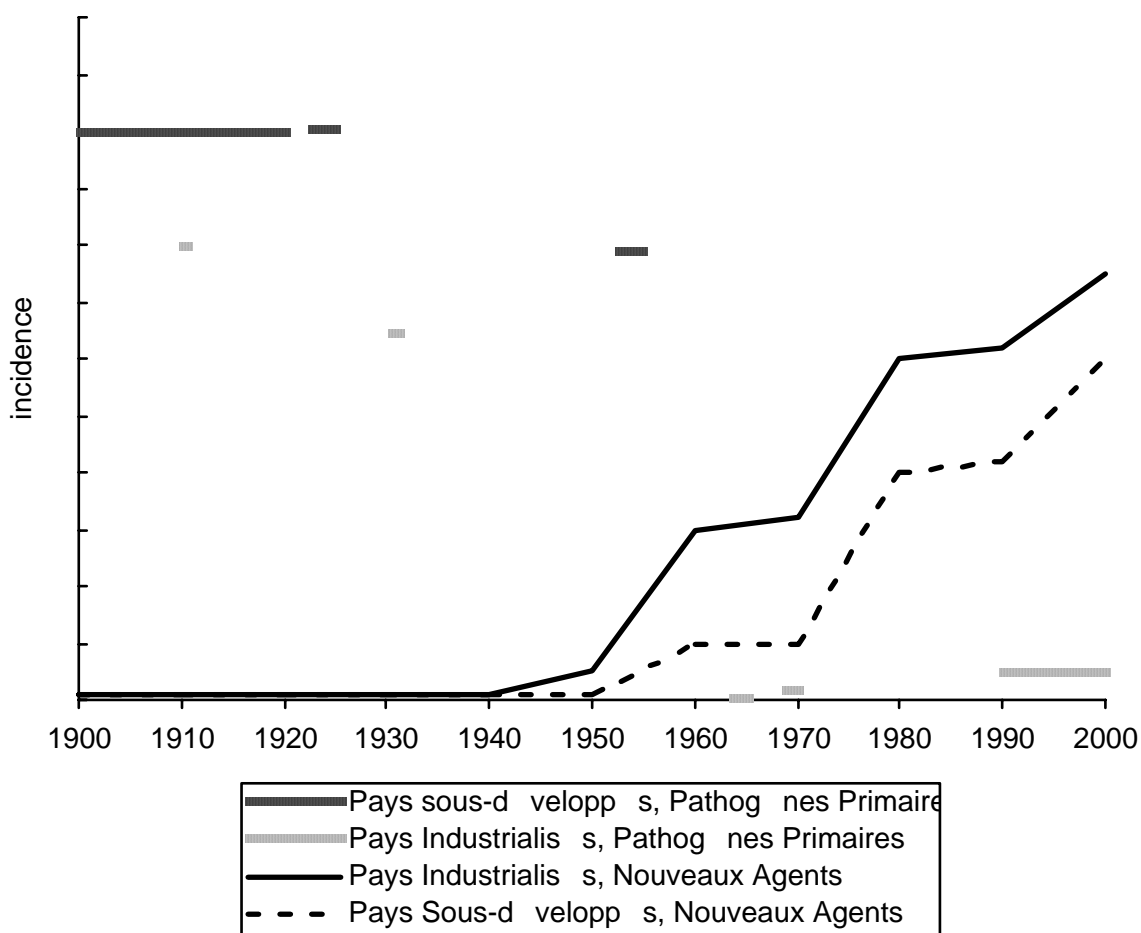
## Problèmes actuels en pathologie infectieuse

La prévalence des maladies infectieuses a été influencée par la découverte et l'usage généralisé des antibiotiques et de vaccins, après la seconde guerre mondiale. La figure 1 est une représentation schématique de l'évolution globale de l'incidence des maladies infectieuses, dues à des pathogènes primaires (tuberculose, peste, choléra, paludisme, etc.) ou de nouveaux pathogènes et à des variants résistants aux anti-microbiens, dans les contrées industrialisées par comparaison avec les pays sous développés. Le contrôle des infections virales est essentiellement obtenu par des mesures d'hygiène préventive (lavage des mains, contrôle de la contamination hydrique par des entérovirus tels que les poliovirus) et par la vaccination systématique (variole, polio, grippe, fièvre jaune, etc.). Seuls quelques antiviraux sont actifs (aciclovir et ganciclovir pour les Herpes virus, anti-rétroviraux contre le VIH, amantadine et, plus récemment, des inhibiteurs de la neuraminidase du virus de la grippe). Ceci est du en partie au fait que ces antiviraux sont actifs contre des cibles enzymatiques virales proches de celles de la cellule hôte que le virus utilise pour sa réplication. Nombre de molécules antivirales sont en fait cytotoxiques. Le nombre d'antifongiques et d'antiparasitaires est également limité et il n'y a pas véritablement de drogues innovantes dans ces domaines. Ces agents pathogènes eucaryotes ont des structures complexes, polymorphes et changeantes au cours de leur cycle biologique. Par exemple, des mutations peuvent survenir chez les helminthes leur permettant d'exprimer des résistances multiples aux effets de médicaments cytotoxiques, par des mécanismes d'efflux analogues à ceux des

cellules cancéreuses. Le problème majeur est celui de l'utilisation d'anti-parasitaires dénués d'effets toxiques pour l'hôte.

Comme pour de nombreuses technologies, il existe d'importantes inégalités dans les progrès de la biologie et de la médecine entre pays industrialisés et pays sous développés. Les "anciennes pestes" sont toujours actives dans les pays sous développés, alors qu'elles ont été éradiquées des pays industrialisés, tout d'abord par l'amélioration des conditions d'hygiène et de nutrition, et ensuite par des politiques de santé efficaces (vaccinations systématiques de l'enfance, développement d'outils de diagnostics et de moyens thérapeutiques spécifiques). Les antibiotiques ont été de puissantes armes contre la plupart des maladies autrefois mortelles, sauvant des millions de vies. Cependant, l'utilisation généralisée du premier antibiotique, la pénicilline, dès 1945 dans les pays industrialisés, a rapidement conduit à la sélection des premières souches de staphylocoques résistantes, dès les années 1950. Depuis, la proportion de souches résistantes n'a cessé de s'accroître et de s'étendre non seulement aux pénicillines mais également aux  $\beta$ -lactamines modernes et à d'autres familles d'antibiotiques.

Figure 1. Evolution des maladies infectieuses



### La crise de l'antibiorésistance

Nous savons désormais que pour chaque nouvel antibiotique, naturel (d'origine bactérienne) ou synthétique, la plasticité des génomes bactériens leur permet d'échapper à l'agent antimicrobien ou le neutraliser. Nous devons affronter de plus en plus de mécanismes génétiques complexes conférant aux bactéries des résistances multiples à virtuellement tout antibiotique ou même antiseptique. L'exemple des souches de *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistants (MRSA) -euphémisme désignant en fait des souches capables d'accumuler des polyrésistances- donne la mesure de la gravité de la crise de l'antibiorésistance. L'exemple des MRSA illustre la nécessité au plan mondial

d'accentuer les efforts de recherche en microbiologie pour mieux comprendre ces altérations génétiques et pour pouvoir découvrir de nouvelles thérapies antimicrobiennes. De semblables résistances multiples aux antimicrobiens sont également apparues depuis vingt ans chez *Streptococcus pneumoniae*, le pneumocoque, agent majeur d'infections respiratoires invasives communautaires, les entérocoques, qui, outre leur propre potentiel pathogène, sont des réservoirs de gènes de résistance transférables parmi la flore du tractus respiratoire, les *Enterobacteriaceae*, les *Pseudomonas*, et un nombre croissant de souches bactériennes diverses, infectant l'homme et les animaux, continuellement exposées à la pression de sélection d'antibiotiques et d'antiseptiques (tableau 1).

---

**Tableau 1. La crise de l'antibiorésistance. Problèmes actuels.**

---

Staphylocoques Méthicilline-Résistants.

Résistance accrue aux  $\beta$ -lactamines, Fluoroquinolones, Aminoglycosides, Macrolides, Chloramphénicol, Tétracyclines, Triméthoprim-sulfaméthoxazole, Rifampicine, Fosfomycine, etc. *Streptococcus pneumoniae*.

Résistance accrue aux  $\beta$ -lactamines

***Pseudomonas* spp.**

Résistance accrue aux  $\beta$ -lactamines et Aminoglycosides

**Entérocoques.**

Résistance accrue aux Aminoglycosides et Macrolides

***Enterobacteriaceae*.**

Résistance accrue aux  $\beta$ -lactamines, Fluoroquinolones, Aminoglycosides, Chloramphénicol, Tétracyclines, Rifampicine, Triméthoprim-sulfaméthoxazole

---

Le problème de l'antibiorésistance est particulièrement grave dans les infections dues à des pathogènes opportunistes; celles qui atteignent l'hôte immunodéficient, et dans les infections nosocomiales. Ces agents d'infections opportunistes ont souvent des caractéristiques beaucoup plus complexes à appréhender que les pathogènes primaires (tableau 2).

---

**Tableau 2. Caractères différentiels entre pathogène primaire et pathogène opportuniste**

---

<b><u>Pathogène primaire</u></b>	<b><u>Pathogène opportuniste</u></b>
Induit une maladie spécifique chez l'hôte immunocompétent, à partir d'un réservoir identifié et selon un mode habituel de contamination particulier.	Induit des infections atypiques chez l'hôte immunodéficient. Présent au sein de vastes réservoirs environnementaux ou des flores commensales.
Exprime des déterminants de virulence et de pathogénicité spécifiques.	Peut exprimer certains déterminants de virulence et de pathogénicité (constitutifs ou inductibles) après colonisation de l'hôte.
Transmissible d'hôte à hôte en induisant la même maladie infectieuse (potentiellement épidémique).	Acquis à partir d'une source environnementale ou de la flore endogène. Potentiellement transmissible dans le contexte d'une infection nosocomiale.
Possède une origine clonale limitant la variabilité génétique.	Exprime une grande diversité et variabilité génétique.
Induit des réponses immunes spécifiques qui permettent un immunodiagnostic et des immunothérapies et vaccinations spécifiques.	Sujet à de fréquentes variations géniques et recombinaisons limitant les approches immunothérapeutiques et facilitant l'acquisition de facteurs de résistance aux antimicrobiens.

---

Malgré le fait que les pathogènes primaires causent des infections graves, parfois épidémiques, même chez l'hôte immunocompétent, leur origine clonale, déterminant des phénotypes relativement conservés, permet d'identifier des cibles thérapeutiques et des vaccins contre des antigènes protecteurs. Au contraire, les pathogènes opportunistes n'expriment leur pouvoir pathogène que chez l'hôte atteint d'un déficit immunitaire, quelle qu'en soit sa gravité ou son caractère limité à certains organes. Ils appartiennent à une extrême diversité de micro-organismes provenant de sources environnementales variées. Ils expriment, de ce fait, une grande diversité et variabilité génétique et un grand polymorphisme de leurs structures moléculaires, cibles potentielles de traitements antimicrobiens et de vaccins.

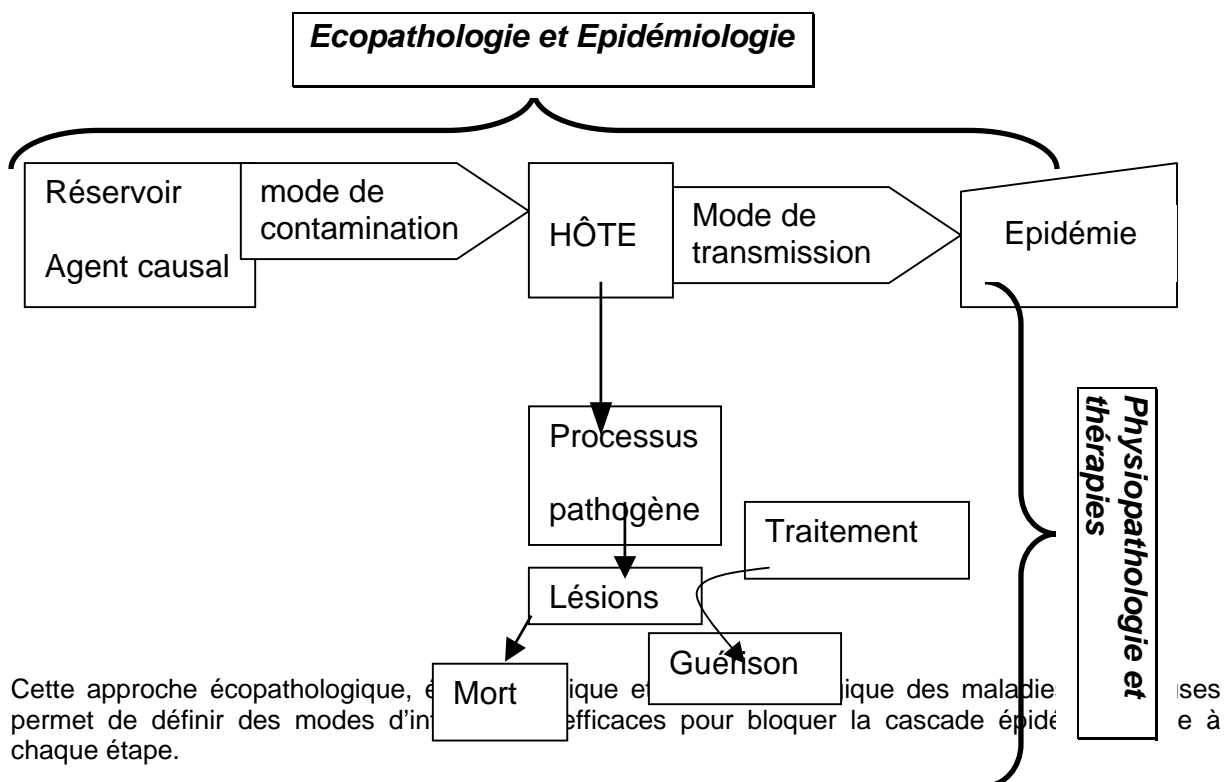
La poursuite du séquençage génomique complet de pathogènes primaires à faible variabilité génétique va permettre d'identifier de nouveaux systèmes enzymatiques et de nouvelles structures

antigéniques pour mettre au point de nouveaux antimicrobiens et de nouveaux vaccins. Ces approches sont typiquement illustrées par l'exemple d'un pathogène majeur, *Mycobacterium tuberculosis*, dont le génome complet a pu être décrypté et comparé à celui de mycobactéries atypiques, moins pathogènes, et à celui du Bacille de Calmette et Guérin, non pathogène et immunoprotecteur, pour préciser et identifier de nouveaux déterminants majeurs de pathogénicité et d'immunogénicité. A l'opposé, le séquençage de quelques souches de pathogènes génétiquement variables, comme *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, et *Haemophilus influenzae* (trois pathogènes respiratoires invasifs, spontanément compétents à la transformation génétique, subissant de ce fait de fréquents échanges alléliques par recombinaison) et d'une variété de micro-organismes de sources environnementales impliqués dans des infections opportunistes de l'hôte immunodéficient, nécessitera d'analyser de multiples génotypes d'une même espèce avant de pouvoir identifier des séquences conservées pouvant servir de cibles thérapeutiques et vaccinales. En outre, l'émergence de nouveaux pathogènes et la re-émergence de pathogènes que l'on croyait éliminés, nous impose une approche globale des maladies infectieuses, intégrant une analyse naturaliste, multidisciplinaire, de tous les paramètres du cycle épidémiologique et écopathologique des agents potentiellement infectieux dans leurs divers écosystèmes .

## Mieux appréhender les caractéristiques multifactorielles des maladies infectieuses

Chaque maladie infectieuse est un processus dynamique, impliquant un agent causal, provenant d'un réservoir particulier (environnemental ou d'un porteur asymptomatique ou malade), infectant un hôte réceptif (susceptible) selon des modalités et des voies de contamination spécifiques, et potentiellement transmissible d'hôte à hôte en créant une épidémie (figure 2).

Figure 2. Epidémiologie des maladies infectieuses transmissibles.



## Le contrôle du réservoir naturel de l'agent infectieux

De nombreux agents pathogènes ont un réservoir environnemental, auquel ils sont adaptés, le sol, l'eau, les animaux sauvages et domestiques. Il s'agit non seulement de pathogènes primaires tels que *C. tetani*, *C. perfringens*, *B. anthracis*, *Vibrio cholerae*, d'entéropathogènes tels que des *Salmonella*,

*Yersinia*, *Campylobacter* spp., et *Escherichia coli*, des poliovirus, des influenza virus, des arbovirus, des amibes pathogènes et la majorité des protozoaires et helminthes pathogènes des vertébrés, mais également d'agents d'infections opportunistes (de plus en plus souvent identifiés lors de traitements immunosuppresseurs ou dans le sida) ou de surinfections traumatiques ou chirurgicales, tels que des *Pseudomonas*, *Listeria*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Legionella*, *Bacillus* spp., des mycobactéries atypiques et des actinomycètes, des virus entériques (enterovirus, coronavirus, calicivirus, etc.), des virus respiratoires (Herpès-viridae, adenovirus, etc.), des champignons (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida*, etc.) des protozoaires tels que des cryptosporidies, microsporidies, etc.. Des mesures préventives d'hygiène et des programmes nationaux et internationaux permettraient de contrôler et éliminer nombre de ces agents, comme ce fut le cas à l'ère pré-antibiotique pour les agents de grandes endémies (pasteurisation des aliments, éradication du paludisme et du choléra en Europe par une meilleure gestion des réservoirs hydriques, prévention de l'importation de zoonoses, dont la peste, par des contrôles portuaires, etc.).

Les zoonoses sont des maladies infectieuses transmissibles des animaux à l'homme (et réciproquement). Leur contrôle impose une collaboration étroite entre médecine humaine et médecine vétérinaire. De nombreuses zoonoses sont bien connues et le contrôle du réservoir animal a permis d'éliminer la maladie chez l'homme. Quelques exemples illustrent la grande efficacité des approches écopathologiques dans le contrôle des zoonoses: la peste bubonique, transmissible des rongeurs à l'homme par piqûre de puce, qui avait tué la moitié de la population en Europe au 14<sup>e</sup> siècle, a été contrôlée, dès lors que son cycle épidémiologique fut identifié, par l'installation de systèmes « rat-proof » sur les navires et l'usage d'insecticides. Une autre zoonose bactérienne majeure, la fièvre de Malte (brucellose), transmissible du bétail et de ses produits laitiers à l'homme, est efficacement contrôlée dans les pays où les troupeaux sont régulièrement vaccinés. La rage a été contrôlée en Europe, à la suite d'études exhaustives de son cycle naturel et la vaccination du réservoir sauvage de carnivores et des carnivores domestiques, etc. Un aspect aggravant des zoonoses des animaux d'élevage est la sélection de souches bactériennes antibiorésistantes du fait de l'adjonction d'antibiotiques à leur alimentation.

Parmi la trentaine de virus émergents, nombre d'entre eux sont des agents de zoonoses. Le coronavirus du SRAS et le variant H5N1 de la « grippe du poulet » constituent deux agents au risque épidémiogène insoupçonné qui constituent des menaces majeures pour les populations mondiales. Ils illustrent la menace constante que pose le risque de « franchissement de la barrière d'espèce » lié à des changements environnementaux et comportementaux, comme ce fut le cas de l'apparition de l'encéphalite spongiforme bovine, par adaptation d'un prion des ovins aux bovins, qui s'est ensuite avéré transmissible à l'homme.

Certaines maladies infectieuses sont presque exclusivement transmises par des arthropodes (paludisme, trypanosomiases, leishmanioses, peste, rickettsioses, borrelioses, fièvre jaune, dengue, infection à virus West-Nile, à Hantavirus, etc.). L'élimination du vecteur élimine la maladie.

## **Disséquer la pathogenèse de l'infection**

Après la contamination de l'hôte par l'agent infectieux, le processus pathogène implique typiquement, l'adhésion à des récepteurs de l'hôte, puis la colonisation du site d'adhésion, et enfin l'invasion par franchissement des barrières anatomiques et la dissémination sanguine et/ou lymphatique. L'exploration approfondie de chacune de ces étapes, en fonction des caractères de virulence de chaque agent, selon le statut immunitaire de l'hôte, détermine le choix des traitements les plus rationnels. L'adhésion peut être inhibée par des anticorps ou des analogues ou agonistes de récepteurs, mais l'invasion et la dissémination sont des étapes plus difficilement inhibées par des traitements spécifiques. Elles requièrent des traitements antimicrobiens systémiques. Ceci souligne l'importance de pouvoir définir des traitements efficaces dès les toutes premières étapes de l'infection. Dans ce but, une connaissance précise des mécanismes physiopathologiques est cruciale. Les investigations cliniques ne peuvent fournir que des indications globales, même si le développement de nouvelles techniques d'imagerie non invasives permettent des identifications et des localisations de plus en plus fines des lésions anatomiques. Les recherches en physiopathologie expérimentale, sur des modèles animaux, reproduisant le plus fidèlement possible la maladie naturelle, peut fournir des observations extrêmement précises sur la cinétique de colonisation et de prolifération dans les tissus cibles, les réponses immunitaires, et sur les effets des traitements éprouvés et les données pharmacologiques des molécules thérapeutiques. La disponibilité d'un nombre croissant de modèles animaux humanisés (transgéniques, chimères, mutants immunodéficients transplantés avec des

cellules humaines) offre des perspectives immenses de réalisation de modèles pré-cliniques d'efficacité et de sécurité de nouveaux traitements.

## **Les facteurs de susceptibilité de l'hôte**

### **Déterminisme génétique et cofacteurs environnementaux**

L'interaction entre un agent infectieux et l'hôte exposé aboutira ou non à la maladie infectieuse en fonction des déterminants de virulence de l'agent, d'une part -mais la variété croissante des agents d'infection opportunistes nous démontre que pratiquement tout microorganisme peut devenir pathogène- et du statut immunitaire de l'hôte, d'autre part. Celui-ci dépend de facteurs constitutifs, génétiquement déterminés, et de cofacteurs environnementaux. Les déficits génétiques prédisposant à l'acquisition de maladies infectieuses ou compliquant leur évolution ont été peu explorés. Seuls de graves syndromes immunodéficients portant sur des atteintes leucocytaires majeures sont actuellement connus. La disponibilité nouvelle d'identifier des séquences du génome humain, codant des effecteurs de l'immunité innée et de l'immunité adaptative ouvre d'importantes perspectives. La détection de défauts génétiques, portant sur des constituants du complément et de ses protéines régulatrices, des récepteurs de reconnaissance de séquences pathogènes communes à différents micro-organismes (pathogen associated recognition patterns), tels que les récepteurs Toll ou NOD, ou d'autres récepteurs pour un large spectre de pathogènes (CD14, mannose binding lectins, etc.) ou les récepteurs du complément ou du Fc des immunoglobulines, etc., devrait permettre désormais d'identifier des déficits prédisposant non seulement à la susceptibilité particulière à certaines infections mais également à leur évolution en fonction des traitements et à leur prévention en fonction des stratégies vaccinales. Des risques génétiques de maladies allergiques ou auto-immunes ou même tumorales, secondaires à une infection devraient également pouvoir être évalués d'après ces approches de génétique humaine.

Il est connu de tous temps que les facteurs environnementaux influencent l'incidence des maladies infectieuses. Les changements climatiques, les diverses pollutions, atmosphérique, hydrique, etc., mais également les changements comportementaux (concentrations urbaines, modifications de l'habitat, voyages et migrations, etc.) sont de multiples cofacteurs d'aggravation du risque d'émergence et de transmission accrue de certains agents infectieux (concentrations démographiques et contagion accrue des pathogènes respiratoires, prolifération d'agents hydriques avec l'élévation de la température, etc.) et d'affaiblissement de l'immunité primaire de l'hôte (altérations des épithéliums respiratoires sous l'effet de polluants atmosphériques, de l'habitat en air confiné, climatisé, rôle du "stress" sur l'immunité, etc.). Ce sont là de vastes domaines de recherche encore peu explorés du fait de l'extrême multiplicité des paramètres en cause. Les politiques de recherche réductionnistes de ces dernières décennies ont découragé ces approches multifactorielles et pluridisciplinaires. Il devient désormais essentiel d'encourager les programmes de recherche, associant épidémiologistes, démographes, sociologues, généticiens, microbiologistes, immunologistes, etc., pour évaluer l'impact de multiples facteurs environnementaux sur les changements actuels ou prédictibles dans le risque infectieux.

### **Nouvelles molécules, nouvelles stratégies thérapeutiques**

Comme déjà mentionné plus haut, le séquençage de génomes complets des agents infectieux va permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et vaccinales. Les technologies modernes du criblage de molécules assisté par informatique, de la chimie combinatoire et des biotechnologies, offrent d'immenses perspectives pour la découverte de nouveaux antimicrobiens. Les laboratoires de recherche et développement des firmes pharmaceutiques criblent en routine des milliers de molécules à potentiel anti-infectieux. Mais les pré-requis restent les mêmes que pour les antimicrobiens actuels: non seulement une efficacité élevée (faibles concentrations minimales inhibitrices ou microbicides), mais également une biodistribution et des pharmacocinétiques optimales, l'absence d'effets toxiques et, surtout, l'absence de pouvoir sélectif de variants d'échappement. Cette dernière exigence est la plus difficile à respecter. Plus la spécificité de la molécule contre une cible microbienne est étroite et plus le risque de contre-sélection de variants résistants est élevé. Cet aspect pose le problème de choix entre des monothérapies (ou vaccinations) à spectre étroit et des thérapies combinées contre diverses cibles moléculaires du pathogène ou même les effets lésionnels chez l'hôte. Une autre question de fond concerne ce qui est attendu de l'agent antimicrobien: doit-il éradiquer le pathogène? Ou doit-il simplement réduire la charge infectieuse à des valeurs compatibles avec une guérison? Ce dernier effet est en réalité celui de la plupart des traitements antimicrobiens actuels chez l'hôte

immunocompétent, chez qui la clairance microbienne est achevée par les défenses immunitaires. Il en est différemment chez l'hôte immunocompromis, chez qui la persistance de quelques agents infectieux peut provoquer des rechutes à la cessation du traitement. Dans certaines infections aiguës, une antibiothérapie à dose bactéricide peut éliminer les bactéries mais provoquer la mort du patient, par la bactériolyse massive, libérant des composés toxiques (tels que l'endotoxine des bactéries gram-négatives et les acides lipo-téichoïques de la paroi des bactéries gram-positives) eux-mêmes activant une réponse pro-inflammatoire exacerbée conduisant au choc septique. Dans ces conditions, la modulation de la réaction inflammatoire délétère est essentielle. Cependant, l'arsenal thérapeutique actuel permettant de contrôler la cascade du choc septique, avec coagulation intravasculaire disséminée et défaillance multiviscérale, reste limité et empirique. D'intenses efforts de recherche sont nécessaires pour parer au sepsis, quel qu'en soit l'agent infectieux responsable. Dans certaines infections, l'effet pathogène majeur ou même exclusif est imputable à une exotoxine, indépendamment du taux de réplication du micro-organisme ou même de sa présence ou de sa persistance dans l'organisme de l'hôte (choléra, coqueluche, diphtérie, tétanos, botulisme, etc.). Dans ces maladies, l'antibiothérapie est sans effet. Seuls des anticorps neutralisant les toxines (ou d'autres inhibiteurs restant à découvrir) permettront la guérison.

## **Immunothérapies anti-infectieuses**

Outre la neutralisation de toxines par des anticorps, les progrès de l'immunologie offrent d'immenses perspectives en immunothérapie passive et active d'infections actuelles ou émergentes. Il y a plus d'un siècle, Behring et Kitasato furent des pionniers de la lutte contre une maladie infectieuse, la diphtérie, en inventant la sérothérapie, à la suite des travaux de Roux et Yersin qui caractérisèrent la toxine diphtérique. Le traitement actuel de la diphtérie est resté le même. La sérothérapie des maladies infectieuses connut un grand succès durant l'ère pré-antibiotique par l'utilisation de sérums de convalescents pour traiter la pneumonie à pneumocoque, les méningococcies, la rougeole, les oreillons, la varicelle, etc. la sérothérapie fut abandonnée après la découverte des sulfamides puis de la pénicilline.

Les traitements anti-infectieux à base d'anticorps connaissent un regain d'intérêt du fait de la nécessité de trouver des traitements alternatifs à l'antibiothérapie contre des souches polyrésistantes, de l'absence de traitement contre une majorité de virus, et des perspectives ouvertes par l'ingénierie des anticorps (fabrication et production d'anticorps monoclonaux humanisés, banques combinatoires d'anticorps, etc.).

D'autres approches prometteuses dérivent des recherches sur les récepteurs et effecteurs de l'immunité innée et sur la signalisation leucocytaire par des chimiokines et cytokines. La modulation de la réponse inflammatoire, à la fois protectrice, mais pouvant parfois être délétère comme dans le sepsis, ou créer des lésions immunopathologiques, peut être envisagée grâce au développement de stratégies thérapeutiques utilisant ou inhibant ces constituants.

Enfin, la recherche en vaccinologie doit être développée, non seulement pour trouver de nouveaux vaccins préventifs ou même thérapeutiques contre les nouveaux pathogènes et les complications tumorales de certaines infections (papillomavirus et cancer, hépatomes à virus des hépatites B et C, cancers gastriques à *Helicobacter pylori*, etc.), mais également pour l'amélioration des vaccins existants. Un des problèmes que posent certains vaccins contre des agents génétiquement variables, comme le méningocoque ou le pneumocoque ou *Haemophilus influenzae*, est le risque de contre-sélection de variants d'échappement. Comme dans le cas des monothérapies antimicrobiennes, plus les valences vaccinales sont restreintes et plus grand est le risque de sélectionner des variants exprimant d'autres antigènes ou des antigènes modifiés. Ce risque impose donc une surveillance étroite des souches microbiennes avant et après les campagnes de vaccination, par des typages moléculaires détectant ces altérations, et la recherche de nouveaux vaccins dirigés contre des antigènes non soumis à variations géniques. Un des agents infectieux les plus variables est le virus de l'immunodéficience humaine. Le développement des recherches virologiques, en quête de séquences conservées, doit impérativement être poursuivi pour tenter, en association avec la prévention et les multithérapies, de juguler la pandémie.

## **Forces et faiblesses de la recherche sur les maladies infectieuses**

L'essor de la biologie moléculaire puis des technologies du génie génétique ont permis des progrès considérables en microbiologie fondamentale. La génomique offre des possibilités nouvelles



d'identification de nouveaux gènes. Les conditions de leur expression et leur régulation doivent désormais être étudiées par des études de transcriptomes et de protéomes, en fonction des différents environnements et selon les interactions avec les constituants de l'hôte. Dans ce but, le développement de modèles physiopathologiques animaux et cellulaires est un objectif majeur, qui permettra, en outre, de valider de nouvelles thérapies et de nouveaux vaccins. Les données de la physiopathologie et de la thérapeutique expérimentale doivent être constamment confrontées à celles de la recherche clinique. Cette dernière est peu développée en France et souvent limitée à des expertises de médicaments. Il faut promouvoir et soutenir des rapprochements entre des équipes de recherche clinique et des équipes de recherche en biologie fondamentale. De plus, si des collaborations entre chercheurs biologistes et cliniciens commencent à se développer, elle restent le plus souvent limitées aux hôpitaux et donc aux formes graves des maladies infectieuses. La pathologie communautaire échappe actuellement à ces recherches. Des réseaux de collaboration avec la médecine extra-hospitalière doivent être créés pour mieux comprendre les conditions de survenue et d'évolution des maladies infectieuses ou à point de départ infectieux (allergies, immunopathologies, cancers) dans la population non hospitalisée. Ces approches doivent intégrer tous les facteurs influençant le processus infectieux dans les conditions naturelles réelles. La constitution d'équipes pluridisciplinaires, composées d'épidémiologistes, de démographes, de sociologues, de généticiens, de microbiologistes et d'immunologistes est indispensable pour progresser dans la connaissance et le contrôle des maladies infectieuses en constant changement. La recherche en France, et particulièrement en biologie, prend du retard. Les moyens budgétaires et particulièrement en postes de chercheurs et techniciens nécessitent d'être renforcés d'urgence sous peine d'une grave régression.

*Cette réflexion a bénéficié de nombreuses discussions, notamment à l'occasion d'un colloque sur les perspectives scientifiques, initié à l'Institut Pasteur, avec les collègues suivants: Antoine Andremont, Guy Baranton, Octavian Barzù, Jean-Marc Cavaillon, Patrice Courvalin, Michel Chignard, Gérard Devauchelle, Guillaume Dighiero, Bertrand Gachot, Pierre Lafaye, Jean-Pierre Lafont, Bruno Lina, Gilles Marchal, Geneviève Milon, Michaela Müller-Trutwin, Benoît Robert, François Rodhain, François Rougeon, Jean Roux, Christine Sadorge, Philippe Sansonetti, Muhamed-Kheir Taha, Jacques Thèze, Lhousseine Touqui, et Sylvie van der Werf.*

# Les impacts sur la santé de l'homme au travail les troubles musculo-squelettiques

---

Yves Roquelaure, CHU Angers  
Michel Pousson, INSERM

## Contexte

**Les troubles musculo-squelettiques liés au travail**, communément appelés (TMS), sont des affections des tissus mous péri-articulaires secondaires à leur hypersollicitation d'origine professionnelle. Dans de nombreux pays, les TMS des membres et les rachialgies d'origine mécanique sont regroupés sous le vocable «TMS liés au travail» (work-related musculoskeletal disorders). Bien, qu'en France, les TMS réfèrent principalement aux affections des membres, nous traiterons des deux types de pathologies.

Les principaux TMS des membres sont, actuellement, les tendinites de l'épaule et du coude, le syndrome du canal carpien, l'hygroma du genou et des troubles douloureux non spécifiques des membres, comme le syndrome de tension musculaire du cou et des syndromes myalgiques localisés aux épaules. La fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique ou les troubles somatoformes en rapport avec un état dépressif, dont les relations avec l'hypersollicitation professionnelle ne sont pas prouvées, ne rentrent pas dans le cadre des TMS. Les affections rachidiennes sont principalement les lombalgies dites communes, les lumbagos et les lombo-radicalgies. Les pathologies rachidiennes secondaires à des affections générales (infections, tumeur, etc...) ne rentrent pas dans le cadre des TMS.

La notion de TMS reliés au travail n'est pas nouvelle, puisque décrite par Ramazzini au 18<sup>ème</sup> siècle. Par contre, c'est surtout au cours des 20 dernières années que les études épidémiologiques ont exploré l'association entre l'environnement de travail et les TMS. Ces études ont montré le **caractère multifactoriel de ces pathologies**, avec interaction selon des modalités variées de facteurs de susceptibilité individuelle (âge, obésité, diabète, etc.) et de facteurs biomécaniques, organisationnels et psychosociaux liés au travail. Ces facteurs peuvent être directement liés à la contrainte tissulaire, comme les facteurs biomécaniques (force, répétitivité, durée, position articulaire, vibrations, froid), ou bien des déterminants indirects de la contrainte tissulaire comme les facteurs organisationnels et les facteurs psychosociaux. Des travaux relativement récents montrent les relations entre les TMS, l'organisation du travail et le stress. Néanmoins, quelle que soit leur complexité, tous les modèles physiopathologiques des TMS font intervenir une composante biomécanique.

**Les TMS représentent un problème majeur de santé publique.** Il s'agit du problème de santé au travail le plus répandu en Europe (Source Eurostat). Les TMS représentent de loin la première cause de maladie professionnelle, et les demandes d'indemnisation pour TMS ne cessent d'augmenter d'année en année en France, comme dans la plupart des pays européens. En 2002, plus de 21 000 cas de TMS ont été reconnus chez les salariés du régime général de la Sécurité sociale, soit près des deux tiers des maladies professionnelles indemnisées. Les affections rachidiennes représentent, en France comme dans l'Union européenne, l'une des principales causes d'accidents du travail et la troisième cause de maladie professionnelle. Ces statistiques des maladies professionnelles sous-estiment le nombre réel de maladies, comme le montrent les résultats du réseau expérimental de surveillance épidémiologique des TMS dans les Pays de la Loire mis en place par l'Institut de veille sanitaire. Les TMS représentent également la première cause de journées de travail perdues du fait des arrêts de travail occasionnés. **Il s'agit donc d'un risque professionnel majeur**, dont les conséquences médicales, professionnelles, sociales et économiques sont considérables.

L'amélioration des connaissances sur les TMS et leur prévention est une priorité de santé au travail. Compte tenu du caractère multifactoriel de ces pathologies, des approches multidimensionnelles sont souhaitables, alliant sciences fondamentales, épidémiologie, ergonomie, sociologie et économie.

## Principales questions scientifiques et objets de recherche

**Quels sont les mécanismes physiopathologiques des TMS ?**

*Les mécanismes fondamentaux des TMS* sont mal connus, notamment en ce qui concerne les effets tissulaires des faibles niveaux de charge biomécaniques maintenus longtemps ou les relations entre stress, contraintes biomécaniques et astreintes tissulaires. Les altérations de la mécanosensibilité, et leurs conséquences vasculaires et tissulaires, restent encore peu explorées. Ceci s'explique par l'absence, à l'exception notable de quelques laboratoires scandinaves, de travaux consacrés spécifiquement à la physiopathologie des TMS liés au travail. Les connaissances disponibles manquent de cohérence et de mise en perspective avec les caractéristiques (intensité, durée, variabilité) des contraintes musculo-squelettiques observées en milieu professionnel.

*Des connaissances utiles à la compréhension des TMS* émanent de certains laboratoires INSERM ou CNRS spécialisés dans la nociception, l'inflammation, la microcirculation, la biomécanique des tissus mous et des tissus durs (os et cartilage), les biomatériaux ou le remodelage tissulaire. Bien que plus proches du thème, les recherches sur la commande motrice, le contrôle moteur et les régulations posturales sont principalement fondamentales et n'abordent qu'indirectement la problématique des TMS. Les effets du stress sur l'appareil locomoteur et les plans de coopération musculaires sont peu étudiés sur le plan physiopathologique, alors que les études épidémiologiques, notamment françaises, soulignent la pertinence de cette approche.

### **Mieux définir et estimer le nombre de TMS dans la population active ?**

*Les définitions des TMS* ont été nettement améliorées depuis la publication de plusieurs conférences de consensus. L'histoire naturelle des TMS et le passage à la chronicité des troubles restent mal connus, notamment pour les TMS des membres. Des travaux restent nécessaires pour préciser les définitions des TMS et les liens entre différentes dimensions de la maladie (douleur, atteinte structurale, incapacité, etc...). Les recherches cliniques menées par les chirurgiens de la main ou les rhumatologues français, notamment la section « rachis » de la Société française de rhumatologie, ont affiné les stratégies thérapeutiques des rachialgies et, à un moindre degré, des TMS des membres.

Peu de *données épidémiologiques* de qualité sont disponibles pour estimer la prévalence et l'incidence des TMS en France, comme dans la majorité des pays de l'Union européenne. Des progrès importants ont été apportés, depuis 2002, par le réseau expérimental de surveillance épidémiologique des TMS mis en place par l'Institut de veille sanitaire dans les Pays de la Loire. Ce réseau montre que la prévalence des TMS cliniquement décelables est très élevée dans la population salariée (13 % souffrent d'au moins un TMS des membres supérieurs). Les statistiques de maladie professionnelle n'étant pas exhaustives, de telles données épidémiologiques sont indispensables pour affiner les estimations de la fréquence des principaux TMS en fonction des secteurs d'activité et des professions, ainsi que la fraction de risque attribuable à l'exercice de la profession. Il s'agit d'un préalable indispensable à la compréhension des TMS à l'échelle des populations (générales ou salariées), mais aussi à l'établissement d'un programme de prévention des TMS à l'échelle de la population active, afin non seulement de hiérarchiser les interventions sur les secteurs et professions à risque mais aussi d'évaluer la pertinence des actions de prévention. Plusieurs études épidémiologiques de qualité permettent de préciser la prévalence des TMS dans des populations professionnelles spécifiques (grande distribution, industrie agroalimentaire, industrie de la chaussure, etc.). Des travaux sont nécessaires pour préciser la prévalence des TMS dans la fonction publique et chez les travailleurs non salariés.

L'impact social des TMS est une question importante du fait des difficultés de maintien en emploi des salariés souffrant de TMS et de la source d'inégalités sociales de santé que cela représente.

### **Quelle est l'ampleur de l'exposition aux facteurs de risque dans la population ?**

Peu de travaux sont disponibles pour construire une *cartographie du risque de TMS* en fonction des professions et des tâches et de mettre au point des matrices « emploi – exposition » spécifiques aux TMS. L'exposition au risque de TMS peut être *mesurée à l'échelle populationnelle* ou individuelle. En France, plusieurs grandes études, comme les cohortes Gazel et Estev, les enquêtes sur les Conditions de travail de la DARES, ou plus récemment l'enquête SUMER 2003, montrent la fréquence élevée de l'exposition aux principaux facteurs de risque de TMS dans l'industrie

manufacturière et les services. L'enquête conduite par l'ANACT et l'INSERM U 88 dans les années 90 et, plus récemment, les données du réseau de surveillance épidémiologique des TMS dans les Pays de la Loire confirment ces données et soulignent l'intensification des conditions de travail depuis deux décennies. L'approche quantitative de l'exposition aux facteurs de risque de TMS en population, qu'ils soient d'ordre biomécanique, organisationnel ou psychosocial, permet la mise en relation de l'exposition aux facteurs de risque et la survenue de TMS. Ces enquêtes sont indispensables non seulement pour la compréhension des TMS, pour élaborer des modèles épidémiologiques de risque et les confronter aux données fondamentales, mais aussi pour orienter les actions de prévention des TMS et en permettre l'évaluation. L'approche quantitative de l'exposition au risque de TMS contribue également à l'analyse des trajectoires professionnelles et des phénomènes de sélection au travail, ainsi qu'à l'évaluation de la pénibilité différentielle des emplois et des tâches. L'exposition aux facteurs de risque de TMS comme source majeure de pénibilité du travail est une question d'actualité, alors que s'engagent les négociations entre les partenaires sociaux sur le futur dispositif de préretraite pour les métiers pénibles.

*L'évaluation individuelle des contraintes et astreintes musculo-squelettiques au poste de travail est un complément indispensable de l'approche épidémiologique. Les travaux disponibles montrent l'extrême variabilité interindividuelle et intra-individuelle des expositions. Néanmoins, il s'agit principalement d'études transversales ponctuelles concernant un faible nombre de travailleurs et très peu de secteurs d'activité (agro-alimentaire, assemblage manufacturier). Ces questions doivent également être traitées au niveau de l'organisation du travail afin de décrire les déterminants des contraintes gestuelles et biomécaniques susceptibles d'être modifiés.*

### **Quel est l'impact du vieillissement de la population active et de l'allongement des carrières sur l'incidence des TMS et l'invalidité associée ?**

Les effets de l'avancée en âge sur les TMS sont une question majeure compte tenu, d'une part, du vieillissement actuel et attendu de la population active et, d'autre part, de la sensibilité de l'appareil moteur et locomoteur au vieillissement naturel et prématuré. On dispose de grandes études épidémiologiques (Gazel, Estev, Visat) et des travaux sur les itinéraires professionnels. Pour les spécialistes du vieillissement, le questionnement est non seulement biomédical - en particulier sur les effets de l'âge et des contraintes cumulatives sur les tissus articulaires et périarticulaires et le contrôle sensori-moteur - mais aussi ergonomique et social. La question sous-jacente du traitement ergonomique, économique et social des TMS invalidants après 50 ans va devenir plus aiguë avec l'allongement de la durée du travail et le vieillissement de la population. Ce phénomène est sous-estimé actuellement du fait des phénomènes d'exclusion précoce du monde du travail qui se traduisent par des départs précoces à la retraite en France par comparaison aux autres pays de l'Union européenne.

### **Quel est le coût réel des TMS ?**

Des travaux récents <sup>1</sup> ont souligné le *coût global élevé des TMS* pour la collectivité nationale, environ 1 à 2 % du PNB, mais aussi le manque de données précises au niveau de l'entreprise. A l'échelle collective, le coût social et économique des affections liées au travail, que ce soit à court terme pour les TMS membre supérieur ou sur une échelle de temps plus large pour les lombalgies, interroge le système de réparation des maladies professionnelles et d'indemnisation de l'invalidité.

A l'échelle individuelle, il s'agit d'un enjeu important, car les TMS sont souvent des affections invalidantes qui retentissent sur la capacité de travail et l'emploi. Différents travaux récents, notamment le module complémentaire à l'enquête emploi de mars 2002 portant sur "les personnes handicapées" et l'enquête HID (Handicap-Incapacité-Dépendance) montrent le poids très important des TMS et des lombalgies sur les limitations des capacités de travail et l'invalidité.

Au niveau de l'entreprise, il importe de savoir comment sont estimés les coûts économiques et sociaux. En particulier, la compréhension de la gestion et de l'intégration ou non de ces coûts dans les modèles économiques des entreprises doit être accrue pour sensibiliser les gestionnaires à la problématique des TMS, à leur dimension organisationnelle et faire levier sur l'entreprise. Il s'agit d'une question majeure sur laquelle butent la plupart des interventions ergonomiques, car la prévention durable des TMS ne peut reposer que sur un engagement massif et soutenu des entreprises.

---

<sup>1</sup> *Les Désordres du travail* (Askenazy, 2004) et publications de la Fondation de Dublin

## Quelles stratégies de prévention durable en entreprise faut-il proposer ?

L'ergonomie de conception reste souvent confinée à des secteurs industriels de haute technologie et aux grandes entreprises (Airbus industries, EDF-GDF, SNCF, etc.). De nombreux travaux sont également animés par des laboratoires universitaires (Bordeaux 2, Belfort-Montbéliard, Paris VIII, Compiègne, CNAM). Peu de travaux concernent les TMS proprement dits, mis à part quelques exemples récents dans l'industrie (Bordeaux 2) et les recherches sur l'ergonomie des outils menés par l'INRS (programme CEROM) et quelques industriels.

L'élaboration de stratégies de prévention durable des TMS est une question cruciale pour les entreprises et leurs salariés. Les synthèses récemment publiées par l'Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail (ANACT) montrent qu'il existe des réussites à court et moyen terme. La prévention se heurte au caractère plus ou moins provisoire des effets en entreprise, en raison du caractère multidimensionnel des TMS et de l'évolutivité des contextes socio-techniques. Les carences de la recherche sont criantes sur cette thématique, même si des progrès ont été récemment réalisés dans la prévention des lombalgies chroniques. Le déficit de travaux sur l'évaluation des interventions accroît le déficit de connaissance.

## Aperçu de la dynamique scientifique à l'étranger

Les pays les plus actifs actuellement pour la recherche sur les TMS sont, d'une part, les pays d'Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada) et, d'autre part les pays scandinaves, notamment les instituts suédois, finlandais et danois de santé au travail. Aux Etats-Unis, les principaux laboratoires de référence sont universitaires (University of Michigan, U. of Ohio, U. of Massachusetts in Lowell, U. of California in San Francisco). Au Canada, plusieurs équipes québécoises, notamment le groupe Cinbiose (N Vézina, K Messing), les équipes de D Berthelette, S Stock et de P Loisel, ainsi que l'Université de Waterloo (R Wells) en Ontario, réalisent des recherches multidisciplinaires de premier plan sur les TMS. Au sein de l'Union européenne, les recherches sur les TMS sont très actives aux Pays-bas (université d'Amsterdam et TNO institute), mais aussi en Grande-Bretagne (MRC et Robens Institute de l'Université de Surrey (Peter Buckle)), en Italie (Université de Milan), en Belgique (Université catholique de Louvain, université de Liège) et en Allemagne (BIA, Université de Dortmund). Il existe également une activité de recherche significative au Japon et en Australie.

L'International commission of occupational health (ICOH) possède un comité scientifique dédié aux TMS « musculoskeletal disorders ». Ce comité regroupe la plupart des chercheurs actifs et organise le congrès international de référence sur les TMS (« PREMUS »)<sup>2</sup>. L'International ergonomic association (IEA) qui fédère les sociétés savantes d'ergonomie possède également un groupe d'étude des TMS. Il n'existe pas de revue spécifiquement dédiée aux TMS. Néanmoins, plusieurs revues scientifiques offrent une large place aux TMS. Il s'agit notamment des revues suivantes :

1. *Revues d'ergonomie, biomécanique ou de physiologie publiant régulièrement des articles relatifs aux TMS* : Ergonomics, Applied ergonomics, International journal of industrial ergonomics et, à un moindre degré, Journal of occupational safety and ergonomics, human factor, work and stress.

2. *Revues de médecine et santé au travail publiant régulièrement des articles relatifs aux TMS* : Occupational and environmental medicine, Scandinavian journal of work, environment and health, American journal of industrial medicine, Journal of occupational and environmental medicine, International archives of occupational and environmental health.

3. *Autres revues médicales ou scientifiques publiant régulièrement ou épisodiquement des articles relatifs aux TMS* : Perspectives interdisciplinaires sur le Travail et la Santé (PISTE), Spine, Archives of rehabilitation medicine, Clinical biomechanics, Pain, European journal of pain.

Les sites Web des grandes agences en charge de la santé au travail et de la prévention des risques professionnels (INRS, agence de Bilbao, Fondation de Dublin, NIOSH, IRSST, etc.) mettent en ligne un grand nombre de rapports scientifiques de qualité sur les TMS.

## Aperçu du potentiel de recherche en France

---

<sup>2</sup> Fifth International Scientific Conference on Prevention of Work-related Musculoskeletal Disorders (PREMUS 2004), Zurich, July 11-15

La recherche française sur les TMS n'est pas à la hauteur des enjeux de santé et des enjeux socio-économiques posés par les TMS. L'essentiel des chercheurs, cliniciens et préventeurs directement impliqués depuis de nombreuses années dans la thématique « TMS » sont regroupés dans un groupe informel, le réseau francophone de recherche sur les TMS, issu d'un réseau INSERM associant les unités 88 et 149 de l'INSERM et le CHU d'Angers. La recherche française sur les TMS est très dispersée bien qu'il soit possible de distinguer deux groupes principaux : un groupe épidémiologique autour de l'unité 687 (ex U88) de l'INSERM qui associe des chercheurs de l'unité INSERM 169, du CHU d'Angers, de l'InVS et de l'INRS et un groupe bipolaire ergonomique et physiologique comprenant d'une part le laboratoire d'ergonomie des systèmes complexes de Bordeaux, et d'autre part le département Homme au travail de l'INRS. Le laboratoire de biomécanique et d'ergonomie de l'INRS est le seul à posséder une expertise de l'évaluation biomécanique et ergonomique des contraintes musculo-squelettiques des situations réelles ou simulées de travail, même si des travaux ponctuels ont été réalisés par des laboratoires universitaires.<sup>3</sup>

Au total, le nombre de chercheurs et enseignants chercheurs directement impliqués dans la recherche sur les TMS s'élève à moins de 30 et sans doute moins de 15, si l'on excepte les acteurs de la prévention en Santé au travail. Cependant, il existe un potentiel non négligeable de recherche, bien que dispersé, dans la communauté scientifique française, tant au sein des EPST (CNRS, INSERM), que des Universités, des CHU et des Grands établissements (CNAM, INSEE, INRETS) ou fondations privées (INRS, EPHE). Plusieurs équipes de recherche peuvent être identifiées comme contributives à la recherche sur les TMS, même si les thématiques des laboratoires ne concernent pas directement ou explicitement les TMS en milieu de travail. Plusieurs thématiques peuvent être identifiées :

- *compréhension des mécanismes des TMS*: équipes impliquées dans la recherche sur les biomatériaux, la biologie des tissus de soutien, la microcirculation, l'inflammation, la nociception (notamment les mécanismes de la douleur chronique), la biomécanique, la bioénergétique et la physiologie du mouvement, le vieillissement, la psychopathologie, le handicap ;
- *évaluation en population des TMS et stratégie de prévention*: équipes d'épidémiologie des risques professionnels, de démographie du vieillissement au travail, d'ergonomie, de sociologie, d'anthropologie médicale, de psychopathologie, d'économie et de gestion.

*Les carences de la recherche sur les TMS sont évidentes*, par le manque d'équipes spécialisées sur cette thématique, leur dispersion et leur manque de moyens. La recherche sur la compréhension des mécanismes des TMS est pratiquement inexistante en France, quel que soit le niveau d'analyse : biomédical, social, populationnel. La physiologie du travail a perdu ses principaux laboratoires au cours des dix dernières années. Elle doit être renouvelée sur le plan méthodologique et soutenue sous peine de disparition définitive des compétences et d'extinction dans les 15 ans à venir de tous travaux français dans ce champ. Bien qu'elles atteignent les standards internationaux, les recherches épidémiologiques sur les TMS restent fragiles, du fait de leur concentration sur un faible nombre de chercheurs et du manque de pérennité de certaines équipes de recherche. La recherche sur la prévention proprement dite des TMS, l'intervention en entreprise et leur évaluation, est un champ pratiquement délaissé par la recherche scientifique française, malgré la qualité de l'ergonomie francophone dans ce domaine. L'absence d'évaluation fine des travaux ne permet pas de dégager de stratégies efficaces de prévention des TMS. Des programmes de recherche tels que celui associant des chercheurs en ergonomie et en sociologie (Bordeaux 2, Grenoble, Angers) et des préventeurs de l'ANACT et du réseau des ARACT, très récemment initié par le Ministère du travail, restent exceptionnels. Il n'y aura pas de transfert possible des connaissances fondamentales et épidémiologiques sur les TMS sans élaboration et évaluation de stratégies de réduction du risque de TMS en entreprise. Il s'agit d'une carence déterminante en terme de santé publique, car la prévention des TMS ne peut reposer sur le seul monde scientifique et de la prévention. Elle ne sera effective que lorsque le transfert des connaissances du monde de la recherche vers les entreprises sera réalisé.

## **Perspectives scientifiques et priorités envisageables**

Plusieurs phénomènes économiques et socio-démographiques laissent présager que l'épidémie de TMS va continuer à se développer dans les années à venir. L'intensification des conditions de travail se poursuivra probablement en raison de l'accroissement nécessaire des performances économiques

<sup>3</sup> Notamment Amiens (JP Libert), Angers (Y Roquelaure), Dijon (Pozzo, Mousson), Paris XI (J Richardson), UMR CNRS 8530 de Valenciennes (FX Lepoutre).

des entreprises françaises pour répondre à un contexte économique international de plus en plus compétitif, non seulement pour l'industrie manufacturière très génératrice de TMS, mais aussi les services. L'avancée en âge de la population active conjuguera ses effets pour augmenter les risques de TMS, non seulement en raison des phénomènes de dégénérescence tissulaire liés au vieillissement, mais aussi de la rémanence des contraintes biomécaniques accumulées au fil des ans. L'incidence de ces deux phénomènes sur les TMS sera accrue par la nécessité d'accroître le taux d'activité des « seniors », qui est actuellement particulièrement bas en France. Ceci explique que la prévention des TMS devient une priorité non seulement de santé publique mais aussi économique et sociale.

La prévention des TMS bute actuellement sur plusieurs manques de connaissance qu'il convient de pallier pour gagner en efficacité. **Trois axes prioritaires de recherche peuvent être dégagés :**

- *Comblant le déficit de compréhension des mécanismes des TMS.*
- *Améliorer la quantification des TMS en population et dans les entreprises*
- *Développer et élaborer des stratégies de prévention durable des TMS*

### **Comblant le déficit de compréhension des mécanismes des TMS**

L'amélioration des connaissances sur les *mécanismes d'apparition et de chronicisation des TMS* est un préalable indispensable à l'élaboration de mesures préventives. Les études cliniques doivent être couplées à des études expérimentales pour favoriser les convergences possibles entre la *problématique des TMS et les thématiques plus fondamentales*. Cela concerne, en particulier, les équipes de recherche spécialisées dans les domaines de la biomécanique et du remodelage des tissus biologiques et des biomatériaux, des mécanismes centraux et périphériques de la nociception, des mécanismes de l'inflammation, de la mécanosensibilité et de la microcirculation.

Il est nécessaire de développer des *études expérimentales sur les mécanismes intimes des TMS*. L'étude des relations entre les voies de la sensibilité, en particulier la mécanosensibilité protectrice des tissus, la perfusion tissulaire semble être une voie prometteuse. Dans ce cadre, les effets microcirculatoires des facteurs de susceptibilité tissulaire (vieillesse, stress, diabète, etc...) et de différentes sollicitations biomécaniques pourraient être étudiés. L'analyse des effets des contraintes prolongées sur les tissus mous et squelettiques (effets des micromouvements répétitifs, altération chronique des matrices tissulaires par les microcracks) devrait être approfondie. Les relations contraintes - astreintes tissulaires (tendons, nerfs, vaisseaux) devraient être mieux explorées en recourant à des paradigmes expérimentaux compatibles avec les niveaux de sollicitations rencontrées en milieu de travail. Les mécanismes de la douleur chronique, rachidienne ou périarticulaire, devraient faire l'objet d'une attention particulière.

Les recherches sur la *physiologie du mouvement et la biomécanique des activités professionnelles* doivent être encouragées. Des analyses en trois dimensions permettant d'évaluer le moment exercé au niveau de chaque articulation au cours d'un geste pluriarticulé pourraient être mises en œuvre dans le cadre des TMS, en soulignant les difficultés posées par l'étude des mouvements de la main. Par ailleurs, il est possible d'analyser l'adaptation de la fonction motrice à la demande fonctionnelle en interrogeant les contributions périphériques et centrales à la production du moment musculaire, décrite à partir des relations classiques de la mécanique musculaire. Dans ce contexte, une démarche qui consiste en l'analyse conjointe des réponses mécaniques associées aux réponses électrophysiologiques, H et M, consécutives à une stimulation percutanée du nerf moteur peut apparaître pertinente pour mieux comprendre l'effet délétère des TMS. Ainsi il est possible d'apprécier l'excitabilité motoneuronale et de distinguer la part qui revient aux structures nerveuses centrales et celle imputée aux structures périphériques dans ce type de déconditionnement. Les lois caractéristiques de la mécanique musculaire sont connues depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle et peuvent être approchées d'une manière satisfaisante dans les conditions in situ. Elles permettent d'analyser le comportement mécanique de la composante contractile musculaire en terme de relations : force/longueur musculaire ou dans les conditions anisométriques : force/vitesse de raccourcissement. Ainsi, les effets du renforcement musculaire ou du vieillissement (Projet européen, Framework Program V, QLRT-2001-00323) sont précisément évalués. A notre connaissance aucune étude n'utilise ce référentiel pour caractériser la réponse motrice lors de TMS. Une attention toute particulière devrait être portée sur le comportement élastique du muscle à la fois dans les conditions passives et actives de mobilisation. Des techniques non invasives, nécessitant des ergomètres adaptés ou en utilisant l'imagerie ultrasonore permettent d'évaluer directement le comportement mécanique du tendon. Ainsi l'augmentation de la raideur ou de la compliance tendineuse associée aux TMS permettrait de mieux préciser l'apparition des tendinites et de disposer d'indicateurs

précoces de TMS. Enfin à un niveau d'intégration plus élevée, il est possible, en s'inspirant de la démarche des neurosciences, d'analyser au cours d'une tâche motrice le conflit action-cognition et sa répercussion sur le contrôle moteur et d'établir un lien possible avec les TMS. L'impact de facteurs perturbants comme la fatigue, les répétitions de geste, l'âge des sujets ou la douleur sont, dans ce contexte, autant de pistes à explorer.

Des questionnements relatifs à l'anthropologie médicale et à la psychologie médicale seraient souhaitables, en complément des études fondamentales sur les mécanismes centraux et périphériques de la douleur chronique, pour comprendre d'une part les phénomènes de chronicisation des TMS et de déconditionnement moteur et psychosocial et d'autre part la répercussion des TMS sur la qualité de vie.

### **Améliorer la quantification des TMS en population et dans les entreprises**

Il importe de pérenniser et de développer *les systèmes d'informations épidémiologiques sur les TMS et leurs facteurs de risque*, afin d'être en mesure de fournir des instruments de pilotage d'une politique de prévention des TMS. Cela passe par le développement des réseaux de surveillance épidémiologique des TMS et de leurs facteurs de risque en fonction des secteurs d'activité et des professions.

Les stratégies diagnostiques des TMS en milieu de travail restent une question importante tant pour la surveillance épidémiologique que la prévention. Il importe de définir des critères médicaux d'intensité et de sévérité des TMS, des échelles de répercussion sociale et de qualité de vie.

La mise au point des matrices « emplois – expositions » spécifiques pour les TMS des membres et des rachialgies est une autre priorité afin de standardiser l'évaluation des risques en entreprise et de hiérarchiser les actions de prévention. L'approche est complexe dans le cadre des TMS du fait de leur caractère multidimensionnel. Le risque n'appartient pas nécessairement à la profession en tant que telle, dans le sens où ce sont certains types de conditions de travail qui entraînent le risque de TMS et que ces conditions peuvent se retrouver dans différentes professions. Par exemple, ce n'est pas le métier de boucher qui pose problème, c'est le fait de travailler la viande sur une chaîne en mouvement dans les abattoirs. Par contre, un travail de secrétariat peut devenir à risque de TMS si les marges de manoeuvre sont faibles. Autrement dit, la cartographie du risque de TMS en fonction des emplois nécessite de dépasser le niveau de la profession et des postes de travail pour prendre en compte les conditions de travail.

La réalisation d'enquêtes longitudinales sur les TMS est indispensable pour étudier les effets de l'âge sur les TMS, les effets cumulatifs des expositions professionnelles sur les TMS et les inégalités sociales de santé qui en résultent. En particulier, les répercussions des TMS sur l'emploi et les revenus devraient être mieux documentées. L'approche longitudinale permet de mieux appréhender l'influence des facteurs psychosociaux sur les TMS et de clarifier leur rôle pronostique et/ou étiologique en milieu de travail.

*La quantification des contraintes en entreprise* nécessite d'améliorer les questionnaires épidémiologiques pour documenter les conditions de travail et les stratégies d'évaluation des risques. Cela nécessite également d'associer les méthodes biomécaniques à l'approche systémique de l'ergonomie. Pour cela, il faut développer les recherches sur la physiologie du mouvement et la biomécanique des activités professionnelles et renouveler les méthodes biomécaniques classiques de la physiologie du travail. En particulier, il importe de développer des stratégies longitudinales d'évaluation des contraintes afin de prendre en compte les connaissances issues des études ergonomiques, notamment les phénomènes d'apprentissage du geste professionnel et les stratégies d'allègement des contraintes mises en œuvre par les opérateurs. Des critères autres que la force musculaire et la position angulaire des articulations doivent être recherchés. Bien qu'il n'existe probablement pas de d'effet "seuil de risque de TMS "ni de relation "dose - effet" simple dans le cas des TMS, il est nécessaire de développer des modèles de risque de TMS en fonction des niveaux de sollicitations (biomécaniques et organisationnelles) afin de guider la prévention. De même, une réflexion sur des critères de référence à l'usage des concepteurs/utilisateurs des situations de travail et d'outils à main (par ex. valeur limites d'usage des outils d'un point de vue biomécanique) devrait être engagée.

### **Développer et élaborer des stratégies de prévention durable des TMS**

*L'élaboration de stratégies d'intervention en entreprise* est un enjeu majeur pour la prévention précoce des TMS, puisque le transfert des connaissances scientifiques vers les entreprises est une étape



cruciale de la prévention des TMS mal maîtrisée actuellement. Les interventions se heurtent au caractère multifactoriel des TMS et à l'évolutivité rapide des situations de travail et du management introduite par le nouveau productivisme. Cela nécessite une recherche méthodologique adaptée aux contextes évolutifs des entreprises. Pour cela, il convient de ne pas négliger le gisement important de connaissance du côté des praticiens de l'intervention pour développer les recherches – actions sur les interventions de prévention des TMS. Pour être efficace, les stratégies de prévention doivent dépasser l'approche individuelle selon une logique biomédicale classique pour s'intéresser à la globalité de l'environnement de travail, notamment l'organisation du travail.

*Les recherches méthodologiques d'évaluation* doivent aller de pair, du fait des interrelations nécessaires entre interventions et évaluations afin de proposer des modèles validés d'intervention dans l'industrie et les services. Sur le plan méthodologique, l'évaluation des interventions est complexe du fait de l'intervention dans le champ social de l'entreprise et du caractère en partie non maîtrisé de l'intervention ergonomique. Le caractère co-construit par l'entreprise et les ergonomes de l'intervention l'apparente à un processus d'innovation technologique et nécessite des méthodes d'évaluation adaptées. Néanmoins, s'agissant d'interventions dans le champ médical, la méthodologie de l'évaluation doit également être compatible avec celle de la médecine basée sur des preuves et des évaluations des interventions en santé publique. Ceci pose la question des méthodes les plus pertinentes de randomisation des groupes bénéficiant ou non de l'intervention.

Enfin, il est nécessaire de développer les *études de transfert de compétences et de partage des expériences avec les entreprises*, afin de démultiplier les effets préventifs. Cela pose la question du management de la santé au travail et de l'implication des entreprises dans la démarche de prévention des TMS.

*Les recherches multidisciplinaires sur les stratégies thérapeutiques et réadaptatives des TMS* des membres et du rachis représentent un axe complémentaire de prévention des TMS à développer. La dimension psychosociale de la réadaptation et la fonction de prévention précoce des techniques de reconditionnement moteur devraient être mieux évaluées en milieu de travail. Ainsi, la pratique d'étirements musculaire passifs, qui stimulent la production de cellules satellites et la production de collagène par les fibroblastes, est à explorer. La place de la sollicitation musculaire excentrique sous maximale, qui est parfois utilisée dans le traitement des tendinites, pourrait, elle aussi, être évaluée dans le cadre de la prévention des TMS. Les stratégies de mise en œuvre de ces différents traitements, mobilisations passives et sollicitations excentriques, ainsi que la mise au point de dispositifs adaptés sont autant d'objets d'études. Quoique encore rares en France, il existe des interventions multidimensionnelles (cliniques, psychologiques, ergonomiques) sur les TMS (rachialgie) avec randomisation de groupes bénéficiant ou non de l'intervention. Ces approches doivent être encouragées, en particulier celles concernant les stratégies précoces de maintien ou de retour en emploi, tant en institution qu'en entreprise.

Il est important d'améliorer la multidisciplinarité des approches actuelles, notamment par l'intégration des dimensions psychologique et ergonomique dans les stratégies réadaptatives. L'apport du retour précoce au travail et de l'aménagement temporaire des conditions de travail (selon le modèle de l'assignation temporaire québécoise) pour réduire l'incapacité devrait être évalué dans le contexte français pour les rachialgies, mais aussi les TMS des membres supérieurs. Ces approches pourraient s'inspirer du modèle québécois "Prévicap" (Loisel et coll.) qui a fait la preuve de son efficacité. Ce modèle d'intervention interdisciplinaire associe réadaptation physique en institution et en entreprise, accompagnement psychologique et retour précoce en entreprise associé à une intervention ergonomique sur les situations de travail.

## **Perspectives de collaboration entre disciplines**

Les TMS sont à la fois une pathologie du mouvement, qui relève de la logique biomédicale, une pathologie du geste, c'est-à-dire du sens du travail pour l'individu, qui relève de l'anthropologie, de la psychologie, de l'ergonomie et une pathologie de l'organisation du travail qui relève de l'ergonomie, de la sociologie et de l'économie et des sciences de la gestion. D'autres disciplines sont interpellées par les TMS. La connaissance des TMS dans la population active relève de l'épidémiologie, la prise en charge relève des disciplines cliniques, sans oublier les aspects médico-administratifs pour lesquels la dimension sociale et économique intervient. C'est pourquoi, les TMS nécessitent, par leur caractère multifactoriel, une approche multidimensionnelle et interdisciplinaire des trois axes prioritaires de recherche proposés.

*L'amélioration de la compréhension des mécanismes des TMS* nécessite le couplage des connaissances fondamentales sur l'inflammation, la microcirculation et la nociception avec la biomécanique tissulaire, la biochimie structurale tissulaire et la physiologie du mouvement. Ces questions intéressent également les spécialistes du vieillissement et du handicap. La coopération avec les équipes spécialisées sur l'évaluation des contraintes en situation réelle de travail, ergonomes ou physiologistes, est également nécessaire afin de rapprocher les disciplines et d'intégrer la dimension de l'activité de travail et des contraintes qui en découlent dans les paradigmes expérimentaux.

*L'amélioration de la quantification des TMS et des contraintes* dans la population générale et chez les actifs nécessite la constitution de réseaux épidémiologiques associant cliniciens, médecins du travail, spécialistes de la veille sanitaire et de l'épidémiologie. L'élargissement à des disciplines comme l'ergonomie, la sociologie et l'économie pourrait enrichir les stratégies d'évaluation des expositions en élargissant les questionnements vers les déterminants socio-techniques et économiques du risque de TMS, c'est-à-dire vers l'intervention en entreprise et la prévention. L'étude du rôle des TMS dans les trajectoires de vie et des relations entre vieillissement et TMS est une thématique transversale par définition interdisciplinaire. C'est à la fois une question pour épidémiologistes, ergonomes et spécialistes du vieillissement (cliniciens, biomécaniciens, pathologistes et physiologistes), mais aussi du handicap. Cela concerne également les recherches en gestion des entreprises comme les politiques de prévention de l'exclusion et l'épidémiologie sociale (maintien au travail, alternatives au travail, emploi des personnes handicapées, etc.).

*Concernant l'intervention clinique sur les TMS*, les approches doivent être décloisonnées et interdisciplinaires afin d'associer dans un travail en réseau les compétences des rhumatologues, rééducateurs et chirurgiens avec celles des médecins du travail, des ergonomes mais aussi des psychiatres, psychologues. Ces coopérations entre disciplines et manières de travailler ensemble sont en soi une thématique de recherche. L'élaboration et l'évaluation des stratégies de retour ou de maintien en emploi relèvent de la même logique, comme le montrent les exemples québécois concernant les lombalgies. Les coopérations établies entre les chercheurs du groupe "Cinbiose" de l'UQUAM à Montréal et les praticiens du groupe "Prévicap" fournissent un bon exemple de travail en réseau sur les TMS.

*Le développement et l'élaboration de stratégies de prévention durable des TMS* concerne le champ de l'intervention en entreprise et interpelle plusieurs disciplines : d'une part celles traditionnellement convoquées comme la médecine du travail, l'ergonomie, l'hygiène et la sécurité et l'ingénierie et, d'autre part la sociologie de l'innovation, l'anthropologie mais aussi les sciences de la gestion et du management et les sciences de l'éducation (formation en entreprise) et l'épidémiologie pour évaluer les interventions de prévention. La difficulté de telles approches interdisciplinaires ne tient pas à l'accumulation de connaissances sur l'intervention, mais à l'agrégation des connaissances afin de construire des modèles d'intervention transférables à – et appropriables par les entreprises.

### **Chercheurs et enseignants chercheurs consultés**

- **Epidémiologistes** : Annette Leclerc et Marcel Goldberg (INSERM U687, HNSM, 94415 Saint-Maurice), Ellen Imbernon (InVS-DTS, 94415 Saint-Maurice), Brad Evanoff (University of Missouri, Saint-Louis, USA, secrétaire du groupe Musculoskeletal disorders de l'ICOH, actuellement INSERM U687, Saint-Maurice), Monique Frings-Dresen (Coronel Institute, University of Amsterdam, The Netherlands) ;

- **Physiologistes et histologistes**: Jacques Malchaire (HYTR, Ecole de Santé Publique, Université Catholique de Louvain, B 1200 Bruxelles), Jean-Louis Saumet (CNRS UMR 6188, faculté de médecine, 49045 Angers), Daniel Chappard (INSERM-EMI 335, faculté de médecine, 49045 Angers) ;

- **Médecins du travail** : Jean-François Caillard (Consultation de pathologie professionnelle, CHU, 76031 Rouen), Paul Frimat (Consultation de pathologie professionnelle, CHRU, 59037 Lille - GIP CERESTE) ;

- **Cliniciens** : Maurice Audran et Erick Legrand (rhumatologie, CHU, 49933 Angers), Guy Raimbeau (Centre de la Main, rue Auguste Gautier, 49000 Angers), Bernard Fouquet (Médecine physique et réadaptation, CHU, 37000 Tours) ;

- **Ergonomes** : François Daniellou (LESC, Université Bordeaux 2, 33076 Bordeaux), Peter Buckle (University of Surrey, UK), Nicole Vézina (Cinbiose, UQAM, Montréal) ;

- **Economiste** : Philippe Askenazy (CNRS, UMR 8545, ENS, 75014 Paris).