

Le présent rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail ou l'Organisation mondiale de la Santé.

Critères d'hygiène de l'environnement 27

ELÉMENTS D'ÉCO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Publié sous la triple égide
du Programme des Nations Unies pour l'Environnement,
de l'Organisation internationale du Travail et de
l'Organisation mondiale de la Santé.



Organisation mondiale de la Santé
Genève, 1986

Le *Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS)* est un organisme qui relève à la fois du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé. Son principal objectif est d'effectuer et de diffuser des évaluations relatives aux effets des produits chimiques sur la santé de l'homme et sur la qualité de l'environnement. Comme activités annexes, il faut citer la mise au point de méthodes épidémiologiques, de méthodes expérimentales de laboratoire et de méthodes d'évaluation des risques dont l'utilisation permettrait d'obtenir des résultats comparables au plan international, ainsi que le développement des personnels en matière de toxicologie. Par ailleurs, l'IPCS travaille à l'élaboration de méthodes pratiques permettant de faire face aux accidents associés aux produits chimiques, assure la coordination des essais de laboratoire et des études épidémiologiques et s'emploie à promouvoir les recherches sur les mécanismes de l'action biologique des produits chimiques.

ISBN 92 4 254087 0

© Organisation mondiale de la Santé, 1986

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection de Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

ISSN 0250-846 X

IMPRIMÉ EN FINLANDE

83/5984 — VAMMALA 2000

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
PREFACE.	13
1. INTRODUCTION.	27
1.1 Relations avec les études toxicologiques	27
1.2 Plans d'étude.	28
1.3 Agents environnementaux et évaluation de l'exposition	30
1.4 Effets sur la santé.	33
1.5 Organisation et conduite des études.	35
1.6 Analyse et interprétation des résultats.	37
1.7 Applications des données épidémiologiques.	39
BIBLIOGRAPHIE	41
2. PLANS D'ETUDE	43
2.1 Introduction	43
2.2 Inventaire préliminaire des connaissances acquises	44
2.3 Etudes descriptives et utilisations des états existants.	45
2.3.1 Statistiques de mortalité	46
2.3.2 Statistiques de morbidité	47
2.3.3 Populations exposées.	48
2.3.4 Différences géographiques en matière de morbidité et de mortalité.	49
2.3.5 Tendances chronologiques.	51
2.3.6 Associations avec des indices environnementaux.	52
2.3.7 Registres de cas.	53
2.3.8 Enquêtes générales.	53
2.4 Formulation d'hypothèses	54
2.5 Etudes transversales	55
2.6 Etudes prospectives et études de suivi	61
2.7 Etudes rétrospectives de cohorte	66
2.8 Etudes chronologiques.	68
2.9 Etudes cas-témoins	70
2.10 Etudes d'exposition contrôlée.	73
2.11 Surveillance	75
BIBLIOGRAPHIE	76

	<u>Page</u>
3. EVALUATION DE L'EXPOSITION.	83
3.1 Introduction	83
3.2 Exposition et dose	84
3.2.1 Agents à action générale.	86
3.2.2 Exposition locale	89
3.2.3 Facteurs physiques.	89
3.3 Exposition combinée, interactions physiques et chimiques	89
3.3.1 Même agent, sources diverses.	90
3.3.2 Agents divers, même source.	90
3.3.3 Agents divers, sources diverses	91
3.3.4 Impuretés	92
3.3.5 Interactions.	92
3.4 Evaluation qualitative de l'exposition	95
3.5 Evaluation environnementale de l'exposition.	95
3.5.1 Qualité des données	96
3.5.2 Stratégie de la surveillance des polluants atmosphériques.	98
3.5.2.1 Nature des échantillons, durée et fréquence de l'échantil- lonnage.	99
3.5.2.2 Représentativité	102
3.5.3 Surveillance des polluants contenus dans les aliments et dans l'eau	102
3.5.3.1 Evolution globale de l'apport alimentaire d'éléments toxiques.	104
3.5.3.2 Evaluation indirecte de l'apport	106
3.5.3.3 Evaluation directe de l'apport	108
3.5.4 Surveillance des facteurs physiques	109
3.5.4.1 Bruit.	109
3.5.4.2 Vibrations	111
3.5.4.3 Rayonnements ionisants	113
3.5.4.4 Rayonnements non ionisants	115
3.6 Echantillonnage individuel	117
3.7 Evaluation biologique de l'exposition.	118
3.7.1 Avantages, inconvénients, limites	120
3.7.2 Collecte de données à titre d'éléments de référence pour l'avenir	122
3.7.3 Echantillons indicateurs pour divers polluants	122
3.7.4 Exemple de comparaisons entre l'éva- luation environnementale et l'évaluation biologique de l'exposition : cas du plomb minéral	124

	<u>Page</u>
3.7.4.1 Concentration du plomb dans le sang (plombémie, Pb-S)	127
3.7.4.2 Concentration du plomb dans les urines (Pb-U)	128
3.7.4.3 Concentration du plomb dans les matières fécales (Pb-F)	128
3.7.4.4 Concentration du plomb dans les dents temporaires (Pb-D)	128
3.8 Evaluation de l'environnement subjectif	129
3.8.1 Evaluation des odeurs	130
3.8.2 Evaluation des saveurs	131
3.8.3 Exemple d'une évaluation organoleptique de l'eau de boisson	131
3.9 Variations de l'exposition d'un sujet ou d'un groupe à l'autre : population exposée	132
3.10 Exposition extérieure/intérieure	133
3.11 Exposition pondérée par rapport au temps	135
BIBLIOGRAPHIE	138
4. EFFETS SUR LA SANTE : MESURE ET INTERPRETATION	147
4.1 Introduction	147
4.1.1 Observations générales sur les effets	148
4.1.2 Généralités sur la mesure des effets	150
4.1.2.1 Variations des mesures d'un même instrument ou de plusieurs instruments	152
4.1.2.2 Différences inter et intralaboratoires	153
4.1.2.3 Variations inter et intra-observateurs	153
4.2 Statistiques de mortalité et de morbidité	154
4.2.1 Statistiques de mortalité	154
4.2.2 Statistiques habituelles de morbidité	155
4.3 Cancer	159
4.3.1 Cancer et facteurs environnementaux	159
4.3.2 Mesure du cancer	160
4.3.2.1 Incidence et taux de mortalité	160
4.3.2.2 Variations de l'incidence avec l'âge	161
4.3.2.3 Différences géographiques	161
4.3.2.4 Cancer et mode de vie	163
4.3.2.5 Cancer chez les migrants	163
4.3.2.6 Evolution avec le temps	164
4.3.2.7 Etudes de corrélation	164
4.3.2.8 Données hospitalières	165

	<u>Page</u>
4.3.2.9 Cancer et profession	165
4.3.2.10 Rapports de cas	166
4.3.2.11 Applications épidémiologiques des observations anatomo- pathologiques	166
4.4 Effets respiratoires et cardio-vasculaires . . .	167
4.4.1 Questionnaires symptomatologiques	168
4.4.2 Epreuves fonctionnelles	172
4.4.3 Normalisation des méthodes	174
4.4.4 Mesures radiographiques	177
4.4.5 Mesures d'hypersensibilité	178
4.4.6 Exemple : effets du manganèse sur les appareils respiratoire et cardio- vasculaire	178
4.5 Effets sur le système nerveux et les organes sensoriels	180
4.5.1 Système nerveux central et système nerveux périphérique	180
4.5.2 Oreille : influence du bruit	182
4.5.3 Oeil et vision	183
4.6 Effets comportementaux	185
4.6.1 Effets de l'exposition environnementale .	185
4.6.2 Indicateurs et mesures des effets	187
4.6.3 Interprétation des données	189
4.7 Effets hématopoïétiques	190
4.7.1 Agents environnementaux exerçant des effets toxiques directs sur le système hématologique	190
4.7.2 Agents environnementaux exerçant des effets toxiques indirects sur le système hématologique	191
4.7.3 Mesures et interprétation	191
4.7.4 Exemple : effets de faibles concentrations de plomb sur la santé des travailleurs . .	193
4.8 Effets sur l'appareil musculo-squelettique et sur la croissance	193
4.8.1 Effets de l'exposition environnementale .	193
4.8.2 Identification des effets	194
4.8.3 Exposition intrinsèque	196
4.8.4 Influences extérieures	196
4.8.5 Stades de développement	196
4.8.6 Exemple : la fluorose endémique	197
4.9 Effets sur la peau	198
4.9.1 Maladies de la peau d'origine environne- mentale	198
4.9.2 Méthodes épidémiologiques d'étude	200

	<u>Page</u>
4.10 Effets sur la reproduction	200
4.10.1 Effets sur les gonades	200
4.10.2 Effets génétiques	201
4.10.2.1 Evaluation des risques génétiques	202
4.10.3 Effets foetotoxiques	203
4.10.3.1 Mesure des effets foetotoxiques	203
4.10.4 Registre des maladies génétiques et des malformations congénitales	206
4.10.5 Exemple ; étude de la CEE sur les malfor- mations congénitales	208
4.11 Effets sur les autres principaux viscères	210
4.11.1 Appareil urinaire	210
4.11.1.1 Dépistage des néphropathies	211
4.11.2 Vessie	213
4.11.3 Voies digestives	213
4.11.3.1 Oesophage	214
4.11.3.2 Estomac et duodénum	214
4.11.3.3 Intestins	215
4.11.4 Foie	215
4.11.5 Pancréas	216
BIBLIOGRAPHIE	217
5.ORGANISATION ET CONDUITE DES ETUDES	239
5.1 Introduction	239
5.2 Protocole de l'étude	239
5.2.1 Description des problèmes et formulation des hypothèses	240
5.2.2 Description des méthodes	241
5.2.3 Evaluation des sources de données existant dans les établissements	241
5.2.4 Analyse et notification des données	242
5.2.5 Ressources nécessaires	242
5.2.6 Etudes dans les pays en développement	243
5.3 Considérations éthiques et juridiques	245
5.3.1 Secret médical	247
5.4 Calendrier de l'étude	249
5.4.1 Phase préparatoire	250
5.4.2 Etude pilote	251
5.4.3 Etude proprement dite	251
5.5 Composition de l'équipe	251
5.5.1 Direction de l'équipe et épidémiologie	252
5.5.2 Examens cliniques	252
5.5.3 Experts en statistique	252
5.5.4 Eco-physicochimistes	253

	<u>Page</u>
5.5.5	Enquêteurs et techniciens 253
5.5.6	Services d'appui. 254
5.5.7	Considérations particulières applicables aux pays en développement 255
5.5.8	Exemple : équipes chargées de l'étude de la maladie itai-itai et de l'intoxication chronique par le cadmium. 256
5.6	Mise en oeuvre de l'étude. 257
5.6.1	Accords avec les autorités locales et la population étudiée. 257
5.6.2	Constitution des échantillons 259
5.6.2.1	Exemple : méthodes d'échantil- lonnage. 259
5.6.3	Mise au point des imprimés et des ques- tionnaires. 262
5.6.4	Planification du contrôle des données et de l'établissement des programmes informatiques 264
5.6.5	Formation du personnel. 265
5.6.6	Etude pilote. 266
5.6.6.1	Exemple : essai de spiromètres et évaluation de l'équation per- sonnelle de l'observateur. 267
5.6.6.2	Exemple : évaluation de l'équation personnelle du tech- nicien de radiographie 268
5.6.7	Etude proprement dite 269
5.6.7.1	Contacts préliminaires 269
5.6.7.2	Etudes par interrogatoire direct 270
5.6.7.3	Examens médicaux et examens complémentaires. 270
5.6.7.4	Mesures physico-chimiques dans l'environnement. 271
5.6.7.5	Rapprochement et évaluation des données. 272
5.6.7.6	Notification des résultats 273
5.6.8	Exemples d'études de cohorte. 274
5.6.8.1	Etude du Michigan sur les polybromobiphényles. 274
5.6.8.2	Etude de la pollution atmosphé- rique et de ses effets nocifs sur la santé à Bombay 275
5.6.8.3	Etude de Tucson sur les affec- tions pulmonaires obstructives chroniques 280
5.6.8.4	Etude de l'état de santé dans la communauté de Tecumseh 282

	<u>Page</u>
5.6.8.5 Effets tardifs de l'irradiation subie lors d'un bombardement atomique	285
5.7 Etudes concertées internationales.	287
5.7.1 Protocole et calendrier de l'étude.	288
5.7.2 Organisation et échantillonnage	288
5.7.3 Questionnaires.	289
5.7.4 Normalisation des méthodes et des appareils de mesure ainsi que de l'assu- rance de la qualité	290
5.7.5 Fiches de compte-rendu.	290
BIBLIOGRAPHIE	292
6. ANALYSE, INTERPRETATION ET COMPTE-RENDU	297
6.1 Introduction	297
6.2 Préparation des données.	298
6.2.1 Codage.	298
6.2.2 Perforation	299
6.2.3 Surveillance et édition des données	299
6.3 Description (ou réduction) des données	300
6.3.1 Objectif.	300
6.3.2 Distributions de fréquences et histogrammes.	301
6.3.3 Distributions à deux variables et dia- grammes de dispersion	304
6.3.4 Variables discrètes et tables de contingence	308
6.3.5 Données indépendantes et données dépendantes	309
6.3.6 Considérations générales sur les tableaux et les graphiques	310
6.3.7 Paramètres statistiques et indices récapitulatifs.	311
6.3.7.1 Valeurs centrales.	311
6.3.7.2 Dispersion	313
6.3.7.3 Indices de morbidité et de mortalité.	314
6.3.7.4 Normalisation.	315
6.3.7.5 Rapport proportionnel de mortalité.	317
6.3.7.6 Risque relatif et risque attribuable.	319
6.3.7.7 Remarques en guise de conclusion sur les paramètres statistiques et indices récapitulatifs.	321

	<u>Page</u>
6.4 Analyse et interprétation.	321
6.4.1 Concepts statistiques sur l'interprétation des données	321
6.4.2 Erreurs	323
6.4.3 Analyse des résultats d'une étude transversale.	327
6.4.3.1 Données qualitatives	327
6.4.3.2 Données quantitatives : variables dépendantes et indépendantes	330
6.4.3.3 Statistique et informatique.	332
6.4.3.4 Analyse de variance.	333
6.4.3.5 Corrélations	335
6.4.3.6 Régression multiple.	339
6.4.3.7 Modèles linéaires additifs	340
6.4.3.8 Modèles plus complexes	341
6.4.3.9 Variables fictives	342
6.4.3.10 Sélection des variables.	343
6.4.3.11 Evaluation de la "qualité de l'ajustement".	346
6.4.3.12 Evaluation de la stabilité des modèles.	348
6.4.3.13 Valeurs normales prévues	349
6.4.3.14 Autres méthodes applicables à l'étude des données multi- multidimensionnelles	350
6.4.4 Analyse des données provenant d'études de prospective/suivi.	351
6.4.4.1 Nomenclature	351
6.4.4.2 Le temps en tant que variable mesurée.	351
6.4.4.3 Méthode des personnes-années	352
6.4.4.4 Méthode de la table de survie modifiée	354
6.4.4.5 Chevauchement de la période d'exposition et de la période d'observation.	354
6.4.4.6 Expositions avec décalage.	355
6.4.4.7 Mesures de la latence.	356
6.4.4.8 Quelques techniques d'analyse.	357
6.4.5 Analyse des données d'études cas-témoins.	358
6.4.5.1 Risque absolu et risque relatif.	358
6.4.5.2 Rapports entre les études pros- pectives et les études cas- témoins.	358
6.4.5.3 Analyse des échantillons stratifiés	360
6.4.5.4 Analyse des échantillons appariés	363

	<u>Page</u>
6.4.5.5 Influence du défaut d'appariement	364
6.4.5.6 Autres méthodes d'analyse.	365
6.4.6 Etablissement de conclusions à partir des analyses.	366
6.5 Etablissement des rapports	370
6.5.1 Diversité des rapports épidémiologiques .	370
6.5.2 Le rapport proprement dit	371
6.5.2.1 Introduction	372
6.5.2.2 Méthodes	372
6.5.2.3 Résultats.	373
6.5.2.4 Discussion	375
6.5.2.5 Résumé	375
6.5.3 Rapports non techniques	375
BIBLIOGRAPHIE	377
7. UTILISATION DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.	387
7.1 Introduction	387
7.2 Communication avec le public	387
7.3 Principales caractéristiques et limites des données épidémiologiques	388
7.4 Fixation de normes	390
7.4.1 Facteurs intervenant dans la fixation de normes.	390
7.4.2 Normes provisoires.	392
7.5 Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte adoptées	393
7.6 Politique d'ouverture.	394
BIBLIOGRAPHIE	397

AVERTISSEMENT AUX LECTEURS DES DOCUMENTS SUR LES CRITERES

Bien que tout ait été mis en oeuvre pour que les renseignements contenus dans les documents de critères soient présentés avec le plus d'exactitude possible sans en retarder indûment la publication, il est possible que des erreurs se soient glissées dans les textes déjà publiés ou apparaissent dans des publications ultérieures. Dans l'intérêt de tous les utilisateurs des documents de critères relatifs à l'hygiène de l'environnement, les lecteurs sont priés de bien vouloir indiquer à l'Administrateur du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, les erreurs qu'ils ont pu relever afin qu'elles puissent faire l'objet de rectificatifs qui seront joints aux volumes ultérieurs.

En outre, tous les spécialistes des questions abordées dans les présents documents de critères sont priés de bien vouloir communiquer au Secrétariat de l'OMS toutes les données publiées importantes qui auraient pu être omises par inadvertance et dont la publication serait de nature à modifier l'évaluation des risques pour la santé résultant de l'exposition à l'agent en cause. Ces données pourront ainsi être prises en considération lors de la mise à jour et du réexamen des conclusions exprimées dans les présents documents.

PREFACE

Depuis plus d'un siècle, les études épidémiologiques jouent un rôle important dans les études consacrées au mode de transmission des maladies infectieuses dans la communauté. Parallèlement, des travaux expérimentaux intensifs ont abouti, dans bien des cas, à l'identification de l'agent biologique en cause - bactérie, virus ou autre - et des méthodes de lutte ont été mises sur pied. L'application de l'épidémiologie aux agents biologiques et à la maîtrise des maladies infectieuses a ainsi préparé le terrain à l'emploi de ses méthodes dans l'étude des effets d'agents non biologiques présents dans l'environnement. Cependant, il est en général plus difficile de parvenir à des conclusions sans appel dans une étude faisant intervenir des agents physiques ou chimiques plutôt que biologiques. Cela tient au fait que les divers facteurs en cause, de même que leur interaction, sont en général plus complexes.

Le rapport entre risques écologiques et santé des collectivités humaines devient de plus en plus préoccupant et retient davantage l'intérêt des administrateurs des services officiels, notamment des services de santé publique, des hommes politiques et du grand public. Malgré les efforts notables consacrés, depuis une vingtaine d'années, au développement des études épidémiologiques portant sur les effets des agents environnementaux, les études utiles pour la fixation de critères en matière de santé sont relativement rares et l'on ne dispose pas de directives convenables en vue de la conception et de l'exécution des études et de l'évaluation des résultats. De nombreux articles et rapports ont été publiés mais ils sont dispersés dans toute la littérature. Mais, peut-être par suite du développement rapide de la question ou des pressions en faveur de mesures rapides dès lors qu'un nouveau problème apparaît, les études publiées à ce jour présentent, pour une part importante, des insuffisances dans la conception, l'analyse ou l'interprétation. Il était donc urgent de publier un ouvrage où serait exposée la méthodologie appropriée à ce type d'étude et qui aiderait les Etats Membres, les établissements scientifiques et les chercheurs concernés à conduire les études épidémiologiques de façon plus correcte.

L'idée de ces "éléments d'éco-épidémiologie" a pris corps lors de la réunion à Genève, du 7 au 13 octobre 1975, d'un groupe d'études OMS sur les méthodes épidémiologiques applicables à l'évaluation des effets des agents environnementaux sur la santé humaine. Ce groupe d'étude a estimé que les principes fondamentaux de l'éco-épidémiologie, particulièrement en ce qui concerne les agents biologiques,

étaient suffisamment bien fixés de sorte que le problème essentiel consistait dans leur application correcte à l'étude des effets sur la santé des agents physiques et chimiques présents dans l'environnement.

Le Groupe d'étude a donc recommandé, entre autres, la rédaction d'une monographie OMS contenant des directives sur les méthodes épidémiologiques applicables à l'évaluation des effets des agents environnementaux sur la santé humaine. Cette recommandation a été adoptée à l'unanimité par le Conseil exécutif de l'OMS, lors de sa 58^e Session, en 1976.

Pour donner suite à cette recommandation, un groupe de rédaction a tenu une première réunion dans les locaux du service de toxicologie du Conseil de la recherche médicale, au Medical College de l'Hôpital St. Bartholomew, à Londres, du 30 janvier au 1er février 1978^a. Le comité est tombé d'accord sur la présentation générale de la monographie, la liste provisoire de plus de 60 rédacteurs ou rédacteurs en chef chargés de la coordination de certains chapitres, ainsi que sur le calendrier imparti pour l'achèvement du travail.

Une deuxième réunion du comité de rédaction a eu lieu à Londres, du 26 au 29 février 1980. Le comité a examiné l'avant-projet des chapitres mis en forme par les rédacteurs en chef sur la base des contributions reçues et il a présenté des suggestions en vue de la suite du travail de rédaction. Il a été décidé d'indiquer très clairement que les chapitres n'étaient pas l'oeuvre de tel ou tel rédacteur en chef, vu que les éléments de base étaient préparés par de nombreux rédacteurs et que certains de ces éléments étaient transposés d'un chapitre à l'autre au cours de la mise en forme. Les rédacteurs en chef avaient un double rôle : rédiger certains chapitres sur la base des contributions individuelles et se charger du travail de mise en forme, d'une part pour les chapitres correspondants, d'autre part pour l'ensemble de la monographie en qualité de membres du comité de rédaction. La composition de ce comité et la liste de tous les rédacteurs sont indiquées aux pages 18 et 19-21, respectivement. En général, les contributions individuelles ne se retrouvent pas sous leur forme originale car leur contenu a été incorporé dans divers chapitres; pourtant, dans certains cas, ces contributions ont été largement citées et sont pratiquement utilisées telles quelles.

^a L'un des participants à la réunion, le Professeur J. Kostrzewski, alors Président de l'Association épidémiologique internationale (AEI), a été élu Président du comité de rédaction. Il a tenu à souligner que l'Association était prête à fournir un appui technique total en vue de l'exécution du projet.

Le comité de rédaction a tenu une dernière réunion, de deux jours, à l'Institut de médecine du travail d'Edimbourg, les 20 et 21 août 1981. Il a pu examiner et commenter le contenu des différents chapitres et de l'ensemble du volume. On a également discuté des dispositions à prendre en vue de l'atelier conjoint AEI/OMS qui allait se tenir la semaine suivante en marge de la IX^e réunion scientifique de l'AEI, et l'on a adopté le plan de travail en vue de la mise au point définitive de la monographie.

Trente-huit spécialistes de l'hygiène du milieu, dont six membres du comité de rédaction, ont assisté à l'atelier conjoint AEI/OMS, à Edimbourg, le 24 août 1980. Ces spécialistes, originaires de 16 pays, ont étudié les projets des différents chapitres et de l'ensemble de la monographie et formulé des observations et suggestions précieuses visant à améliorer certains points. On trouvera la liste des participants pages 22-23.

La discussion finale sur le projet de monographie s'est tenue à Moscou, du 30 novembre au 3 décembre 1981, en présence d'un groupe d'experts internationaux provenant de toutes les Régions de l'OMS, de 5 membres du comité de rédaction et de 2 fonctionnaires de l'OMS. La liste des participants figure aux pages 24-25. La réunion avait été organisée avec le soutien financier du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) et hébergée par le Centre des projets internationaux du Comité d'Etat de l'URSS sur la science et la technologie ainsi que par l'Institut A.N. Sysine d'hygiène communautaire et générale de l'URSS (Moscou), lequel est également un centre collaborateur de l'OMS pour les effets de l'environnement sur la santé. Les observations et propositions formulées par ce groupe ont grandement contribué à faire de la monographie une oeuvre plus solidement charpentée.

Ainsi, 102 experts au total, originaires de 26 Etats Membres, ont pris part à la rédaction du présent volume.

En 1980, l'OMS, en collaboration avec le PNUE et l'OIT, a lancé un Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS), dont le présent travail a constitué l'une des activités prioritaires.

Bien qu'on se soit efforcé d'éviter toute incohérence dans la terminologie, une uniformité parfaite n'a pas été possible; en réalité, ce souci n'entraînait pas réellement dans les objectifs de la monographie. Cependant, l'IPCS est en train d'établir une liste récapitulative des termes les plus fréquemment utilisés dans les études toxicologiques et épidémiologiques, où ces termes seraient accompagnés d'une définition admise sur le plan international. Cela étant, il importe de bien voir que, à l'heure actuelle, certains termes peuvent avoir une signification et des implications différentes selon les pays ou les milieux scientifiques et qu'il serait

extrêmement hasardeux de les utiliser en dehors du contexte national ou d'un domaine spécialisé sans en donner une définition précise. Le lecteur doit donc bien veiller à ne pas transposer inconsidérément tel ou tel terme technique d'une série de circonstances à une autre.

La présente monographie devrait être utile à la conduite des études épidémiologiques consacrées aux effets des agents non biologiques sur la santé des collectivités humaines. Une enquête épidémiologique doit en principe faire intervenir non seulement des épidémiologistes mais également d'autres experts (par exemple des cliniciens, statisticiens, ingénieurs, chimistes et infirmières), de sorte que la monographie vise donc un public assez large. Le Comité de rédaction est persuadé que la présente publication ouvrira la voie à d'autres études^a.

La rédaction finale de la monographie a été effectuée dans le courant de 1982 par M. Lebowitz et R. Waller, avec l'assistance de J. Kostrzewski, J. Jacobsen et Y. Hasegawa.

Il faut particulièrement rendre hommage au défunt Dr F. Sawicki, qui a pris une part considérable à la préparation du présent volume et à qui l'on doit de très nombreux travaux sur les rapports entre facteurs écologiques et affections respiratoires.

Le Comité de rédaction

^a C'est ainsi que les études épidémiologiques concertées sur les effets sanitaires de plusieurs produits chimiques qui vont être coordonnées par le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, se dérouleront conformément aux principes exposés dans le présent manuel. Le Comité de rédaction n'ignore d'ailleurs pas qu'un manuel d'épidémiologie applicable à la médecine du travail est préparé conjointement par le Siège de l'OMS à Genève et le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe; aussi bien, encore que la présente monographie fasse mention de plusieurs études d'hygiène professionnelle, elle vise les problèmes de la population générale plutôt que ceux de catégories professionnelles particulières.

La préparation du présent document de la série des Critères d'hygiène de l'environnement a bénéficié d'un soutien financier du Department of Health and Human Services (Etats-Unis d'Amérique), au titre d'un contrat conclu avec un établissement pilote de l'IPCS, le National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park (Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique).

ELEMENTS D'ECO-EPIDEMIOLOGIE

Comité de rédaction^a

- Dr. K.P. Duncan, Health and Safety Executive, Londres,
Angleterre (Rédacteur en chef du chapitre 7)
- Dr M. Greenberg, Health and Safety Executive, Londres,
Angleterre (Rédacteur en chef du chapitre 4)
- Dr Y. Hasegawa, Risques écologiques et protection des
denrées alimentaires, Division de l'hygiène de
l'environnement, Organisation mondiale de la Santé,
Genève, Suisse (Secrétaire)
- Professeur I.T.T. Higgins, School of Public Health,
University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, Etats-Unis
d'Amérique (Rédacteur en chef du chapitre 2)
- Dr M. Jacobsen, Institute of Occupational Medicine,
Edimbourg, Ecosse (Rédacteur en chef du chapitre 6)
- Professeur J. Kostrzewski, Département d'épidémiologie,
Institut national d'hygiène, Varsovie, Pologne (Président)
- Professeur P.J. Lawther, MRC Toxicology Unit, Clinical Section,
St. Bartholomew's Hospital Medical College, Londres,
Angleterre
- Professeur M.D. Lebowitz, Division of Respiratory Sciences,
Health Sciences Center, University of Arizona, Tucson,
Arizona, Etats-Unis d'Amérique (Rédacteur en chef du
chapitre 5)
- Dr I. Shigematsu, Fondation de recherche sur les effets des
rayonnements, Hiroshima, Japon
- M. R.E. Waller, Toxicology and Environmental Protection,
Department of Health and Social Security, Londres,
Angleterre (Rédacteur en chef du chapitre 1)
- Professeur R.L. Zielhuis, Université d'Amsterdam, Laboratoire
Coronel, Pays-Bas (Rédacteur en chef du chapitre 3)

a A l'origine, le Professeur W.W. Holland et le Dr C. du V. Florey, de l'Ecole de médecine de l'Hôpital St. Thomas (Londres) étaient les rédacteurs en chef du chapitre 4. Quand ils se sont trouvés dans l'incapacité de poursuivre ce travail, la relève a été assurée par le Dr Greenberg. Le Secrétariat tient à remercier de leur participation le Professeur Holland et le Dr Florey.

ELEMENTS D'ECO-EPIDEMIOLOGIE

Collaborateurs^a

- Professeur M. Alderson, Institute of Cancer Research, Surrey, Angleterre (section 4.2)
- Professeur K. Biersteker, Université d'agronomie, Wageningen, Pays-Bas (chapitre 2)
- Professeur N.P. Bochkov, Institut de génétique médicale, Moscou URSS (section 4.10)
- Professeur D.S. Borgeonkar, North Texas State University, Denton, Texas, Etats-Unis d'Amérique (section 4.10)
- Dr N. Breslow, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France (chapitre 6)
- Dr D.G. Clegg, Direction des denrées alimentaires, Ministère de la santé nationale et du bien-être social, Ottawa, Canada (section 3.5)
- Dr J.H. Cummings, Dunn Clinical Nutrition Centre, Addenbrookes Hospital, Cambridge, Angleterre (section 4.11)
- Professeur W.J. Eysenbosch, Université d'Anvers, Wilrijk, Belgique (sections 4.10 et 4.11)
- Dr G. Favaretti, Institut d'hygiène, Université de Padoue, Italie (chapitre 7)
- Dr A.J. Fox, the City University, Londres, Angleterre (chapitre 6)
- Mme M. Fugas, Institut de recherche médicale et de médecine du travail, Zagreb, Yougoslavie (chapitre 3)
- Professeur J.R. Goldsmith, University Ben Gourion, Beer Sheva, Israël (chapitre 3)
- Professeur B.D. Goldstein, New York University Medical Center, New York, Etats-Unis d'Amérique (section 4.7)
- Professeur I.P. Goldstein, Columbia University, School of Public Health, New York, Etats-Unis d'Amérique (chapitre 6)
- Professeur M. Hashimoto, Institut supérieur des sciences de l'environnement, Université Tsukuba, Ibaraki-ken, Japon (chapitre 7)
- Professeur M.W. Higgins, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, Etats-Unis d'Amérique (section 5.6)
- Dr A.W Hubbard, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Londres, Angleterre (section 3.5)

^a La partie de la monographie à laquelle ces spécialistes ont collaboré est indiquée entre parenthèses.

- Dr A. Jablensky, Division de la santé mentale, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (section 4.6)
- Dr A. Jakubowski, Institut de médecine du travail et d'hygiène rurale, Lublin, Pologne (section 3.5)
- Dr H.P. Jammet, Centre d'études nucléaires, Fontenay-aux-Roses, France (section 3.5)
- Professeur F. Kaloyanova, Institut d'hygiène et de médecine du travail, Sofia, Bulgarie (chapitre 3)
- Professeur S.R. Kamat, Department of Chest Medicine, K.E.M. Hospital, Bombay, Inde (sections 4.8 et 5.6)
- Dr H. Kato, Fondation de recherche sur les effets des rayonnements, Hiroshima, Japon (section 5.6)
- Professeur L.T. Kurland, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Etats-Unis d'Amérique (section 4.5)
- Dr J.F. Kurtzke, Veterans Administration Hospital, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique (section 4.5)
- Dr P.J. Landrigan, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, Etats-Unis d'Amérique (chapitre 5)
- Professeur M.F. Lechat, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique (section 4.10)
- Professeur S.R. Leeder, University of Newcastle, Nouvelle-Galles du Sud, Australie (section 4.4)
- Dr D.T. Mage, Health Effects Research Laboratory, Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique (chapitre 3)
- Dr P.B. Meijer, Institut TNO de recherche en hygiène de l'environnement, Delft, Pays-Bas (chapitre 3)
- Dr W.E. Miall, MRC Epidemiology and Medical care Unit, Harrow, Angleterre (chapitre 5)
- Dr C.S. Muir, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France (chapitre 2 et section 4.3)
- Professeur M. Nikonorow, Institut national d'hygiène, Varsovie Pologne (section 3.5)
- Dr B.R. Ordóñez, Université métropolitaine autonome, Mexico, Mexique (chapitre 7)
- Professeur B. Paccagnella, Institut d'hygiène, Université de Padoue, Italie (chapitre 7)
- Dr R.F. Packham, Water Research Centre, Medmenham, Angleterre (section 3.5)
- Professeur B.S. Pasternack, New York University Medical Center, New York, Etats-Unis d'Amérique (chapitre 6)
- Professeur W.O. Phoon, Université de Singapour, Singapour, (chapitre 5)
- Dr I. Purcell, University of Newcastle, Nouvelle-Galles du Sud, Australie (section 4.4)
- Professeur A.V. Roscin, Institut central des hautes études médicales, Moscou, URSS (section 4.7)

- Dr M. Šarič, Institut de recherche médicale et de médecine du travail, Zagreb, Yougoslavie (section 4.4)
- Dr F. Sawicki, Institut national d'hygiène, Varsovie, Pologne (chapitre 5)
- Dr M.A. Schneiderman, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, Etats-Unis d'Amérique (chapitre 2)
- Dr I. Shigematsu, Fondation de recherche sur les effets des rayonnements, Hiroshima, Japon (section 5.5 et chapitre 7)
- Dr C. Silverman, Bureau of Radiological Health, US Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, Etats-Unis d'Amérique (section 3.5)
- Professeur F.H. Sobels, Université de Leyde, Leyde, Pays-Bas (section 4.10)
- Dr E. Somers, Direction de l'hygiène du milieu, Ministère de la santé nationale et du bien-être social, Ottawa, Canada (chapitre 7)
- Dr J.H. Stebbings, Jr., Los Alamos Scientific Laboratory, Los Alamos, Nouveau-Mexique, Etats-Unis d'Amérique (chapitre 6)
- Dr A.H. Suter, Occupational Safety and Health Administration, Department of Labor, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique (section 3.5)
- Dr H. Tamashiro, Institut de santé publique, Tokyo, Japon (section 5.5 et chapitre 7)
- Dr M.P. van Sprundel, Université d'Anvers, Wilrijk, Belgique (sections 4.10 et 4.11)
- Dr M. Violaki-Paraskeva, Ministère des Services sociaux, Athènes, Grèce (chapitre 7)
- Professeur D. Wassermann, Ecole de médecine de l'Université hébraïque Hadassah, Jérusalem, Israël (chapitre 4)
- Professeur M. Wassermann, Ecole de médecine de l'Université hébraïque Hadassah, Jérusalem, Israël (chapitre 4)
- Professeur W.E. Waters, Community Medicine, Southampton General Hospital, Southampton, Angleterre (section 5.3)
- Dr J.A.C. Weatherall, Office of Population Censuses and Surveys, Londres, Angleterre (section 4.10)
- Professeur P.H.N. Wood, The Arthritis and Rheumatism Council Epidemiology Research Unit, Université de Manchester, Manchester, Angleterre (section 4.8)
- Dr M. Zaphiropoulos, Ministère des Affaires sociales, Athènes, Grèce (chapitre 7)

ATELIER CONJOINT AIE/OMS : ELEMENTS D'ECO-EPIDEMIOLOGIE

Membres

- Dr. E. Bennet, Direction hygiène et sécurité, Commission des Communautés européennes, Luxembourg
- Dr S. Beresford, Royal Free Hospital School of Medicine, Londres, Angleterre
- Dr G.W. Brebe, Clinical Epidemiology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur L. Breslow, School of Public Health, University of California, Los Angeles, Californie, Etats-Unis d'Amérique
- Dr D. Brille, Mission d'études et de recherche, Ministère de l'environnement, Paris, France
- Dr P.G.J. Burney, Department of Community Medicine, St. Thomas' Hospital Medical School, Londres, Angleterre
- Mlle M. Deane, Epidemiological Studies Section, California State Department of Health Services, Berkeley, Californie, Etats-Unis d'Amérique
- Dr A.R. Eltom, Faculté de médecine, Khartoum, Soudan
- Professeur W.S. Eylenbosch, Département d'épidémiologie et de médecine sociale, Université d'Anvers, Wilrijk, Belgique
- Professeur G.M. Fara, Institut d'hygiène, Milan, Italie
- Dr J.J. Feldman, Analysis and Epidemiology, National Center for Health Statistics, Hyattsville, Maryland, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur I.F. Goldstein, Environmental Epidemiology Research Unit, Columbia University, School of Public Health, New York, Etats-Unis d'Amérique
- Dr Y. Hasegawa, Risques écologiques et protection des denrées alimentaires, Division de l'hygiène de l'environnement, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Dr N.M. Hanis, Epidemiology Unit, Research and Environmental Division, Medical Department, Exxon Corporation, E. Millstone, New Jersey, Etats-Unis d'Amérique et Cornell University Medical School, New York, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur I.T.T. Higgins, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur M.W. Higgins, Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, Etats-Unis d'Amérique
- Dr M. Hitosugi, Département de santé publique, Ecole de médecine, Université Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa-Ken, Japon
- Professeur A.C. Irwin, Department of Preventive Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nouvelle-Ecosse, Canada

- Dr M. Jacobsen, Institute of Occupational Medicine, Edimbourg,
Ecosse
- Professeur H. Kasuga, Département de santé publique, Ecole de
médecine, Université Tokai, Isehara-Shi, Kanagawa-Ken,
Japon
- Dr M. Khogali, Faculté de médecine, Université du Koweït,
Safat, Koweït
- Professeur M.A. Klinberg, Département de médecine sociale et
préventive, Ecole de médecine de l'Université de Tel-Aviv,
Ramat Aviv, Israël
- Professeur J. Kostrzewski, Département d'épidémiologie,
Institut national d'hygiène, Varsovie, Pologne
- Professeur L.T. Kurland, Department of Medical Statistics and
Epidemiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota,
Etats-Unis d'Amérique
- Professeur R.A. Kurtz, Faculté de médecine, Université du
Koweït, Safat, Koweït
- Professeur M. Lebowitz, Division of Respiratory Sciences,
Health Sciences Center, University of Arizona, Tucson,
Arizona, Etats-Unis d'Amérique
- Dr S. Mazumdar, Department of Biostatistics, University of
Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvanie, Etats-Unis d'Amérique
- Dr U.G. Oleru, Collège de médecine, Université de Lagos,
Lagos, Nigéria
- Professeur B.S. Pasternack, Department of Environmental
Medicine, New York University, Medical Center, New York,
Etats-Unis d'Amérique
- Professeur M.R. Pandey, Thapathali, Katmandou, Népal
- Professeur W.O. Phoon, Département de médecine sociale et de
santé publique, Université nationale de Singapour,
Singapour
- Dr M.P. Sprundel, Département d'épidémiologie et de médecine
sociale, Université d'Anvers, Wilrijk, Belgique
- Professeur R. Steele, Département de santé communautaire et
d'épidémiologie, Queen's University, Kingston, Ontario,
Canada
- Dr H. Tamashiro, Institut national pour la maladie de Minamata,
Minamata, Kumamoto-Ken, Japon
- Professeur K.W. Tietze, Office fédéral de la santé, Berlin
(Ouest)
- Dr M. Wahdan, Conseiller régional pour l'épidémiologie, Bureau
régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale,
Alexandrie, Egypte
- M. R.E. Waller, Toxicology and Environmental Protection,
Department of Health and Social Security, Londres,
Angleterre
- Professeur W. Winkelstein, School of Public Health, University
of California, Berkeley, Californie, Etats-Unis d'Amérique

REUNION SUR LA MISE AU POINT DEFINITIVE DES ELEMENTS
D'ECO-EPIDEMIOLOGIE

Membres

- Dr L.K.A. Derban, Medical Officer, Volta River Authority,
Accra, Ghana
- Dr C. Favaretti, Institut d'hygiène, Université de Padoue,
Italie
- Dr M. Jacobsen, Institute of Occupational Medicine, Edimbourg,
Ecosse
- Professeur S.R. Kamat, Department of Chest Medicine, K.E.M.
Hospital, Bombay, Inde
- Professeur J. Kostrzewski, Département d'épidémiologie,
Institut national d'hygiène, Varsovie, Pologne (Président)
- Professeur M.D. Lebowitz, Division of Respiratory Sciences,
Health Sciences Center, University of Arizona, Tucson,
Arizona, Etats-Unis d'Amérique (Co-rapporteur)
- Professeur A. Massoud, Département de médecine communautaire,
industrielle et environnementale, Université Ain Shams, Le
Caire, Egypte
- Dr B.R. Ordoñez, Programme d'hygiène de l'environnement,
Université métropolitaine autonome, Mexico, Mexique
- Professeur A.V. Roscin, Institut central des hautes études
médicales, Moscou, URSS
- Dr I. Shigematsu, Fondation de recherche sur les effets des
rayonnements, Hiroshima, Japon
- Académicien G.J. Sidorenko, Institut A.N. Sysine d'hygiène
générale et communautaire, Académie des sciences médicales
de l'URSS, Moscou, URSS (Vice-Président)
- M. R.E. Waller, Toxicology and Environmental Protection,
Department of Health and Social Security, Londres,
Angleterre (Co-rapporteur)

Secrétariat de l'OMS

- Dr I. Farkas, Promotion de l'hygiène de l'environnement, Bureau
régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague, Danemark
- Dr Y. Hasegawa, Médecin, Risques écologiques et protection des
denrées alimentaires, Division de l'Hygiène de l'Environ-
nement, OMS, Genève, Suisse (Secrétaire)

Autres participants

- Dr I.R. Golubev, Département de santé publique, Comité d'Etat de l'URSS pour la science et la technologie, Moscou, URSS
- Dr Z.P. Grigorievskaya, Institut A.N. Sysine d'hygiène générale et communautaire, Moscou, URSS
- Dr Y.E. Korneyev, Laboratoire des méthodes épidémiologiques d'étude, Institut A.N. Sysine d'hygiène générale et communautaire, Moscou, URSS (Co-rapporteur)
- Dr N.N. Litvinov, Institut A.N. Sysine d'hygiène générale et communautaire, Moscou, URSS
- Dr Y.I. Prokopenko, Département de l'influence des facteurs environnementaux sur la santé publique, Institut A.N. Sysine d'hygiène générale et communautaire, Moscou, URSS
- Dr Ya. I. Zvinjackovskij, Laboratoire d'étude de l'influence des facteurs environnementaux sur la santé publique, Institut Marseev d'hygiène générale et communautaire, Kiev, URSS

* * *

AUTRES SPECIALISTES CONSULTES

- Dr A. David, Bureau de la médecine du travail, Division des maladies non transmissibles, OMS, Genève, Suisse
- M. J. Duppenhaler, Division de la surveillance épidémiologique et de l'évaluation de la situation sanitaire et de ses tendances, OMS, Genève, Suisse
- Dr K. Hemminki, Institut de médecine du travail, Helsinki, Finlande
- Dr J. Stjernswärd, Service du Cancer, Division des maladies non transmissibles, OMS, Genève, Suisse
- Dr C. Xintaras, Bureau de la médecine du travail, Division des maladies non transmissibles, OMS, Genève, Suisse

1. INTRODUCTION

1.1 Relations avec les études toxicologiques

A certains égards, le présent volume est destiné à compléter une publication antérieure de la Série des Critères d'hygiène de l'environnement, parue sous le titre "Principes et méthodes d'évaluation de la toxicité des produits chimiques - Partie I" et qui traitait des travaux expérimentaux utilisant principalement les animaux et d'autres systèmes d'épreuve biologique (OMS, 1979). Il existe en effet un certain parallélisme entre ces études de laboratoire et les investigations épidémiologiques des effets exercés sur les populations humaines par les substances dangereuses. Dans chaque cas, il s'agit de comparer les effets au niveau de groupes plus ou moins exposés à l'agent suspect, en s'assurant constamment que les groupes sont appariés autant que possible du point de vue des autres facteurs en cause (qui peuvent inclure le sexe, l'âge, la température, etc.). En réalité, les travaux expérimentaux sont en grande partie effectués sur des sujets humains mais en limitant les doses à des valeurs provoquant seulement des réactions physiologiques ou biochimiques relativement faibles et immédiatement réversibles. La frontière entre l'expérimentation en laboratoire et les études épidémiologiques est mal délimitée. Toutefois, aux fins du présent volume, on laissera de côté les études toxicologiques proprement dites dans lesquelles on examine les effets d'agents suspects administrés à des doses déterminées à de petits groupes de sujets humains.

Cette approche comporte certaines extensions qui opèrent la liaison entre les travaux de laboratoire et les études faites dans l'environnement général : il en sera d'abord dit quelques mots. Certains groupes de chercheurs ont construit des chambres environnementales dans lesquelles un petit nombre de sujets peut passer plusieurs heures, jours ou semaines, dans des conditions étroitement contrôlées. Ces milieux ont des applications dans l'étude des effets aigus et l'on s'en est servi, par exemple, pour étudier les effets d'une exposition à l'air urbain pollué, introduit dans les chambres à partir de l'atmosphère générale, des expériences similaires étant effectuées, à titre de comparaison, avec de l'air pur (Kerr, 1973). Dans certains cas particuliers, la méthode peut être poussée un peu plus loin : c'est ainsi qu'on a étudié les effets du plomb par des apports contrôlés de ce métal avec l'air et/ou les aliments à des groupes vivant dans des conditions confinées, par exemple des groupes de prisonniers (Cole & Lynam, 1973). Mais, de façon plus générale, le chercheur n'a aucun moyen d'agir sur l'exposition des sujets

ou leurs activités. Il faut tirer parti de situations réelles et contrastées du point de vue de l'exposition environnementale pour être renseigné sur les effets sanitaires. Dans bien des cas, les données toxicologiques aussi bien qu'épidémiologiques sont essentielles pour établir des critères rationnels en matière de santé et se complètent mutuellement.

1.2 Plans d'étude

Peut-être par réaction excessive devant un certain nombre de "catastrophes" environnementales qui se sont produites dans le monde, on a tendance depuis quelques années à effectuer des études épidémiologiques sans se poser au préalable des questions précises. Certes, les études exploratoires ont leur place, qui utilisent fréquemment les données systématiquement rassemblées sur la mortalité ou la morbidité ainsi que sur des observations générales relatives aux facteurs écologiques, mais les études plus poussées qui visent à contrôler des hypothèses précises doivent être minutieusement préparées. Il faut alors répondre aux questions suivantes :

Sur qui doit porter l'étude ? Existe-t-il des sous-groupes particuliers parmi la population exposée ? Comment choisir les groupes témoins ?

Quels sont les paramètres à mesurer ? Peut-on identifier des agents précis ? Existe-t-il une seule voie de pénétration dans l'organisme (par exemple, par inhalation) ou y en a-t-il plusieurs à la fois ? Quels sont les effets sanitaires à évaluer ?

Où doit se dérouler l'étude ? Faut-il tenir compte pour le choix d'un emplacement de la position géographique, de l'altitude, de la météorologie, etc. ? Existe-t-il des stations de surveillance ou peut-on disposer de séries de données relatives aux facteurs écologiques en question ?

Quand faut-il effectuer l'étude ? Les effets saisonniers sont-ils susceptibles d'avoir de l'importance ? Est-ce que la durée disponible est suffisamment longue pour qu'on puisse obtenir une estimation satisfaisante des expositions sur une longue période ? Faut-il déterminer l'exposition moyenne sur plusieurs mois ou sur plusieurs années, ou est-ce que ce sont les valeurs de pointe qui sont importantes ?

Lorsqu'on met sur pied une investigation ou une enquête spéciale en matière d'hygiène de l'environnement, il faut commencer par déterminer soigneusement quels en seront les objets. Sans préconiser l'application à ce type d'étude d'une

approche coûts-avantages rigoureuse, il est clair qu'un équilibre s'impose entre le temps et l'argent dépensé et la moisson d'informations probable. L'une des solutions extrêmes consiste à étudier les dossiers sanitaires de la population tout entière et à rapprocher ces données du maximum de données possibles sur les facteurs environnementaux. Il est parfaitement possible de suivre les statistiques nationales de mortalité et certains éléments des données de morbidité, en s'attachant particulièrement à mettre en évidence les changements qui apparaissent dans la tendance ou la forme de la distribution des anomalies congénitales ou de maladies relativement rares. La nécessité d'une telle approche a été soulignée par l'affaire de la thalidomide et, bien que le problème de la chimiothérapie ne soit pas envisagé explicitement dans le présent contexte, il existe de nombreux parallèles entre les enquêtes actuellement consacrées à la sécurité des médicaments et l'exécution d'études épidémiologiques sur les agents environnementaux. Mais aller au-delà d'une surveillance de ce type, de nature générale, en effectuant des enquêtes sur "la santé et les habitudes" à l'échelle nationale, pourrait être considéré comme une intrusion dans la vie privée, sans compter que le coût deviendrait prohibitif. D'ailleurs, il est démontré qu'une confrontation attentive de séries de statistiques régionales, voire nationales, peut révéler des problèmes nouveaux, comme ce fut le cas pour le cancer du nez chez les ébénistes (Acheson et al., 1967).

Dans cet exemple, les soupçons ont été éveillés par des études cliniques portant sur quelques cas; mais, souvent, dans le cas d'une maladie relativement rare, l'accumulation de quelques cas dans une même zone ou à l'intérieur d'un petit sous-groupe de population, suffit à faire soupçonner un nouveau risque environnemental. En général, quand certaines indications donnent à penser qu'un agent particulier a des effets indésirables, la façon la plus efficace de conduire la suite des études épidémiologiques consiste à axer l'attention sur des groupes de sujets considérés comme étant particulièrement exposés. Pour illustrer cette démarche dans le cas d'un agent physique, à savoir le bruit, on peut citer l'étude de l'exposition à la musique pop effectuée parmi de jeunes étudiants, dans les collèges universitaires (Hanson & Fearn, 1975). Dans cette étude, on a examiné les relations dose-réponse dans le groupe choisi mais, en général, il peut être indispensable d'inclure dans l'étude des groupes témoins appropriés, non exposés à l'agent suspect.

Une autre méthode, qui vise également des sous-groupes à risque élevé, consiste à examiner une maladie ou un effet déterminé et à comparer les données dont on dispose au sujet de l'exposition aux agents environnementaux avec les données correspondantes pour un groupe témoin. Il s'agit de la

méthode "cas-témoins" dont on connaît le succès aux premières étapes de l'étude du rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition du cancer pulmonaire (Doll & Hill, 1950; Wynder & Graham, 1950).

S'agissant de problèmes plus vastes où les relations entre agents et effets sont plus diffuses ou plus ténues, on a parfois besoin de recourir à des études générales au niveau de collectivités, relativement coûteuses et fondées sur des échantillons aléatoires de la population en cause ou de groupes d'âges particuliers ou encore de certaines catégories professionnelles. Cette technique a été particulièrement avantageuse dans les études consacrées au rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition de la bronchite.

Les types d'enquêtes dont la valeur a été démontrée pour l'étude des effets des agents environnementaux sont décrits au chapitre 2. La frontière n'est pas toujours très nette entre ces diverses méthodes et il est parfois avantageux d'en combiner plusieurs dans le cadre d'une même enquête. Le choix dépend des objets de l'étude et des ressources disponibles.

1.3 Agents environnementaux et évaluation de l'exposition

Comme on l'a dit dans la préface, les méthodes épidémiologiques ont été mises au point, à l'origine, en vue d'étudier la distribution et les causes des maladies transmissibles; mais leur application s'est aujourd'hui élargie à tous les aspects de la santé et du bien-être en rapport avec des agents biologiques ou non biologiques. Une grande partie des considérations des chapitres consacrés plus loin à la conception, à l'exécution et à l'analyse des études épidémiologiques sont valables pour n'importe quel domaine, mais on vise principalement ici les effets des agents physico-chimiques. Cependant, il n'est pas question de nier que l'interaction, avec des agents non biologiques, de bactéries, virus, champignons, levures, protozoaires et animaux supérieurs servant d'agents ou de vecteurs, contribue à la pathologie humaine.

Le terme d'"agent" est neutre et ne comporte aucune connotation "favorable" ou "défavorable". La plupart des agents peuvent être l'un ou l'autre ou les deux simultanément, selon leur nature précise, l'intensité et la durée de l'exposition et diverses caractéristiques acquises ou héréditaires du sujet exposé, notamment son état nutritionnel. C'est ainsi que des agents chimiques comme les vitamines et leurs analogues, dont le rôle en tant que facteurs peut être essentiel, assureraient une protection contre certaines maladies (la vitamine A, par exemple, contre le cancer) ou auraient des effets toxiques graves, selon la dose, l'état nutritionnel et

les caractéristiques acquises du sujet et l'influence simultanée fortuite d'autres agents.

Quand on étudie ces agents chimiques et physiques, il faut les caractériser et déterminer leur absorption, leur concentration dans l'air, dans l'eau, etc., en s'efforçant d'être très précis. Par exemple, il ne suffit pas, dans la description d'un minéral, d'en donner le nom, la formule chimique et la dose. Une description convenable suppose que soient précisés les contaminants qu'il contient, sa forme physique (amorphe, cristalline, particulaire ou fibreuse) et la granulométrie des particules ainsi, parfois, que les propriétés physico-chimiques de surface. Il faut dûment tenir compte des facteurs démographiques et socio-culturels susceptibles d'influer sur le degré d'exposition ou de fixation ainsi que sur les caractéristiques propres à l'hôte, notamment son état immunologique, avant d'extrapoler à une autre expérience acquise dans une population donnée.

Les agents chimiques intervenant dans les considérations d'écotoxicité ont été classés en produits minéraux ou organiques (à l'exclusion des constituants d'êtres vivants), naturels ou synthétiques et présents dans divers milieux, notamment l'air, l'eau, le sol, etc. Si la matière vivante est exclue de cette catégorie, ses produits sont largement distribués dans l'environnement, sous forme de métabolites, d'inclusions cellulaires ou d'extraits biochimiques. C'est ainsi que de nombreuses denrées alimentaires sont infestées par des micro-organismes, d'ailleurs parfois indispensables pour leur synthèse, que l'on rencontre également à l'état naturel et qui peuvent contaminer l'environnement général.

Les agents physiques qui exercent des effets sur l'homme peuvent se rencontrer à l'état naturel ou être fabriqués ou intensifiés par l'homme. Ces agents comprennent les radiations ionisantes et non ionisantes, ces dernières allant de l'ultra-violet à l'infrarouge en passant par la lumière visible avant d'atteindre la gamme des hyperfréquences, des fréquences radio-électriques et des très basses fréquences. Les conditions climatiques (température et humidité) jouent un rôle important, direct et indirect, dans l'hygiène de l'environnement. Aux intensités qu'on observe en milieu professionnel, le bruit et les vibrations sont associés à des signes objectifs de lésion; en dehors du milieu de travail, les intensités observées sont plus faibles mais, outre qu'elles peuvent affecter la tranquillité et le bien-être de chacun, elles sont préoccupantes dès lors qu'elles mettent la santé en danger.

L'évaluation des expositions constitue l'aspect le plus délicat de la recherche épidémiologique sur les agents environnementaux et, dès lors qu'on cherche à établir des relations "exposition/effet", celui qui exige la réflexion la plus

poussée. Dans le cas des mélanges de polluants qu'on rencontre dans une situation environnementale réelle, il faut a priori adopter une méthode intégrée si l'on veut évaluer correctement l'exposition. Mais cette approche reste encore à mettre au point.

La pratique la plus fréquente consiste à surveiller les concentrations ou les intensités (au niveau de l'air, de l'eau, etc.) en des points fixes de façon à estimer l'exposition de la collectivité étudiée. Des mesures spéciales sont parfois nécessaires lors de l'enquête, mais l'on peut souvent tirer avantage des réseaux de surveillance déjà en place. Les activités de surveillance de l'environnement ont connu une expansion rapide dans le monde entier ces dernières années : de nombreux rapports ont été rédigés au sujet de programmes nationaux et internationaux (Munn, 1973; Department of the Environment, 1974), et il existe aux Etats-Unis d'Amérique un registre informatisé des travaux actuels (Whitman, 1975). S'il est possible de suivre les paramètres environnementaux de façon permanente dans un grand nombre de sites, il ne l'est pas d'utiliser ces données telles quelles dans des études épidémiologiques où les indices sanitaires sont en général les indices bruts. Il faut donc prévoir l'analyse statistique des données recueillies; dans certains réseaux utilisant des instruments automatiques, des analyseurs statistiques y sont incorporés, une autre solution étant que les instruments soient directement connectés à un ordinateur central. Un réseau de ce type a été décrit par Lauer & Benson (1974) dans le cas de la surveillance de la pollution atmosphérique. Toutefois, on risque d'être noyé sous l'avalanche de données provenant de ces réseaux complexes et, dans la plupart des études épidémiologiques, il importe davantage de se demander quelle est l'information minimale pour une évaluation rationnelle des expositions que de réunir un vaste ensemble de données d'où l'on extraira quelques chiffres seulement.

Des instruments "individuels" de surveillance sont parfois utilisables. C'est particulièrement le cas de l'exposition aux radiations ionisantes qu'on sait évaluer à l'aide de dispositifs intégrateurs simples (du type dosimètre à film). Pour la plupart des autres agents environnementaux, il est plus difficile d'effectuer des mesures à l'aide d'appareils portatifs légers, bien qu'on dispose d'échantillonneurs individuels pour la mesure des polluants atmosphériques, par exemple les matières particulaires en suspension et le dioxyde de soufre. Pourtant, le coût initial de ces appareils et les problèmes d'entretien qu'ils soulèvent sont suffisants pour freiner leur utilisation dans les études épidémiologiques de grande ampleur.

S'agissant de polluants présents dans plusieurs milieux et qui sont peu ou non dégradables, comme c'est le cas des métaux

et de nombreux organochlorés, la méthode biologique de surveillance, c'est-à-dire le dosage des polluants dans les tissus et les liquides organiques, s'est révélée utile comme moyen d'évaluation de l'exposition.

La marche à suivre pour évaluer l'exposition est décrite en détail au chapitre 3, ainsi que les méthodes correspondantes de contrôle de qualité : en général, les principes en cause s'appliquent à n'importe quel type d'agent environnemental, encore que les méthodes de mesure soient particulières à l'agent considéré.

1.4 Effets sur la santé

Les agents physiques et chimiques résultant de l'activité humaine peuvent avoir des effets variés sur l'homme. Certaines substances n'ont pas d'effet indésirable tandis que d'autres risquent, si l'exposition est suffisamment intense, de porter atteinte à des phénomènes aussi essentiels que la croissance et le développement. Parfois, l'exposition environnementale influe sur la sensibilité ou la résistance de l'hôte ou détermine des altérations fonctionnelles ou prépathologiques. Le comportement peut être modifié par l'exposition, spécialement à des agents physiques tels que le bruit, la lumière et la chaleur. Toute une série d'états pathologiques peuvent être déterminés dans différents organismes par l'exposition aux agents environnementaux, cette exposition pouvant même provoquer ou précipiter la mort.

Le point de départ de nombreuses études consacrées aux effets des agents environnementaux est l'examen des états existants de mortalité ou de morbidité. L'interprétation des observations qu'on peut y faire est risquée mais cette méthode rétrospective est souvent utilisée au début pour déterminer la nature des effets à étudier.

Dans la plupart des pays, il existe un système bien établi d'enregistrement des décès, avec indication de la cause de décès (de façon plus ou moins rigoureuse) parallèlement à divers renseignements : âge du défunt, date et lieu de décès, lieu de résidence habituel, état matrimonial, profession et, parfois, des renseignements complémentaires qui permettent d'établir une correspondance avec l'enregistrement de la naissance ou d'autres caractéristiques du même individu.

L'examen de l'évolution des taux de mortalité sur une longue période, ou des différences existant d'un pays à l'autre, peut parfois conduire à suspecter tel ou tel agent environnemental, mais les analyses les plus fructueuses ont jusqu'ici résulté de l'étude de différences locales ou régionales, dans un seul pays, des taux de mortalité associés à des maladies particulières. C'est ainsi que, dans certaines régions de France, on a pu déceler une fréquence anormale des

cancers de l'oesophage tandis que tel était le cas de la bronchite dans les villes industrielles du Royaume-Uni; dans ces exemples et dans de nombreux autres, des enquêtes épidémiologiques bien conçues ont permis de confirmer ces observations et d'approfondir l'analyse.

Les études de mortalité en milieu professionnel peuvent également être très intéressantes mais il est difficile d'interpréter celles qui reposent sur des statistiques recueillies au niveau national car la "profession" indiquée par les proches du défunt qui ont fourni les renseignements consignés sur le certificat de décès risque d'être plus ou moins exacte. Adelstein (1972) a en outre appelé l'attention sur la difficulté qu'il y a à distinguer les risques professionnels des risques d'origine "sociale" (tout particulièrement le tabagisme) dans les relevés les plus récents, et les études relatives à une profession sont aujourd'hui de meilleure qualité quand elles prennent la forme d'enquêtes spéciales au sein de l'industrie.

L'évolution des taux de mortalité sur une courte période peut renseigner sur une gamme restreinte d'agents susceptibles de présenter d'importantes variations d'intensité au cours de quelques mois, semaines ou même jours et qui comportent un risque de mortalité pour certains secteurs de la collectivité. De nombreuses maladies propagées par des agents bactériens et viraux relèvent de cette catégorie, mais, s'agissant des agents physico-chimiques, les principaux exemples sont la pollution atmosphérique et les conditions climatiques. Le relevé mensuel ou hebdomadaire des décès n'est pas sans intérêt pour la recherche d'une preuve éventuelle des effets aigus exercés par ces facteurs mais l'idéal est de disposer de tableaux quotidiens pour des zones particulières très peuplées.

La mortalité est un indice brut, mais bien défini, de la réaction à tel ou tel agent environnemental et c'est le plus largement utilisé dans l'étude des effets de ces agents. Quand un petit nombre de personnes par ailleurs en bonne santé trouve brutalement la mort dans un accident, par exemple à la suite de la libération accidentelle d'un produit toxique dans l'industrie, il est facile d'établir des relations de cause à effet mais, dans la communauté générale, les associations sont en règle générale beaucoup moins nettes. Le plus souvent, les effets potentiellement létaux des agents environnementaux se font principalement sentir à l'intérieur des groupes les moins résistants de la collectivité, à savoir les grands vieillards, les malades chroniques et les très jeunes. Dans l'étude des effets aigus, il suffirait d'étudier l'évolution du nombre total de décès dans une zone déterminée mais, souvent, on améliore la spécificité des résultats en tenant compte des

décès intervenus dans des groupes d'âges déterminés ou uniquement à la suite de certaines causes. Il est surprenant de constater que les effets des principales atteintes à la santé ne sont pas toujours immédiatement évidents s'ils s'exercent principalement chez les grands vieillards, catégorie où les taux de mortalité sont normalement relativement élevés. Lors de la période de brouillard survenue à Londres en décembre 1952, la valeur exceptionnelle du taux de mortalité est apparue à certains signes généraux tels que la pénurie de cercueils et de fleurs pour les enterrements, mais c'est seulement lorsqu'on a pu réunir et analyser au niveau central les certificats de décès établis par les officiers d'état civil locaux qu'on s'est aperçu que le nombre de décès intervenus pendant et juste après cette période dépassait d'environ 4000 le nombre normal pour cette période (Ministry of Health, 1954).

La morbidité, selon les diverses définitions retenues dans la collecte systématique des statistiques sur ce point, peut être considérée comme un autre indice de la réponse à une exposition. C'est un paramètre d'autant plus intéressant qu'il se rapporte à un groupe d'âges et à une catégorie de maladies particulières, tandis que l'acceptation sans réserve de données réunies essentiellement à des fins administratives est très aléatoire, par suite du risque de biais. Les données de morbidité risquent, beaucoup plus que les données de mortalité, d'être faussées par des facteurs sociaux; c'est ainsi que les week-ends et les jours fériés, par exemple, ont peu d'influence sur les taux de mortalité alors qu'ils ont un effet très net sur la fréquence des consultations auprès des généralistes et sur le nombre des hospitalisations. A condition qu'on ne perde jamais de vue ces réserves, on peut cependant utiliser pour les études épidémiologiques certaines des données existantes.

Les indices révélateurs des effets sur la santé et utilisables lors d'enquêtes épidémiologiques spécialement conçues sont extrêmement variés et couvrent tous les appareils et systèmes de l'organisme. On en trouvera la description détaillée au chapitre 4; on peut ranger parmi ces indices les décès, la survenue ou la prévalence de maladies particulières, les altérations développementales, comportementales, fonctionnelles et prépathologiques ainsi que les paramètres biochimiques. Toutefois, certaines des épreuves ne sont pas toujours utilisables, économiques, ni même acceptables.

1.5 Organisation et conduite des études

L'organisation et la conduite des études épidémiologiques soulèvent de nombreux problèmes pratiques; les procédures recommandées sont décrites au chapitre 5. Il faut envisager à

la fois le niveau de l'étude à effectuer (d'élémentaire à complexe) et les ressources nécessaires correspondantes. Comme dans le reste de la présente monographie, les études décrites peuvent être mises en oeuvre dans divers cadres, dans le monde entier. Souvent, le premier travail consiste à prendre contact avec les organismes à même de fournir des données sur la santé et l'environnement ou de faciliter leur collecte, parfois simplement pour appeler leur attention sur l'existence de l'enquête et sur ses objectifs. Une certaine publicité préalable peut être souhaitable pour s'assurer la coopération des intéressés et, quand des groupes professionnels sont en cause, il est essentiel d'avoir des discussions avec les dirigeants et les représentants syndicaux.

Une fois choisie la population nécessaire en vue de l'étude, il faut parfois prendre d'abord contact par lettre avec les personnes concernées avant de les examiner ou de les interroger. L'un des points les plus délicats est d'obtenir un taux de réponse suffisant de la part de la population choisie. Spécialement dans l'étude d'effets chroniques où l'on cherche à opposer les résultats relatifs à des personnes habitant dans différentes régions, il est essentiel de veiller à ce que le résultat ne soit pas faussé par l'incapacité d'entrer en contact avec certains sujets ou de les suivre ultérieurement. Il faut également tenir compte de la possibilité d'un biais tenant à l'équation personnelle de l'observateur. Quand un certain nombre d'observateurs participent aux interrogatoires ou à l'examen des sujets dans différentes localités, il est nécessaire d'organiser des séances de formation collectives pour garantir l'application d'une méthodologie uniforme et l'on peut être amené à opérer des permutations entre équipes pour réduire le risque de biais. Même lorsqu'on effectue des évaluations objectives, par exemple en mesurant un débit de pointe dans les enquêtes relatives aux affections respiratoires, il importe de veiller à l'uniformité de la procédure et de vérifier régulièrement le bon fonctionnement ou l'étalonnage des instruments utilisés. Une normalisation rigoureuse des méthodes appliquées à la mesure des agents environnementaux correspondants s'impose également et il est parfois nécessaire, quand on utilise des indices biologiques, de faire effectuer toutes ces mesures par un seul laboratoire.

La conduite des travaux proprement dite sur le terrain dépend de la nature de l'enquête. Les enquêtes peuvent être simples ou complexes. Les sujets de l'étude sont parfois approchés uniquement par les enquêteurs mais il est préférable qu'ils le soient par des personnes connaissant la collectivité en cause et sa culture. Les sujets peuvent être invités à venir dans un centre, choisi parmi un ensemble de centres établis dans une région proche de leur lieu de résidence ou

dans un laboratoire ou un dispensaire central. Quand l'enquête nécessite des instruments pour la mesure de la fonction pulmonaire, etc., on se sert parfois de laboratoires mobiles. Quand les sujets sont regroupés, par exemple dans des écoles, des bureaux ou des usines choisis en vue de l'étude, l'équipe responsable de l'enquête s'y rend normalement, après avoir pris les dispositions voulues avec les autorités compétentes. Le type d'enquête qui exige le plus de main-d'oeuvre, mais donne souvent les résultats les plus satisfaisants, dans le cas où l'on étudie les effets d'agents environnementaux courants sur des échantillons de la population générale, consiste à se rendre au domicile même des intéressés.

Il se pose parfois des problèmes d'éthique, par exemple lorsque certaines des épreuves à exécuter sont considérées comme violant la vie privée ou l'intégrité des personnes. Dans les enquêtes sur l'exposition au plomb, on a parfois besoin de faire des prises de sang et si cela ne pose que relativement peu de problèmes dans le cas d'adultes auxquels on demande leur autorisation préalable, il n'en va pas de même pour les enfants dont les parents, gardes, etc., ne se sentent pas toujours légitimement autorisés à accepter ce prélèvement s'il n'est pas directement effectué dans l'intérêt de l'enfant. En dehors de ce type de problème, il faut préserver à tout instant le caractère confidentiel de la totalité des renseignements réunis dans les enquêtes, de sorte que la pratique courante consiste à éliminer les noms et adresses des intéressés à tous les stades de la préparation et de l'analyse des résultats, sauf sur la fiche originale utilisée lors de l'enquête.

1.6 Analyse et interprétation des résultats

Dans certaines enquêtes d'ampleur modeste et très souvent dans le cas des études relatives aux effets aigus des agents environnementaux, les observations peuvent être consignées à la main dans des tableaux ou présentées sous forme graphique, sans difficulté particulière. Cependant, plus généralement, les données sont reportées sur des cartes perforées, des bandes de papier ou des bandes magnétiques en vue de leur analyse sur ordinateur. Les méthodes applicables à la préparation des données ainsi qu'à l'analyse et à l'interprétation des observations, sont décrites en détail au chapitre 6 où l'on insiste sur la nécessité de faire participer le personnel de service statistique à la totalité de l'étude.

L'analyse statistique des études épidémiologiques a été révolutionnée par l'application des progiciels. Il s'agit de programmes passe-partout permettant le traitement statistique

de routine des données et l'analyse générale des résultats d'enquêtes et qui peuvent être confiées à des personnes relativement peu versées dans les statistiques et l'informatique, encore qu'il soit essentiel de les faire conseiller et guider par des experts si l'on veut éviter une mauvaise application des techniques ou l'interprétation erronée des résultats. Plus la technique d'exécution est complexe, plus il convient de prendre le temps d'examiner le bien-fondé des données et, si possible, d'essayer d'en faire ressortir les principales caractéristiques visuellement, par exemple sous forme d'un graphique affichable sur un écran relié à l'ordinateur ou tracé sur microfilm ou encore d'un listage établi sur imprimante.

Un point fondamental en rapport avec la lutte contre les polluants environnementaux est de savoir s'il existe un niveau d'exposition en-dessous duquel les effets de tel ou tel agent sont indécélables (avec les techniques utilisées) et au-delà duquel les effets se renforcent progressivement, conformément à une relation bien définie. Il est parfois fort difficile d'établir une relation de ce type car il n'est pas possible d'apprécier les effets d'une exposition très peu intense de façon suffisamment précise pour qu'on puisse vraiment se prononcer en faveur d'une des hypothèses en présence.

Le risque le plus grand d'interprétation erronée est associé à l'analyse de régression multiple où l'on s'efforce d'indiquer dans quelle mesure chaque variable d'un ensemble influe sur un certain indice sanitaire; par exemple, on peut étudier la prévalence des symptômes respiratoires dans un certain nombre de collectivités par rapport à différentes mesures de la pollution atmosphérique, aux facteurs climatiques et à l'importance du tabagisme à la cigarette. En pareil cas, il faut se demander si une relation linéaire est valable pour chacune des variables; mais, par ailleurs, si certaines de ces variables sont corrélées les unes avec les autres (comme c'est a priori le cas pour les paramètres exprimant la pollution atmosphérique et les conditions climatiques), il est impossible de déterminer de façon tant soit peu précise les coefficients de régression et l'on risque fort de surestimer les effets de telle variable aux dépens de telle autre (McDonald & Schwing, 1973).

Même quand on observe une corrélation significative entre un indice sanitaire et un ou plusieurs facteurs environnementaux, il faut soigneusement s'interroger sur le bien-fondé de ce lien apparent, par exemple en se demandant s'il est plausible sur le plan biologique. Quand le nombre d'observations faites dans une étude est important, un coefficient de corrélation ne dépassant pas 0,2 peut être statistiquement significatif tout en ne rendant compte de la variance de l'indice sanitaire qu'à hauteur de 4%, ce qui

oblige à chercher ailleurs l'explication de 96% de cette variance, peut-être en partie dans des facteurs environnementaux qui n'ont pas été mesurés^a. En pareil cas, on peut être contraint de se demander si l'évaluation de l'exposition environnementale a été convenable ou si l'effet global de ces facteurs environnementaux n'était pas négligeable devant celui d'autres, plus déterminants.

Avant tout, il faut bien voir que corrélation n'est pas forcément synonyme de relation causale. De nombreux facteurs sans lien les uns avec les autres présentent des évolutions chronologiques ou des distributions géographiques semblables et il faut s'appuyer sur de nombreuses données avant de pouvoir présumer l'existence d'un lien de cause à effet.

1.7 Applications des données épidémiologiques

Lorsqu'on cherche à savoir si une relation statistique observée entre des indices sanitaires et divers agents physico-chimiques présents dans l'environnement témoigne ou non de l'existence d'une relation de cause à effet, on se heurte à des difficultés beaucoup plus importantes que dans le cas des études épidémiologiques classiques consacrées aux maladies transmissibles. La difficulté essentielle tient au fait que rares sont les agents non biologiques ayant des effets bien caractérisés sur la santé et, inversement, les effets considérés peuvent souvent être en relation avec toute une gamme de facteurs. Ainsi, quand il faut prendre des décisions sur la nécessité d'agir à l'encontre d'agents suspects, dans l'industrie ou dans la communauté en général, il faut tenir compte de nombreux aspects de la situation, par exemple de l'intensité et de la régularité des associations observées dans les études épidémiologiques, des observations toxicologiques et cliniques connexes et des applications économiques ou sociales des mesures de lutte.

^a De façon générale, la proportion de la variance qui est expliquée dans une analyse de régression est r^2 , r désignant le coefficient de corrélation; dans ces conditions, si $r = 1$ (loi rigoureuse), la totalité de la variance est expliquée; si $r = 0,2$, $r^2 = 0,04$ (autrement dit 4 %). L'erreur-type dont est assortie la valeur d'un coefficient

de corrélation vaut environ $\frac{1}{\sqrt{n}}$ où n désigne le nombre d'observations. Ainsi, si $n = 10000$, $\frac{1}{\sqrt{n}} = \frac{1}{100} = 0,01$ de sorte qu'un coefficient r supérieur à 0,02 est significatif au niveau de 5%.

Il est clair que de nombreuses disciplines interviennent à ce stade de sorte qu'une discussion complète sortirait du cadre de la présente monographie; cependant, cet aspect très important, qui doit faire intervenir l'homme de science comme le spécialiste de l'administration, est abordé au chapitre 7.

BIBLIOGRAPHIE

ACHESON, E.D., HADFIELD, E.H., & MACBETH, R.C. (1967) Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in wood-workers. Lancet, 1: 311-312.

ADELSTEIN, A.M. (1972) Occupational mortality: cancer. Ann. occup. Hyg., 15: 53-57.

COLE, J.F. & LYNAM, D.R. (1973) ILZRO's research to define lead's impact on man. In: Environmental aspects of lead, Luxembourg, Commission des Communautés européennes, pp. 169-187.

DEPARTMENT OF THE ENVIRONMENT (1974) The monitoring of the environment in the United Kingdom. Londres, Her Majesty's Stationery Office.

DOLL, R. & HILL, A.B. (1950) Smoking and carcinoma of the lung. Br. med. J., 2: 739.

HANSON, D.R. & FEARN, R.W. (1975) Hearing acuity in young people exposed to pop music and other noise. Lancet, 2: 203-205.

KERR, H.D. (1973) Diurnal variation of respiratory function independent of air quality. Experience with an environmentally controlled exposure chamber for human subjects. Arch. environ. Health, 26: 144-152.

LAUER, G. & BENSON, F.B. (1974) The CHAMP air quality monitoring program. In: Proceedings of the International Symposium, Recent Advances in the Assessment of the Health Effects of Environmental Pollution (Paris). Luxembourg, Commission des communautés européennes.

MCDONALD, G.C. & SCHWING, R.C. (1973) Instabilities of regression estimates relating air pollution to mortality. Technometrics, 15: 463-481.

MINISTRY OF HEALTH (1954) Mortality and morbidity during the London fog of December 1952. Londres, Her Majesty's Stationery Office.

MUNN, R.E. (1973) Global environmental monitoring systems. Toronto (SCOPE Report 3).

O.M.S. (1979) Critères d'hygiène de l'environnement 6 : Principes et méthodes d'évaluation de la toxicité des produits chimiques. Partie I. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

WHITMAN, J. (1975) More on monitoring. Environ. Sci. Technol., 9: 611.

WYNDER, E.L. & GRAHAM, E.A. (1950) Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. J. Am. med. Assoc., 143: 329.

2. FLANS D'ETUDE

2.1 Introduction

Le présent chapitre est consacré aux méthodes à utiliser pour conduire une étude épidémiologique, en commençant par les travaux exploratoires, qui peuvent être fondés sur les états existants de mortalité ou de morbidité, sur des enquêtes sanitaires générales ou, parfois, sur des observations cliniques d'ampleur extrêmement limitée, et visent à donner des indications sur le rôle des facteurs environnementaux dans telle ou telle maladie ou affection. Ces études peuvent être intéressantes en vue de formuler des hypothèses que l'on pourra confirmer ou infirmer au moyen d'études spécialement conçues à cet effet et, le cas échéant, en vue d'essayer de dégager des relations quantitatives entre exposition et effet.

En général, c'est une distribution anormale d'une maladie dans une localité ou une population déterminée qui est à l'origine de l'enquête (que l'on peut considérer comme étant "orientée par l'effet"), encore que l'alerte soit parfois donnée par certaines caractéristiques de l'environnement dont on pense, pour des raisons toxicologiques plus générales, qu'elles risquent d'avoir des effets indésirables sur la santé ("enquête orientée par l'agent"). Un exemple de la première catégorie est donné par une récente épidémie de maladies respiratoires sévères et généralement invalidantes survenues en Espagne (Tabuenca, 1981; Aldridge & Connors, 1982). Cette épidémie a frappé des sujets d'âges extrêmement variés et habitant diverses régions du pays, de sorte qu'on a d'abord pensé qu'il fallait mettre en cause une infection respiratoire. Des enquêtes cliniques perspicaces qui se sont d'abord axées sur les nourrissons - parce qu'ils vivent dans un milieu plus confiné et reçoivent un régime alimentaire mieux défini - ont révélé que chaque cas était en rapport avec l'utilisation pour la cuisine d'une huile particulière qui s'est révélée chimiquement contaminée. Ces premières enquêtes ont constitué l'étude exploratoire, laquelle a permis de dégager une hypothèse susceptible d'être étudiée selon des techniques à la fois toxicologiques et épidémiologiques.

L'étude des effets lointains de l'exposition aux rayonnements ionisants lors des explosions atomiques au Japon, en 1945, peut être considérée comme ressortissant à la catégorie des études orientées par l'agent. Si les effets immédiats ont été désastreux et si tout donnait à penser que les survivants risquaient de contracter au cours des années suivantes d'autres maladies imputables aux radiations, on ignorait la nature exacte des effets et la forme des relations exposition/effet. Une étude longitudinale, dans laquelle on a suivi des

populations bien définies jusqu'à la mort des intéressés, a été mise au point pour étudier ces questions; il en est fait mention en détail à la section 5.6.8.5.

Dans les sections qui suivent, certains des types de plans les plus couramment utilisés dans les études épidémiologiques sont décrits, mais il est essentiel de souligner qu'il ne s'agit pas des diverses options qui s'offrent dans une situation donnée. Le choix du plan de l'étude dépend principalement des questions qu'on se pose (des objectifs de l'étude) et des contraintes résultant de divers facteurs : ressources disponibles, délai maximal au bout duquel il faut au moins disposer de réponses provisoires, accessibilité de la population étudiée et considérations d'éthique. Il est capital de commencer par formuler une hypothèse raisonnable, fondée dans toute la mesure du possible sur des données toxicologiques, et tout l'art consiste dans la conception d'une enquête qui permette de concilier l'idéal et le possible de façon à réunir un maximum de données utiles.

2.2 Inventaire préliminaire des connaissances acquises

Il faut procéder à un examen critique des publications existantes sur les caractéristiques cliniques et l'histoire naturelle de la maladie ou affection considérée, ce qu'on sait de ses causes, de sa distribution dans la population et de ses tendances dans le temps. Souvent, les publications parues en matière d'épidémiologie environnementale font état de résultats contradictoires, si bien qu'il faut s'efforcer d'établir les résultats qu'on peut considérer comme raisonnablement bien fondés.

Parallèlement, il faut passer en revue les données sur tous les facteurs environnementaux susceptibles d'avoir une influence, y compris leurs caractéristiques physico-chimiques, les interactions éventuelles avec d'autres agents, et tous les éléments connus au sujet de leur distribution spatiale et temporelle. On examinera également avec grand soin les données qui seraient disponibles sur les propriétés toxicologiques, telles qu'elles découlent de l'expérimentation animale ou d'autres méthodes d'essai biologique.

Dans certains cas, quand on se trouve brutalement confronté à de nouveaux problèmes et qu'il faut agir sans retard comme dans le cas du problème de l'huile de cuisine espagnole cité plus haut, ou de l'accident de Seveso où de la dioxine avait été répandue au voisinage d'une usine chimique (voir section 7.3), on peut être très mal renseigné sur les agents en cause ou sur leurs effets et, de toute façon, le temps manque pour les étudier. Même dans ces conditions, il est d'importance vitale d'examiner soigneusement les types d'études épidémiologiques qui peuvent et doivent être

entreprises. Si l'on s'engage sur une mauvaise voie au départ, on risque de perdre toute chance d'obtenir des résultats susceptibles de contribuer à l'identification des agents étiologiques et de pouvoir préciser les relations exposition/effet.

2.3 Etudes descriptives et utilisation des états existants

L'étude de la distribution générale d'une maladie et de ses causes environnementales possibles sur la base des états existants est qualifiée d'étude descriptive : il s'agit en effet de décrire la situation telle qu'elle existe dans la communauté, sans chercher particulièrement à étudier les symptômes, les fonctions physiologiques ou l'exposition à des agents particuliers au sein de groupes définis. Ce type d'étude peut être rangé dans la catégorie des études exploratoires mentionnées plus haut, mais il n'en constitue pas moins un travail important en soi : tel est le cas, par exemple, de la confection d'atlas détaillés de la mortalité cancéreuse qui sont en cours de préparation dans un certain nombre de pays (Mason et al., 1975; Editorial Committee for the Atlas of Cancer Mortality in the People's Republic of China, 1979; Japan Health Promotion Foundation, 1981).

Si les états anciens présentent souvent une fiabilité douteuse, ils ont aussi certains avantages et l'on s'en est servi non seulement pour des études descriptives mais également pour d'autres types d'études épidémiologiques, notamment des études rétrospectives et des études cas-témoin (sections 2.7 et 2.9). Par exemple, nombre des maladies et affections importantes dans les études relatives à l'hygiène du milieu (c'est le cas de certains cancers) ne surviennent que de longues années après une période d'exposition intense. En pareil cas, il est généralement rationnel de chercher la réponse aux questions posées en s'appuyant sur des données relatives aux effets des expositions antérieures.

Un autre avantage des états existants est d'ordre économique. Dans la plupart des situations, on constate que le temps nécessaire pour rassembler de nouvelles données dans le domaine considéré justifie qu'on consacre certains efforts au départ à l'étude des anciens dossiers.

Deux autres raisons militent en faveur de cette approche. Tout d'abord, l'évolution constatée avec le temps en matière d'hygiène de l'environnement; en général, l'exposition est moins intense à l'époque actuelle que par le passé. Les effets de l'exposition doivent normalement être plus évidents chez des sujets exposés à un niveau plus élevé. Par conséquent, si l'on désire répondre d'abord à la question de savoir s'il y a ou non un lien réel entre le risque étudié et l'agent environnemental soupçonné, il faut axer l'attention au départ

sur les groupes dits "à haut risque" chez qui un éventuel effet devrait se manifester le mieux. La seconde raison relève de considérations d'éthique. Quand on sait qu'un groupe de personnes a été exposé à une certaine substance toxique, il paraît être du devoir de la société d'évaluer les effets éventuels de cette exposition sur la santé en vue de prendre des mesures préventives.

2.3.1 Statistiques de mortalité

La collecte systématique de statistiques de mortalité au niveau national a commencé dans un certain nombre de pays vers le milieu du siècle dernier; par exemple, des éléments sont rassemblés au Royaume-Uni sur pratiquement chaque cas de décès survenu depuis 1837. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a pour mission de patronner et d'encourager la collecte de statistiques de mortalité exactes dans le monde entier et la majorité des pays en développement disposent aujourd'hui d'un système ou d'un autre leur permettant d'enregistrer, de rassembler, de traiter et de produire des statistiques de mortalité.

Cependant, toutes les séries de données systématiques présentent des inconvénients. La majorité des décès font l'objet d'un certificat établi par le généraliste qui s'occupait du défunt ou, parfois, par un fonctionnaire responsable d'une enquête quand on soupçonne une mort violente ou non naturelle, catégorie qui peut englober les maladies d'origine professionnelle. Bien que, dans de nombreux systèmes, la collecte des données se fasse avec un certain retard, comme la loi fait obligation d'enregistrer le décès et qu'il existe un corps d'officiers d'état civil responsable de cette question, le système central de dépouillement est en général régulièrement alimenté en données sur la mortalité. Dans la mesure où les autopsies contribuent à l'exactitude du diagnostic, leur pratique plus ou moins fréquente affecte la validité des comparaisons entre pays ou époques différentes (Moriyama et al., 1966). La vogue dont bénéficie tel ou tel diagnostic et le relâchement de la vigilance peuvent aussi être des causes d'erreur systématique.

Waldron & Vickerstaff (1977) ont étudié la question de l'exactitude du diagnostic posé au sujet d'une affection fatale et de la valeur des certificats de décès. Même lorsque le médecin clinicien a une idée très nette du diagnostic, il ne l'indique pas toujours sur le certificat de décès de façon à permettre un codage convenable de la cause de décès. Depuis un certain nombre d'années, on sait que la mort constitue généralement l'aboutissement d'un complexe pathologique, de sorte que le système international risque d'aboutir à des statistiques peu réalistes puisqu'il vise à extraire d'un

certificat de décès complet une unique cause de décès, qualifiée de cause initiale. Cette question a été débattue par plusieurs auteurs, par exemple par Alderson (1976). Malgré toutes ses imperfections, la Classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès (OMS, 1977) est fort précieuse. Elle contient des définitions et recommandations, ainsi que les règles à appliquer pour l'établissement des certificats médicaux, le codage des causes premières de décès et le contrôle de qualité.

Si l'on utilise, aux fins des études épidémiologiques, les certificats de décès eux-mêmes et non les statistiques officielles, il faut que le codeur confronte son chiffrage à celui du personnel national. A côté de la cause première du décès, on peut procéder à l'analyse des affections morbides mentionnées sur les certificats de décès. Ce point est intéressant pour l'étude des besoins des services de santé ainsi que pour l'étude de leurs rapports avec les risques environnementaux. Dans certains pays (par exemple les Etats-Unis d'Amérique, l'Ecosse et la Suède), on estime qu'il est intéressant de coder toutes les affections indiquées sur le certificat de décès.

2.3.2 Statistiques de morbidité

On dispose aujourd'hui dans de nombreux pays développés de toute une série de statistiques de morbidité, établies de façon systématique. Ces statistiques fournissent par exemple des renseignements sur les avortements, les cancers, les anomalies congénitales, les hospitalisations, les maladies infectieuses, la médecine scolaire et les absences pour maladie, y compris à la suite d'un accident du travail ou d'une maladie professionnelle.

L'OMS joue un rôle de premier plan dans la normalisation des statistiques de morbidité. Plusieurs articles du Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales ont été consacrés à divers aspects des méthodes nécessaires pour réunir, analyser et présenter les données relatives aux soins de santé, sous tous leurs aspects. Une mise au point générale sur cette question a été publiée par l'OMS (1967). Wagner (1976) a étudié 91 projets mis à exécution dans 25 pays d'Europe et portant sur les données traitées relatives aux patients libérés à la suite d'une hospitalisation. Ce rapport fournit des renseignements détaillés sur la saisie, le codage et le traitement des données mais il ne donne que quelques indications sur l'utilisation des éléments obtenus grâce à ces systèmes. Lors d'une conférence organisée dans le cadre de la Commission des Communautés européennes, on a étudié les rapports entre les enquêtes sanitaires conduites par interrogatoire direct, les enquêtes fondées sur des examens et les

données systématiquement consignées, après traitement, sur les dossiers d'hôpital lors de la sortie des patients; Armitage (1977) a indiqué quelles étaient les possibilités de collaboration internationale dans ce domaine et les sujets précis où cette collaboration semblait praticable.

Malgré la masse considérable de données de morbidité dont on dispose dans certains pays, l'emploi de ce type de renseignements exige en général beaucoup de soin, même pour des études exploratoires en matière d'épidémiologie environnementale. Les dossiers ne fournissent pas toujours une couverture complète de la population et les risques de biais intrinsèques sont nombreux, notamment au sujet de la catégorie socio-économique. C'est ainsi que les registres officiels d'absence pour maladie font apparaître de larges variations dans l'importance apparente des maladies selon la profession, mais ces différences tiennent souvent davantage à des facteurs sociaux ou à l'intensité de l'effort physique ou mental exigé par l'emploi rempli qu'à des risques précis hâtant la survenue de la maladie.

En revanche, les données réunies dans les registres du cancer constituent un appoint précieux par rapport aux données extraites des registres de décès. Chaque nouveau cas de cancer diagnostiqué est pris en compte dans ce système de sorte que, dans nombre de pays, on obtient une couverture à peu près complète de la population. Les techniques appliquées ont été étudiées par McLennan et al (1978). Si, dans le cas des registres du cancer comme dans celui des statistiques de mortalité, les comparaisons internationales sont rendues délicates par les différences touchant aux normes et pratiques en matière de diagnostic, on évite dans le premier cas certains des problèmes que soulève l'interprétation des statistiques de mortalité par suite de différences touchant aux schémas thérapeutiques; en outre, les registres du cancer sont particulièrement précieux pour l'étude d'affections comme le cancer de la peau qui s'accompagne d'un faible taux de létalité.

2.3.3 Populations exposées

De temps à autre, le nombre absolu de décès ou de cas associés à une maladie déterminée peut être intéressant en vue d'établir des relations avec les facteurs environnementaux sans qu'il soit nécessaire de tenir compte de l'effectif ou de la structure par âges de la population exposée. C'est particulièrement vrai pour les affections rares; par exemple, il a suffi d'identifier quelques cas d'angiosarcomes hépatiques, parallèlement à l'expérimentation animale, pour mettre en évidence un lien très net entre ce cancer et l'exposition professionnelle au chlorure de vinyle. De même, des

concentrations de cas de mésothéliome pleural ont suffi à faire apparaître le lien entre cette tumeur et divers types de fibres (crocidolite, amiante, chez certains groupes professionnels notamment en Afrique du Sud, ainsi qu'une roche volcanique locale de structure fibreuse inhabituelle dans le cas d'une communauté villageoise, en Turquie). En outre, la proportion des décès attribués à une certaine cause, parmi la totalité des décès survenus au sein d'un groupe défini, peut fournir d'utiles indications sur les facteurs environnementaux, à condition qu'on tienne compte des données de base concernant le sexe et l'âge (section 6.3.7.5).

Mais, de façon plus générale, il faut disposer de renseignements détaillés sur l'effectif et la structure par sexe et âge de la population exposée pour pouvoir interpréter correctement les statistiques de morbidité. Le calcul des taux appropriés est étudié plus à fond à la section 6.3.7 : il suffit de souligner ici l'importance qu'il y a à obtenir des données suffisantes sur le dénominateur de ces taux (population exposée) tout autant que sur le numérateur (nombre de décès ou de cas).

Dans la plupart des pays, on effectue périodiquement - environ tous les 10 ans - un recensement complet de la population et l'on peut obtenir une estimation de l'évolution intervenue dans l'intervalle à partir des états de natalité, de mortalité et de mouvements migratoires. Ces états permettent une ventilation détaillée par sexe et par âge, non seulement à l'échelle nationale mais également au niveau d'une ville ou de communautés plus restreintes à l'intérieur d'une ville. Même dans ces conditions, de grandes précautions s'imposent dans les études qui portent seulement sur une petite zone locale et il est parfois indispensable de vérifier ou de compléter les données officielles, éventuellement en allant jusqu'à effectuer un recensement officieux. De toute façon, cette manière de procéder est parfois nécessaire dans les pays où les données du recensement sont incomplètes ou la migration interne importante.

2.3.4 Différences géographiques en matière de morbidité et de mortalité

Il est possible de confronter les taux de morbidité et de mortalité, après une normalisation convenable (section 6.3.7.3), d'un pays à l'autre ou, à l'intérieur d'un pays donné, entre divers groupes caractérisés par leur région de résidence ou tout autre paramètre (par exemple l'appartenance ethnique) inscrit sur les dossiers officiels. Ces taux peuvent, dans une mesure limitée, donner une idée qualitative de l'exposition aux agents environnementaux, permettant ainsi certaines études exploratoires. Toutefois, les comparaisons

internationales se heurtent à d'innombrables difficultés, tenant, entre autres, à des différences dans la pratique du diagnostic. C'est ainsi que dans les années 50, le taux de mortalité par bronchite était d'environ 25 fois plus élevé en Scandinavie qu'au Royaume-Uni. Soupçonnant qu'un tel écart était en partie artificiel et s'expliquait par des définitions différentes, on a entrepris des études sur l'importance relative, d'un pays à l'autre, de la bronchite et de l'emphysème comme cause de décès, indiquée sur les certificats (Fletcher et al., 1965). Dans le présent cas, il est apparu que si les différences dans la terminologie et la réglementation applicables à la fixation de la cause de décès expliquaient en assez grande partie la différence constatée entre le Royaume-Uni et les autres pays, il fallait probablement incriminer aussi les facteurs environnementaux. Mais, pour approfondir la question, on a dû mettre sur pied des études spécialement conçues à cette fin (Holland et al., 1965).

En général, les oppositions d'une région à l'autre d'un même pays sont normalement moins prononcées qu'entre des pays différents, mais elles peuvent être davantage révélatrices des influences de l'environnement. L'un des écarts, peut-être le plus extraordinaire qu'on ait découvert jusqu'ici à l'intérieur d'un pays, est celui du risque de cancer de l'oesophage chez la femme, qui varie dans la proportion de 1 à 30 le long de la rive iranienne de la Caspienne où, dans les zones à incidence élevée, cette forme de cancer, généralement rare chez la femme (Kmet & Mahboubi, 1972), est 2 à 3 fois plus fréquente que le cancer du sein qui a pourtant une incidence relativement élevée en Amérique du Nord et en Europe.

Ce type de variations ne se rencontre pas seulement dans les pays en développement. En Angleterre, l'incidence du cancer de l'estomac est 50% plus élevée à Liverpool qu'à Oxford. Certes, un examen attentif montre que les différences qui apparaissent sur les cartes récemment publiées de la mortalité par cancer (citées au début de la section 2.3), tiennent en partie à des artefacts; mais d'autres sont bel et bien réelles et méritent un examen.

Cette mortalité contrastée peut en partie être expliquée par une distribution différente des classes sociales dans les zones en question, qui module l'influence de grands facteurs écologiques, tels que le mode de vie, la concentration des immigrants récents ou de certains groupes ethniques ou encore la migration sélective vers l'intérieur ou l'extérieur des zones en question, de membres de la collectivité en relativement bonne condition physique.

Les études fondées sur les données de mortalité et de morbidité qui font l'objet d'une collecte systématique doivent en général se limiter à des comparaisons reposant sur le lieu de résidence au moment du décès ou de la survenue de la

maladie en question, ce qui constitue un facteur limitatif dans les études relatives à des maladies chroniques, particulièrement dans les pays qui connaissent une forte migration interne. En revanche, dans le cas des mouvements migratoires d'un pays à l'autre, les dossiers officiels du pays d'origine sont souvent conservés et il est possible de comparer la situation des immigrés avec celle de leurs compatriotes, tant dans le pays d'origine que dans le pays d'accueil. On peut ainsi élucider en partie le rôle relatif des facteurs génétiques et des facteurs écologiques dans l'apparition de la maladie.

En changeant de pays, le migrant se trouve plongé dans un nouveau milieu et soumis à d'autres types d'exposition. Si les différences observées d'un pays à l'autre en ce qui concerne les divers risques de maladie étaient dues à des facteurs génétiques, l'incidence ne serait pas modifiée par les mouvements migratoires. Pourtant, comme les premières études de Haenszel & Kurihara (1968) l'ont montré, les taux de morbidité et de mortalité associés au cancer chez les populations d'immigrés se rapprochent progressivement de leur valeur habituelle dans le pays d'accueil.

2.3.5 Tendances chronologiques

Les tendances séculaires des taux de morbidité ou de mortalité associés à une maladie particulière peuvent être révélateurs d'un effet possible de facteurs environnementaux, encore que l'interprétation soit rendue plus complexe par l'influence du progrès des thérapeutiques, etc. Par exemple, le XX^e siècle a été marqué, dans la plupart des pays développés, par une diminution considérable de la mortalité associée à la tuberculose pulmonaire. Mais il est difficile de faire le tri entre tous les facteurs responsables : pour une grande part, cette diminution est survenue avant qu'on dispose d'un traitement réellement efficace, grâce aux antibiotiques, et, dans une certaine mesure, on peut l'attribuer à des facteurs écologiques au sens le plus large, c'est-à-dire à l'amélioration du logement et des conditions sociales ainsi qu'au progrès des soins médicaux en général.

Dans de nombreux pays, l'incidence du cancer du sein, du poumon, du pancréas et de la prostate est en hausse. On a avancé l'idée, particulièrement dans le cas du cancer pulmonaire, que cette progression tenait à des artefacts : la qualité accrue du diagnostic, des modifications dans la classification, etc. (Percy et al., 1974). S'il est probable que ces facteurs ont exercé une influence, il est bien difficile de croire que, s'agissant d'un organe aussi accessible que le sein, ils expliquent davantage qu'une faible partie de l'augmentation observée. La multiplication des cas de mélanomes

cutanés malins, qui constituent un type de cancer très accessible, a fait l'objet d'une étude très rigoureuse de la part de Magnus (1973) et d'autres chercheurs qui ont conclu que cette augmentation était bien réelle. Aux Etats-Unis d'Amérique, le cancer de l'oesophage a doublé dans la population négroïde, depuis 1935. Cependant, il ne faut pas oublier que la mortalité globale par cancer dans ce pays serait en diminution chez les hommes de race caucasoidé si l'on excluait les cancers pulmonaires résultant du tabagisme et que, d'ailleurs, l'incidence globale du cancer diminue lentement chez les femmes de cette race (Devesa & Silverman, 1978).

Quand on examine des tendances sur une longue période, il importe toujours de s'assurer qu'on utilise des taux spécifiques par sexe/âge ou des données corrigées pour l'âge (section 6.3.7.4), étant donné que, dans la plupart des pays, la forme de la pyramide des âges a considérablement changé au cours des dernières décennies. Parfois, la divergence des tendances observées chez les hommes et chez les femmes fournit des indications quant aux facteurs responsables, par exemple dans le cas du cancer du poumon pour lequel l'augmentation brutale des taux de mortalité s'est produite plus tôt chez les hommes que chez les femmes (par suite de l'effet du tabagisme à la cigarette).

2.3.6 Associations avec des indices environnementaux

Parallèlement aux orientations générales que l'on peut tirer de l'étude des différences géographiques et de l'évolution de la mortalité et de la morbidité, on peut souvent partir des observations relatives aux facteurs alimentaires ou à la pollution de l'air ou de l'eau, etc., pour effectuer des études descriptives complémentaires.

Par exemple, Holland et al. (1979) ont passé en revue un grand nombre d'études portant sur les associations entre la mortalité et les observations systématiques faites au sujet de la pollution de l'air dans les villes. Si la plupart de ces études font apparaître une corrélation positive avec la teneur en polluants tels que la fumée, les matières particulaires totales en suspension ou le dioxyde de soufre, il y a probablement intervention de facteurs parasites^a dont il n'a pas été tenu compte, tout particulièrement l'usage du tabac. Ces premières études avaient cependant tout leur prix en tant qu'études exploratoires, débouchant sur la mise sur pied d'études expressément conçues en vue de contrôler l'hypothèse selon laquelle l'exposition à l'air pollué des villes contribue à l'apparition d'affections respiratoires chroniques.

a Définis à la section 6.4.5.3.

2.3.7 Registres de cas

Comme indiqué à la section 2.3.3, on peut parfois identifier des agents environnementaux ayant un lien avec la survenue d'affections relativement rares en s'appuyant simplement sur la concentration de quelques cas dans une zone circonscrite ou dans une profession particulière. Il est rarement possible de déceler de la sorte un lien entre une exposition et une affection toutes deux fréquentes; cependant, en adoptant une approche "orientée par l'effet", on peut établir des registres de cas en faisant appel aux hôpitaux et/ou aux généralistes pour certaines affections dans lesquelles on soupçonne a priori (par exemple par suite des irrégularités de la distribution géographique) une influence écologique. On peut alors, en procédant à une analyse rigoureuse des antécédents domestiques et professionnels, repérer un dénominateur commun dont le rôle est ensuite précisé par de nouvelles études épidémiologiques et toxicologiques.

Dans les pays en développement, une évaluation soignée d'un plus grand nombre de cas et des antécédents correspondants peut cependant aider à rassembler les données de base en l'absence de statistiques officielles complètes. Mais même en procédant de la sorte, si l'on considère qu'un seul agent de soins de santé primaire peut avoir la charge de 3000-5000 personnes, les importantes variations aléatoires auxquelles il faut s'attendre pour les taux de morbidité ou de mortalité n'ont pas grande signification; il faudrait probablement réunir les données au niveau d'un district ou d'une province pour faire apparaître une pathologie locale inhabituelle (OMS, 1983).

2.3.8 Enquêtes générales

Si les techniques d'enquêtes, qui sont examinées plus en détail dans la suite du présent chapitre, constituent une partie essentielle de la plupart des plans d'études, les enquêtes démographiques régulières effectuées dans de nombreux pays à des fins administratives peuvent présenter de l'intérêt comme études écologiques exploratoires. C'est ainsi qu'au Royaume-Uni il existe une enquête générale auprès des ménages qui comporte des questions sur les dépenses consacrées par l'unité familiale à son alimentation, etc., et donne également l'occasion de poser des questions sur les maladies récentes. On peut envisager des questions supplémentaires sur des domaines susceptibles d'influer sur la santé et on a obtenu effectivement de la sorte des données qui ont permis, parallèlement aux états de mortalité, de mettre en évidence des relations très nettes entre le tabagisme et la profession ou la mortalité par cancer du poumon (Office of Population

Censuses and Surveys, 1978). L'application des renseignements fournis par d'autres types d'enquêtes est examinée plus à fond à la section 4.2.2.

2.4 Formulation d'hypothèses

Les études ont d'autant plus de chances d'aboutir qu'elles reposent sur des hypothèses mieux formulées. Ces dernières peuvent être élaborées d'après les résultats de diverses études descriptives, relevant des catégories examinées plus haut. Pour l'essentiel, il s'agit d'essayer de mettre en évidence un lien entre des effets sanitaires soigneusement précisés et l'évaluation de l'exposition à des agents environnementaux bien définis. Les études épidémiologiques ne peuvent pas démontrer en soi que tel agent exerce tel effet sur la santé; en revanche, elles permettent de chiffrer l'intensité du lien entre la présence de l'agent et la survenue de l'effet postulé. Des analyses statistiques appropriées peuvent ensuite déterminer la probabilité pour qu'une association aussi nette que celle qu'on observe soit le simple fait du hasard (section 6.4.1). Quant à savoir si l'on a identifié l'agent réellement responsable ou si l'association apparente est un simple artefact, par suite de corrélations avec l'exposition à d'autres agents ou facteurs non étudiés, la réponse exige des études épidémiologiques complémentaires et, si possible, des travaux de toxicologie.

La plupart des investigations en matière d'éco-épidémiologie environnementale sont nécessairement de nature observationnelle, en ce sens qu'il s'agit d'observations fondées sur des situations existantes. Des associations seront d'autant plus faciles à faire ressortir qu'on aura la possibilité de comparer des groupes inégalement exposés à l'agent en cause mais, en dernière analyse, il faut effectivement vérifier les hypothèses concernant la forme exacte des relations exposition/effet dans des situations expérimentales permettant au chercheur d'agir sur l'exposition dans une certaine mesure.

Si l'hypothèse de travail doit être aussi simple que possible, force est de reconnaître que les causes de mauvaise santé sont couramment multifactorielles et que l'environnement, bien qu'il comprenne de nombreux compartiments, exerce une action de type synergistique puisque ces effets peuvent être supérieurs à la somme des effets exercés par chacun des éléments constitutifs. Il peut se faire que dans les analyses statistiques ultérieures, on mette au point une variable de nature complexe pour décrire les effets combinés de l'exposition à toute une série d'agents différents, mesurée au cours de l'étude (Cassell & Lebowitz, 1976); mais une telle conception est difficile à incorporer dans les hypothèses initiales.

Il peut être utile de voir dans la formulation et la vérification des hypothèses en matière d'éco-épidémiologie une illustration, pour l'essentiel, d'un procédé scientifique, celui de l'itération : partant d'une hypothèse initiale (ou brute), on rassemble des données à partir des sources disponibles ou au moyen d'investigations planifiées, puis on contrôle la validité de cette hypothèse et, en cas de rejet, on la modifie ou l'affine, et l'on réunit de nouveau des données en vue de vérifier la nouvelle version.

Les principaux types de plans d'études en matière d'éco-épidémiologie sont exposés, avec quelques-unes de leurs principales caractéristiques, au tableau 2.1 et décrits plus en détail ci-après.

2.5 Etudes transversales

Les études transversales, parfois désignées sous le nom d'études de prévalence, renseignent sur la fréquence (prévalence) de la maladie à un moment donné. L'estimation des diverses sources d'exposition et la mesure des caractéristiques individuelles et des effets biologiques peuvent se faire au même moment ou être établis à partir des dossiers existants. Supposons, par exemple, qu'un chercheur se pose la question : Observe-t-on plus fréquemment de petites opacités à la radiographie thoracique chez les soudeurs que chez les autres hommes (du même âge) ? Il peut chercher à répondre à cette question en se procurant 1000 clichés de soudeurs et 1000 clichés d'hommes exerçant une autre activité. Après avoir mélangé les clichés de façon à procéder en aveugle, c'est-à-dire à ignorer si tel cliché provient d'un soudeur ou d'un non-soudeur, il confiera l'examen des 2000 clichés à deux lecteurs indépendants qui procéderont à leur classification en fonction des anomalies observées, lesquelles seront ensuite comparées, pour les soudeurs et les non-soudeurs, à l'intérieur de groupes d'âges de 5 ou 10 ans. Une telle démarche constituerait une véritable étude transversale. En pratique, il est rare qu'une étude transversale soit limitée de façon aussi précise dans le temps.

En général, des données historiques sont recueillies de sorte que l'étude comporte un élément rétrospectif. Par exemple, on se renseignera sur les modalités d'usage du tabac dans le passé et à l'époque actuelle, on recherchera les antécédents professionnels, en entrant dans le détail de tous les emplois remplis depuis la sortie de l'école et, fréquemment, sur les caractéristiques résidentielles de chaque communauté où l'intéressé a vécu ainsi que sur son alimentation ou sur toute situation d'exposition, actuelle et antérieure, susceptible d'avoir de l'importance. Deuxième aspect de l'étude : la maladie, pour laquelle on cherche souvent à déterminer à

Tableau 2.1 Principales caractéristiques des divers plans d'études en éco-épidémiologie

Plan d'étude	Population	Exposition	Effets sur la santé	Caractéristiques des variables parasitaires	Problèmes	Avantages
Etude descriptive	Diverses sous-populations	Relevés de mesures antérieures	Statistiques de morbidité et de mortalité, registres de cas, etc.	Difficiles à isoler	Difficulté à établir les relations cause/résultat et exposition-effet	Méthode bon marché, utile en vue de formuler une hypothèse
Etude transversale	Communautés ou groupes; comparaison de groupes exposés et non exposés	Actuelle	Actuels	Généralement faciles à mesurer	Difficulté à établir une relation causale; l'exposition et la pathologie au moment considéré peuvent être sans lien	Etude praticable rapidement; permet l'utilisation de populations nombreuses et l'estimation de la portée du problème (prévalence)
Etude prospective	Communautés ou groupes spécifiques; comparaison de groupes exposés et non exposés	Définie au début de l'étude	A déterminer au cours de l'étude	Généralement faciles à mesurer	Méthode coûteuse et longue; les catégories d'exposition peuvent changer; taux d'abandon élevé	Méthode permettant d'estimer l'incidence et le risque relatif; applicable à de nombreuses maladies; permet d'obtenir, indirectement, une relation de cause à effet
Etude rétrospective de cohorte	Groupes particuliers, par exemple des groupes professionnels, des patients ou des assurés	Survvenue antérieure-ment - des relevés de mesures antérieures	Survvenus antérieurement, nécessairement des relevés de mesures et de diagnostics antérieurs	Mesuré souvent difficile du fait de la nature rétrospective (par exemple tabagisme ancien)	Evolution de l'exposition/effet tout au long de l'étude; nécessité de s'appuyer sur des relevés qui ne sont pas toujours suffisamment rigoureux	Méthode moins coûteuse et moins rapide que l'étude prospective de cohorte; donnant des résultats semblables si l'on dispose de relevés antérieurs en nombre suffisant

Tableau 2.1 (suite)

Plan d'étude	Population	Exposition	Effets sur la santé	Caractéristiques des variables parasites	Problèmes	Avantages
Étude chronologique	Importante collective par exemple té comptant plusieurs millions de personnes; groupes sensibles, par exemple des asthmatiques	Actuelle, par exemple variations quotidiennes de mortalité de l'exposition	Actuels, par exemple variations quotidiennes de la mortalité	Souvent difficiles à éliminer, par exemple, effets de la grippe	De nombreuses variables parasites souvent difficiles à mesurer	Utile pour les études sur des effets aigus
cas-témoins	Groupes généralement petits; opposition de sujets malades (cas) ou non malades (témoins)	Survenue dans le passé et déterminée à partir de registres ou par interrogatoires directs	Connus en début d'étude	Possibles à éliminer en consultant des groupes appariés en conséquence	Généralisation difficile par suite du faible effectif des groupes étudiés; certains biais sont inhérents à la méthode	Relativement bon marché et rapide; méthode utile pour l'étude de maladies rares
Etude expérimentale (d'intervention)	Communautés ou groupes particuliers (d'intervention) liés	Connue/réglable	A mesurer au cours de l'étude	Leur effet peut être éliminé par randomisation lors de la constitution des groupes	Méthode coûteuse; considérablement plus avancée nécessaire de la part des sujets; abandons fréquents	Résultats bien accentués; causalité bien démontrée
Surveillance continue ou non	Communautés ou groupes spéciaux	Actuelle	Actuel	Difficiles à éliminer	Difficulté à relier les données sur l'exposition aux effets	Méthode bon marché si l'on utilise les données provenant de réseaux de surveillance en place

quelle époque elle a débuté, dans quelles conditions elle s'est installée et comment elle a évolué, tout en se renseignant sur les affections antérieures qui pourraient être intéressantes. Ainsi, bien que les données soient recueillies à un même instant, elles se rapportent fréquemment à des événements qui se sont déroulés sur une durée de plusieurs années. Les dossiers d'hôpital, les renseignements fournis par les médecins sur les épisodes morbides antérieurs et toutes les mesures susceptibles d'avoir été effectuées sur les facteurs environnementaux en cause sont utilisables, si l'on estime que ces sources peuvent apporter des informations utiles en vue de l'étude.

a) Choix de la population

Les études transversales sont souvent mises sur pied en vue de comparer la prévalence de la maladie à différents endroits et dans divers groupes de populations en fonction de leur exposition, mesurée, évaluée ou postulée. Les deux types de population les plus fréquents qu'il convient d'envisager sont la population générale qui regroupe la totalité de la collectivité ou l'un de ses secteurs (défini sur la base de l'âge, du sexe ou de la race) et une catégorie professionnelle. La première solution convient en général mieux pour l'étude d'une exposition de plus grande ampleur, au niveau de la communauté (pollution atmosphérique, qualité de l'eau et contaminants, effet d'un temps chaud ou froid, pollution d'un quartier à proximité d'une usine ou fabrique). Parfois, les familles des ouvriers sont exposées à des polluants d'origine industrielle du fait, évidemment, des émissions locales, mais également par l'intermédiaire des poussières que l'ouvrier rapporte chez lui, sur ses vêtements. De nombreuses études mettent l'accent sur l'état de santé des enfants (par exemple, Golubev et al., 1979; Dantov et al., 1980); outre que la question est importante en soi quand on s'intéresse principalement à des agents environnementaux de type général, il est possible, en procédant ainsi, de réduire au minimum l'effet des variables parasites que sont le tabagisme et l'exposition professionnelle. Chez les adultes, on peut choisir une catégorie professionnelle unique pour éviter que les résultats ne soient faussés par l'influence de facteurs professionnels particuliers.

b) Evaluation de l'exposition et des effets sur la santé

L'indice utilisé pour mesurer la fréquence d'une maladie lors d'une étude transversale est la prévalence (ou taux de prévalence), c'est-à-dire le rapport du nombre de personnes atteintes dans le groupe à l'effectif total de ce groupe.

S'agissant de variables physiologiques ou biochimiques, la moyenne et la distribution sont les paramètres à prendre en considération (section 7.3.6.1). Mais, comme dans le cas de l'exposition, des questions judicieusement posées permettent de se faire une première idée de l'époque de survenue, de l'évolution et de la progression de l'effet; on peut aussi rechercher les données déjà consignées dans les états et registres divers.

c) Variables parasites

Il n'est pas possible de dresser la liste de toutes les variables parasites dont il faut tenir compte. Elles varient d'une étude à l'autre selon l'affection étudiée et, bien souvent, il n'est pas possible d'en éliminer entièrement l'influence. Cependant, il faut s'assurer que l'on a bien repéré les variables parasites potentielles au stade du plan de l'étude et enregistré tous les renseignements disponibles à leur sujet. Quand on examine un seul groupe de sexe/âge, il faut parfois vérifier que les groupes opposés que l'on choisit en vue de l'étude présentent une distribution semblable par âge et par sexe, en procédant à un sondage stratifié. Dans le cas de l'âge, des groupes de 10 ans suffisent dans la plupart des cas. Le tabagisme s'est révélé si important dans une multitude des effets susceptibles d'être étudiés qu'il faut toujours prendre note des habitudes de l'intéressé. Souvent, il sera bon d'inclure un indice révélateur des conditions sociales : nombre d'années d'études, profession, nature et qualité du logement, degré de surpopulation du logement, etc. D'autres facteurs doivent être pris en considération dans certaines études, mais non de façon systématique. Bref, on ne peut accorder l'attention qui convient aux variables parasites que si l'on étudie attentivement, avant l'étude et au stade de la conception, ce qu'on sait, notamment sur le plan épidémiologique, des causes de l'effet étudié.

d) Analyse

Dans de nombreuses régions du monde, les chercheurs ne peuvent s'appuyer en matière de statistiques que sur des moyens limités et l'aide de non-spécialistes. L'absence de moyens statistiques élaborés ne doit pas détourner les candidats à la recherche d'entreprendre des études de prévalence. Si l'exploitation complète des résultats de ces études exige parfois l'application de méthodes passablement complexes, il n'est pas nécessaire de faire appel à un appareil statistique élaboré pour dégager des connaissances nouvelles et importantes sur les relations qui existent entre facteurs environnementaux et indices sanitaires. Quelques

précautions sont essentielles : le respect des principes du plan d'étude, mentionnés plus haut; l'application stricte des protocoles et méthodes d'enquête (chapitre 5); et la description soigneuse des résultats, conformément aux indications de la section 6.3.

e) Avantages et inconvénients

Une étude transversale peut fournir la réponse à de nombreuses questions. C'est ainsi que la méthode a été largement utilisée pour comparer la prévalence des symptômes respiratoires et l'intégrité de la fonction pulmonaire dans divers groupes de personnes habitant des endroits et occupant des emplois différents et soumis à une exposition plus ou moins intense. Les études de prévalence ont été appliquées à diverses affections chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïdale, la bactériurie asymptomatique, le diabète sucré, l'hypertension, l'ulcère gastroduodénal, les accidents cérébro-vasculaires et les coronaropathies. En milieu professionnel, des études transversales sur l'exposition à diverses substances chimiques, poussières, fumées et gaz ont souvent fourni des données utiles pour orienter la décision en ce qui concerne les niveaux admissibles pour telle ou telle substance sur les lieux de travail. Par exemple, le seuil fixé pour le mercure dans les locaux de travail l'a été au départ sur la base d'une étude transversale (Neal et al., 1937) et, en l'absence de données nouvelles à ce sujet, cette valeur n'a pas été modifiée pendant 25 ans. C'est également sur la base d'études transversales qu'on a fixé les normes relatives aux poussières de coton dans le cadre professionnel (Roach & Schilling, 1960).

Ainsi, malgré certaines difficultés d'interprétation, qui seront examinées plus loin, la connaissance de la prévalence d'une maladie dans des groupes et à un moment déterminés peut fournir les données importantes nécessaires en vue d'une action préventive. En tout état de cause, une étude transversale constitue un préliminaire indispensable pour toute étude longitudinale ou prospective. Par exemple, si l'on veut mesurer l'incidence d'une maladie (c'est-à-dire le taux de survenue de nouveaux cas), il est essentiel d'identifier les sujets déjà atteints de la maladie en question.

Des difficultés peuvent se poser par suite du choix opéré à l'intérieur des groupes étudiés. On a fait grand bruit au sujet d'un prétendu "effet du travailleur bien portant" dans les études sur la santé des travailleurs, et il est exact que cet effet conduit dans certains cas à sous-estimer le risque. Mais, de toute façon, il s'agit là seulement d'un des nombreux artefacts qui peuvent survenir du fait du choix de la population (Fox & Collier, 1976).

On notera que certains emplois ont la faveur de personnes en moins bonne forme que la moyenne. Dans les années 50, Stewart & Hughes (1951) ont noté l'attrait particulier de l'industrie de la chaussure pour les tuberculeux. A l'intérieur des professions, une certaine sélection peut s'opérer. Dans les houillères, les hommes en meilleure condition physique peuvent par exemple rechercher des postes empoussiérés mieux rémunérés, tandis que les mineurs handicapés abandonnent les chantiers d'abattage pour venir travailler à la traction ou même "au jour", dans des emplois moins pénibles. Bien entendu, il arrive aussi que les travailleurs handicapés abandonnent complètement cette branche d'industrie de sorte qu'ils ne sont pas pris en compte dans une étude de prévalence. L'influence de ces mouvements peut être difficile à mettre en évidence dans une étude transversale. C'est ainsi qu'une étude déjà ancienne sur le cancer pulmonaire dans la fabrication des chromates, fondée sur la méthode transversale (Bidstrup & Case, 1956), n'a révélé aucune augmentation du risque de cancer en liaison avec cette exposition tandis qu'un risque accru a bel et bien été mis en évidence dans enquête prospective ultérieure.

A l'intérieur des collectivités locales, il existe aussi d'importants facteurs sélectifs qui peuvent se répercuter sur le plan des études transversales. Sans parler de la "polarisation" des différentes classes sociales dans les divers quartiers d'une ville, les moins aptes ont tendance à rester dans les zones défavorisées tandis que les autres vont s'installer ailleurs. Dans les grandes villes en rapide expansion des pays en développement, les nouveaux venus ont tendance à se regrouper dans certains quartiers et l'on a noté que les citadins de fraîche date sont davantage affectés par la pollution urbaine que les anciens habitants, qui s'y sont parfois adaptés.

2.6 Etudes prospectives et études de suivi

Ces deux types d'études peuvent être examinés simultanément bien qu'ils présentent certaines différences quant à leurs principes. Dans les études prospectives, les sujets étudiés sont observés pendant un certain laps de temps conformément aux protocoles d'étude fixés dès le début. A la suite d'une étude transversale, on peut analyser les observations initiales plus en détail en se servant de données complémentaires devenues disponibles. En revanche, dans une étude de suivi, contrairement au cas d'une étude prospective qui est organisée en tant que telle dès le départ, il n'est pas toujours possible d'appliquer toutes les méthodes utilisées au cours de l'étude transversale elle-même. Dans ce qui suit, il

est uniquement fait mention des études prospectives "classiques".

Les études prospectives permettent au chercheur de mesurer le taux de survenue (incidence), le taux d'aggravation (évolution ou complications), le taux d'amélioration (rémissions) et le taux de mortalité d'une maladie. Des mesures fonctionnelles répétées au niveau de différents organes permettent de mettre en évidence l'évolution pathologique. Des études de ce type ont été effectuées, par exemple dans le cas de maladies respiratoires chroniques comme la bronchite chronique, l'emphysème et les pneumoconioses et dans celui de l'hypertension, en s'intéressant plus particulièrement aux facteurs qui influent sur la tension artérielle et son évolution avec le temps.

a) Choix de la population

Les études prospectives peuvent être effectuées sur la collectivité en général ou dans certaines sous-populations particulières. On peut donner divers exemples : l'étude de Framingham conduite au Massachusetts sur la pathologie cardiaque (Gordon & Kannel, 1970), l'étude de santé communautaire de Tecumseh, Michigan (section 5.6.8.4), l'étude consacrée par l'Atomic Bomb Casualty Commission sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki (section 5.6.8.5), l'étude de Cochrane et al. portant sur un certain nombre de maladies dans le Rhondda Fach and Vale du Glamorgan (Cochrane, 1960), les études consacrées à la pollution atmosphérique dans le New Hampshire par Ferris et al. (1973), ainsi qu'aux Pays-Bas par Van der Lende et al. (1973) et par Douglas & Waller (1966) et, enfin, les études sur la pathologie respiratoire en Arizona (section 5.6.8.3).

Pour des raisons d'économie, les études prospectives mettent souvent à profit les données concernant certaines catégories professionnelles ou groupes d'assurés ainsi que les données provenant de registres de patients qui ont subi un traitement dont les modalités peuvent soulever des questions quant aux effets secondaires indésirables ultérieurs. Divers exemples peuvent être donnés de ces études prospectives portant sur des groupes professionnels : l'étude, parmi le corps médical britannique, des liens entre tabagisme et cancer des voies respiratoires et autres causes de décès (Doll & Peto, 1976), les études consacrées aux cardiopathies coronariennes, par exemple par Stamler et al. (1975) et Doyle et al. (1957), et les études de Fletcher & Tinker (1961) sur les maladies cardio-vasculaires et respiratoires. Comme exemple d'études prospectives axées sur des groupes de patients, on peut citer diverses études du cancer chez les enfants traités par irradiation du thymus et l'étude de la leucémie chez les

sujets atteints de spondylarthrite ankylosante traitée par radiothérapie.

L'étude conduite en Grande-Bretagne sous le nom de Pneumoconiosis Field Research dans les houillères constitue l'un des meilleurs exemples d'étude prospective visant à analyser l'influence de l'exposition professionnelle sur diverses affections respiratoires des mineurs de charbon (Jacobsen, 1981). Sans entrer dans les détails, indiquons seulement qu'on a choisi un échantillon de 24 exploitations en Angleterre, en Ecosse et au Pays-de-Galles et examiné la totalité du personnel qui a dû répondre à un questionnaire sur les symptômes respiratoires avant de subir un examen spirométrique et anthropométrique ainsi qu'une radiographie thoracique et cela à plusieurs occasions sur une période de 20 ans. Des prélèvements de poussière ont été effectués dans les fosses en vue d'estimer l'exposition cumulative aux poussières de chaque ouvrier. Ces mesures d'empoussièrement ont été mises en rapport avec divers indices pathologiques tirés à la fois des données transversales initiales et des observations longitudinales. De la sorte, on a pu estimer l'influence de l'exposition aux poussières dans les houillères sur les affections respiratoires (bronchite, altération de la fonction pulmonaire, pneumoconiose et mortalité) avec une rigueur qui ne sera probablement jamais dépassée. L'étude de Jacobsen illustre bon nombre des caractéristiques les plus intéressantes de ce travail; on en trouvera au tableau 2.2 son résumé et la façon dont l'étude a été conduite.

b) Choix des témoins ou groupes de comparaison

Dans le cas des études prospectives, on peut choisir des témoins externes ou internes. Souvent, on se sert de la population générale ou d'un secteur particulier de celle-ci comme groupe témoin externe. Les valeurs de la mortalité ou de la morbidité enregistrées chez les membres de la population considérée (on se sert en général de taux spécifiques par âge, sexe et race) au cours de la période d'observation constituent les éléments de référence auxquels on compare la mortalité ou la morbidité observées au sein de la cohorte étudiée. Dans les études prospectives portant sur une catégorie professionnelle, le recours à la population générale comme groupe témoin introduit un risque d'erreur systématique, couramment désigné sous le nom d'effet de "travailleur bien portant". Ce biais de sélection semble plus important dans le cas des maladies chroniques prolongées, telle que l'hypertension ou la cardiopathie rhumatismale, que pour les maladies de durée relativement brève et ne comportant pas de prodromes; cependant, cet effet se fait sentir également dans le cas des tumeurs malignes, notamment le cancer des voies respiratoires

Tableau 2.2 Déroulement et évolution de la recherche en matière de pneumoconiose^a

	1953	1958	1963	1968	1973
1ère série d'enquêtes	2ème série d'enquêtes	3ème série d'enquêtes	4ème série d'enquêtes	5ème série d'enquêtes	6ème série d'enquêtes
24 exploitations	24 exploitations	24 exploitations	10 exploitations	16 exploitations ^b	
31 629 mineurs	21 849 (69%) mineurs du groupe initial	14 888 (47%) mineurs du groupe initial	4 077 (13%) mineurs du groupe initial	5 709 (< 18%) mineurs du groupe initial ^b	
(+ 477 autres provenant d'une 25ème exploitation)	(+ 8 463 autres)	(+ 11 649 autres)	(+ 6 311 autres)	(+ 5 735 autres)	

a D'après Jacobsen (1981).

b Y compris certains anciens mineurs vus lors des enquêtes "de suivi". Pour 2 600 mineurs (8%) du groupe initial étudié dans 10 exploitations, on dispose de données complètes sur les examens radiologiques et l'exposition aux poussières.

- Remarques: 1. Radiographie et interrogatoires au sujet des antécédents professionnels lors de toutes les enquêtes.
 2. Registre de présence tenu tout au long de l'étude dans les groupes professionnels.
 3. Spirométrie, anthropométrie et questionnaire sur les symptômes respiratoires et les habitudes en matière de tabagisme lors de toutes les enquêtes à partir de la deuxième.
 4. Des mesures plus complexes de la fonction pulmonaire ont été effectuées sur un échantillon lors des 4ème et 5ème série d'enquêtes.
 5. Echantillonnage des poussières dans les groupes professionnels:
 1952 A l'aide du précipitateur thermique.
 1965 A l'aide de l'échantillonneur gravimétrique.
 6. 1971 Etude de mortalité sur un échantillon (56%) des hommes vus lors de la première série d'enquêtes.
 7. 1974 Début des enquêtes de suivi chez les survivants du même échantillon (mineurs et anciens mineurs).
 8. 1977 Extension de l'étude de mortalité en vue d'y inclure la totalité (31 629) des mineurs vus lors de la première série d'enquêtes.

(Fox & Collier, 1976). La solution idéale en matière de témoins serait de pouvoir choisir des sujets semblables à ceux du groupe étudié à tous égards, à l'exception de leur exposition à l'agent en cause. Par exemple, on utilise fréquemment les ouvriers employés dans la même industrie ou dans la même usine, mais non exposés à l'agent considéré, comme témoins internes dans les études de cohorte portant sur des travailleurs exposés à l'agent en question. Les mesures portant sur différentes situations d'exposition cumulative, au niveau des individus ou de sous-groupes d'une cohorte, constituent le meilleur élément de référence interne et permettent d'établir directement les relations exposition/effet.

c) Evaluation de l'exposition

Dans une étude prospective soigneusement planifiée, l'exposition est mesurée au démarrage de l'étude et périodiquement par la suite. On peut appliquer les méthodes les mieux appropriées et prévoir dans le plan de l'étude des vérifications permettant d'assurer un bon contrôle de la qualité.

d) Evaluation des effets

Vu que, dans les études prospectives, le choix des critères diagnostiques est opéré dès le départ, le chercheur a toute latitude pour définir ces critères avec précision et prendre les précautions voulues pour garantir leur application de façon uniforme et normalisée. On peut en outre prendre note des manifestations éventuelles témoignant de la présence, à un stade précoce, de l'affection considérée. L'identification et le classement des sujets malades intervient, dans une étude prospective, après leur classement en plusieurs catégories d'exposition, mais à un instant variable. Il est évidemment souhaitable que, dans la mesure du possible, les chercheurs chargés de classer les sujets de l'étude du point de vue de la maladie soient tenus dans l'ignorance de la catégorie d'exposition dans laquelle les sujets se classent.

e) Facteurs parasites

L'important est de tenir compte et de prendre note des données nécessaires au sujet des éventuels facteurs parasites. Avant d'entreprendre l'étude, il faut passer en revue les facteurs étiologiques et procéder à un contrôle rigoureux du protocole pour s'assurer que les renseignements concernant d'éventuels facteurs parasites importants n'ont pas été omis.

Il existe un problème propre aux études prospectives et qui risque de fausser l'évaluation tant de l'exposition que

des effets, à savoir que les méthodes ont tendance à évoluer avec le progrès technique. Il faut s'opposer aux changements de méthodes si l'on veut éviter l'introduction de biais. Au moins s'efforcera-t-on d'analyser les effets de ces modifications par des comparatifs soigneusement conçus.

f) Exposition/effet

Avec une étude prospective convenablement conduite, il est possible d'établir les relations entre exposition et effet. Si les mesures sont effectuées suffisamment tôt au cours de la vie du sujet, une étude de ce type fournit peut-être les meilleures estimations possibles du risque, fondées sur les expositions subies pendant une vie entière. Un bon exemple est celui de l'étude consacrée par Douglas & Waller (1966) aux effets de la pollution atmosphérique sur la santé d'enfants. Si l'on s'était dès le début intéressé à la pollution atmosphérique au lieu de s'ingénier, après coup, à exploiter une série de données, on aurait peut-être mieux mesuré les expositions.

g) Avantages

Correctement conduites, les études prospectives permettent de mesurer l'incidence, d'estimer le risque relatif et d'établir les relations cause/effet de façon plus sûre qu'avec la plupart des autres types d'études épidémiologiques.

h) Inconvénients

Les études prospectives sont généralement fort coûteuses et longues. Un autre problème grave tient au fait que les participants à l'étude ne sont pas tous disponibles lors des études de suivi. En général, il est extrêmement difficile de retrouver les personnes qui ont quitté l'industrie en cause. Il faut tenir compte des modifications, tant quantitatives que qualitatives, qui affectent l'exposition au cours du temps.

2.7 Etudes rétrospectives de cohorte

Quand on dispose de données à partir d'observations et/ou de mesures effectuées antérieurement, on peut concevoir une étude qui permette d'éviter les longs délais qu'exige une étude prospective. Tel est souvent le cas dans l'industrie où l'on garde parfois trace de tous les services dans lesquels ont travaillé les employés ainsi que des tâches effectivement remplies par l'ouvrier depuis son embauche. On peut donner comme exemple les études consacrées au cancer de la vessie dans l'industrie chimique et l'industrie du caoutchouc (Case

et al., 1954), du cancer du poumon chez les ouvriers fondeurs (Lee & Fraumeni, 1969), du cancer des voies respiratoires dans l'industrie des chromates (Bidstrup & Case, 1956) ainsi que l'étude consacrée au Québec à la mortalité, pour toutes causes confondues, chez le personnel d'extraction et de préparation de l'amiante au Québec (McDonald et al., 1971). Les assurés constituent également une catégorie intéressante pour ce type d'étude.

Le même principe a été appliqué aux études épidémiologiques relatives aux effets secondaires des méthodes de traitement et de diagnostic appliquées à certains groupes de patients. C'est ainsi qu'on a étudié chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire la relation entre irradiation et cancer du sein; des tuberculeux traités par l'isoniazide et des pensionnaires d'hôpitaux psychiatriques recevant du phénobarbital ont les uns et les autres permis de constituer des cohortes en vue de l'étude des rapports possibles entre ces médicaments et l'incidence du cancer de la vessie.

Parfois, les éléments réunis au cours d'une étude prospective peuvent être conservés en vue d'analyses futures, au cas où une hypothèse, non prévue au départ, semblerait ultérieurement mériter une étude. On peut aussi stocker du matériel biologique en vue d'essais ultérieurs, pour des raisons d'économie. Lors d'une étude portant sur les rapports des infections virales survenues pendant la grossesse et l'apparition ultérieure de malformations congénitales, Evans & Brown (1963) ont fait des prélèvements de sérum chez les femmes enceintes et les ont conservés. Des épreuves virologiques ont été effectuées plus tard chaque fois que le nouveau-né était porteur de malformations congénitales. Des méthodes analogues ont été appliquées aux prélèvements de sang, conservés en vue d'analyse ultérieure, au cas où des questions intéressantes à étudier se révéleraient plus tard dans les études permanentes consacrées aux cardiopathies coronariennes. D'autres échantillons, par exemple de denrées alimentaires, peuvent également être conservés en vue d'analyses ultérieures.

a) Evaluation de l'exposition

Pour évaluer l'exposition dans une étude rétrospective, on est obligé de se fier à la mémoire du sujet interrogé et aux registres et relevés antérieurs. Dans le cas de personnes décédées, on peut obtenir certains renseignements en s'adressant à un ami ou à un proche. Leur qualité est forcément plus douteuse que si l'on avait pu interroger l'intéressé lui-même de sorte qu'il faut incorporer dans le plan de l'étude des moyens permettant de vérifier la validité des renseignements ainsi obtenus.

b) Evaluation des effets

En général, on se fie à la mortalité. Autrefois, on disposait rarement de statistiques de morbidité, à l'exception de quelques études sur la santé des travailleurs, par exemple celle de Morris et al. sur les maladies coronariennes dans l'industrie des transports, dans les années 50 et 60 (Morris et al., 1966). Aujourd'hui, les statistiques de morbidité qui sont établies dans de nombreuses industries devraient fournir d'utiles données diagnostiques (Pell et al., 1978); par ailleurs, comme on l'a vu à la section 2.3.2, il existe diverses statistiques de ce genre dans les pays les plus développés.

c) Facteurs parasites

Souvent, les états existants ne renseignent pas sur des facteurs tels que le tabagisme et la classe sociale. Parfois, on peut combler cette lacune mais il faut beaucoup de temps pour cela et la fiabilité des renseignements obtenus de proches ou d'amis au sujet d'une personne décédée sont parfois de valeur douteuse.

d) Avantages/inconvénients

Cette méthode est généralement beaucoup moins onéreuse et beaucoup plus rapide qu'une étude prospective de cohorte. Cependant, comme on l'a déjà indiqué, une étude rétrospective repose exclusivement sur des états anciens qui ne fournissent pas toujours des renseignements précis. Il est donc rarement possible d'en extraire une relation quantitative valable au sujet des liens entre exposition et effet. En outre, les méthodes peuvent avoir changé de sorte qu'il est parfois difficile de relier les expositions passées et actuelles. Le plus souvent, il faut se contenter d'une relation qualitative (Lee & Fraumeni, 1969). Une exception notable concerne l'étude effectuée au Québec sur le personnel d'exploitation et de traitement de l'amianté (McDonald & McDonald, 1971), encore que, même dans ce cas, l'étude fasse apparaître les problèmes résultant de l'évolution des méthodes de mesure de l'exposition à l'amianté (Health and Safety Executive, 1979).

2.8 Etudes chronologiques

Quand l'exposition à certains risques environnementaux varie notablement sur une courte période, il peut être particulièrement utile d'observer la façon dont cette évolution se traduit au niveau de tel ou tel effet biologique. C'est ainsi que la température ambiante varie d'un jour sur l'autre.

Est-ce que cela affecte la mortalité ou la morbidité ? ou encore la symptomatologie ou la capacité fonctionnelle ? Ainsi, on pourrait envisager une étude dans laquelle on comparerait les variations quotidiennes de température et les variations quotidiennes du nombre de décès ou de cas de maladies ou encore certains paramètres fonctionnels physiologiques. Ce type d'étude a été utilisé le plus efficacement dans le cas des effets aigus de l'exposition à la pollution atmosphérique. Par exemple, on a rapproché le nombre quotidien de décès ou d'hospitalisations de la concentration quotidienne de la fumée et de dioxyde de soufre, ainsi que des données climatologiques (Martin & Bradley, 1960; Martin, 1964). Ce type d'étude ne donne de bons résultats que si elle porte sur de vastes collectivités réunissant plusieurs millions de personnes, sans doute parce que la contribution de la pollution atmosphérique aux variations quotidiennes de la mortalité est relativement faible par rapport à celle d'autres causes de mortalité ou d'hospitalisation. Des méthodes simples se sont également révélées utiles, par exemple l'utilisation d'un carnet où des bronchitiques enregistraient eux-mêmes des renseignements sur leur état de santé quotidien : on a ainsi pu établir des relations entre l'exacerbation des symptômes morbides et la pollution atmosphérique (Lawther et al., 1970). Dans les études de ce type, on a intérêt, comme on l'a déjà indiqué, à axer l'attention sur des groupes particulièrement sensibles.

a) Facteurs parasites

De nombreux facteurs influent sur la mortalité et la morbidité quotidiennes. Par exemple, dans l'étude des effets de la pollution atmosphérique, la température, l'humidité et les autres variables climatiques ont de l'importance dans la mesure où ces paramètres influent sur le niveau de pollution et les indices sanitaires. Des variations extrêmes de température, vers le haut ou vers le bas, peuvent être mortelles, posant ainsi des problèmes considérables dans l'analyse et l'interprétation des effets de la pollution. Des épidémies de maladies transmissibles telles que la grippe peuvent également être fort gênantes, en faussant les conclusions. L'appartenance ethnique ou le sexe, qui sont des variables parasites de premier plan dans la plupart des études épidémiologiques, ne sont normalement que peu gênantes dans les études chronologiques car les variations quotidiennes de la distribution relative de ces variables dans les divers sous-groupes étudiés sont en principe faibles. Cependant, des problèmes peuvent se poser dans le cas d'études qui s'étendent sur plusieurs années car l'effet des migrations différentielles peut alors être considérable.

2.9 Etudes cas-témoins

Une étude cas-témoin porte principalement sur une maladie ou une autre atteinte à la santé déjà installée. Les questions posées se rapportent à des caractéristiques individuelles et aux antécédents en matière d'exposition, susceptibles d'expliquer l'affection étudiée. En particulier, le chercheur s'efforce de déterminer si l'exposition environnementale était différente chez les sujets porteurs de l'affection considérée et chez les autres.

Ces études sont relativement bon marché et rapides mais elles dépendent de la capacité des cas et des témoins à se rappeler leurs habitudes antérieures et leur situation d'exposition à une époque ancienne, souvent de façon quantitative, sauf si l'on peut disposer d'états ou relevés à ce sujet.

Quand l'accumulation des cas et des témoins s'étend sur une durée relativement longue, les renseignements disponibles pour l'étude peuvent englober toute une série de données génétiques, immunologiques, biochimiques, virologiques et sérologiques, mais les différences apparentes constatées entre cas et témoins peuvent s'expliquer par la présence de la maladie et sont alors impossibles à interpréter comme témoignant d'une relation causale.

Les études cas-témoins peuvent être révélatrices et économiques quand l'agent soupçonné est réparti dans, par exemple, 50-70% de la population et que l'effet postulé est relativement rare. En revanche, si les cas sont fréquents dans la population étudiée et que l'agent suspect n'est que l'un des facteurs étiologiques possibles, il peut être difficile d'établir une association par la méthode cas-témoins. En général, les associations apparentes révélées par des études de ce type doivent être confirmées, dans le même contexte ainsi que dans d'autres, avant qu'on puisse les interpréter comme témoignant d'une relation causale (voir également les discussions de la section 6.5.6 et Crombie, 1981).

a) Population étudiée

Par définition, une étude cas-témoin porte sur deux populations - les cas et les témoins. Le problème est qu'il faut être sûr que les cas et témoins particuliers étudiés constituent des échantillons représentatifs, non biaisés, de ces populations. Dans leur majorité, les études cas-témoins portent sur des patients hospitalisés ou venant consulter dans un hôpital. S'agissant de maladies où le diagnostic doit nécessairement être posé à l'hôpital pour la majorité des patients, cette méthode est évidemment celle qui convient pour identifier les cas. On l'a utilisée efficacement pour l'étude de nombreux cancers et d'autres affections graves telles que

la cirrhose du foie, le lupus érythémateux et l'insuffisance cardiaque globale. En revanche, quand la plupart des patients n'ont pas besoin d'aller à l'hôpital, par exemple dans le cas de la bronchite chronique, du diabète de l'adulte, de l'hypertension, etc., l'étude axée sur les patients hospitalisés risque de fausser les conclusions.

Si l'on est forcé de se tourner vers les hôpitaux pour y trouver les patients de l'étude, il faut englober tous les hôpitaux situés dans une zone géographique donnée, de façon à obtenir une couverture complète et sans biais, vu que, bien souvent, nombre d'hôpitaux hébergent des malades représentant une couche particulière de la population.

Faut-il faire porter l'étude sur tous les patients atteints de la maladie considérée ou s'attacher principalement aux cas récemment diagnostiqués ? La réponse dépend sans doute de l'affection étudiée. Le mieux est peut-être d'étudier tous les cas quand il s'agit d'une maladie chronique durable mais, en général, il est recommandé de ne retenir que les cas récemment diagnostiqués; la mémoire des intéressés est alors plus fiable et leurs antécédents en matière d'exposition moins modifiés par la présence de la maladie.

Des cas de l'affection considérée peuvent être obtenus auprès d'autres sources. Par exemple, on tirera des cas de cancers d'un registre du cancer, des cas d'anomalies à la naissance d'un registre des malformations, etc. A priori, ces sources sont souvent plus représentatives qu'un groupe de patients constitué à partir d'un échantillon d'hôpitaux. Parfois, des cas de maladies mortelles rares ont pu être repérés en s'adressant à la totalité des anatomo-pathologistes d'une zone particulière. C'est ainsi, par exemple, qu'on a pu étudier le mésothéliome (McDonald & McDonald, 1971).

b) Source des témoins

Souvent, on utilise des témoins choisis dans les hôpitaux et appariés en fonction de certaines caractéristiques. Dans leur étude déjà ancienne sur le tabagisme et le cancer pulmonaire, Doll & Hill (1952) ont choisi comme témoins des sujets atteints d'un autre type de cancer. Ils ont en outre choisi un groupe de patients hospitalisés pour une autre maladie que le cancer et appariés sur la base de l'âge, du sexe et de l'établissement hospitalier en cause. Les témoins choisis à l'hôpital sont particulièrement utiles pour obtenir des données préliminaires rapidement et à un coût relativement modique. Cependant, choisir les hôpitaux comme source de cas et de témoins soulève des difficultés considérables du point de vue de la représentativité de tous les patients atteints de la maladie considérée; quant aux témoins, ils ne seront pas toujours parfaitement représentatifs de la communauté

générale. En outre, les taux de réponse risquent d'être différents chez les cas et les témoins, spécialement chez ceux choisis en milieu hospitalier. Un échantillon aléatoire ou stratifié (âge, sexe) des personnes vivant dans la zone desservie par les hôpitaux constitue peut-être la meilleure source de groupes témoins. Il existe diverses façons de constituer un tel groupe. On peut prélever un échantillon en se servant de l'annuaire téléphonique, du registre des impôts ou des listes électorales, etc. Une façon théoriquement simple, bien que laborieuse, consiste à choisir un échantillon apparié sur la base du domicile (dans le "voisinage"). On choisit une maison à proximité immédiate de celle du patient et l'on procède à une recherche systématique, de maison en maison, jusqu'à ce qu'on ait trouvé un témoin convenable. Dans une étude récente du cancer vésical, effectuée aux Etats-Unis d'Amérique par le National Cancer Institute sous le patronage de la Food and Drug Administration, on a composé les numéros de téléphone choisis au hasard pour définir un groupe témoin (Hoover & Strasser, 1980).

c) Mesure de l'exposition

Dans la plupart des études cas-témoins, on s'appuie généralement beaucoup sur des renseignements antérieurs obtenus de façon comparable chez les cas et chez les témoins. Parfois, on dispose de mesures ou de relevés des expositions antérieures mais, le plus souvent, il est peu probable que ces éléments soient de qualité comparable pour les cas et les témoins.

d) Facteurs parasites

Dans une étude cas-témoins, on peut en tenir compte en appariant au départ les cas et les témoins sur la base des principaux facteurs parasites. La méthode consiste soit à constituer des paires cas-témoins sur la base de ces facteurs ("appariement"), soit en s'arrangeant pour que la distribution des facteurs appariés soit semblable, chez l'ensemble des témoins, à la distribution observée chez les cas, sans chercher à appairer un témoin précis à chacun des cas. Ces méthodes peuvent être distinguées car elles impliquent un traitement statistique différent des résultats.

En général, il est souhaitable de réaliser l'appariement pour plusieurs caractéristiques risquant de fausser les résultats, par exemple l'âge, le sexe, le groupe ethnique et les conditions socio-économiques. En outre, comme il existe inévitablement des différences quant à la précision du diagnostic et aux modalités d'entrée, il est également souhaitable, dans les études effectuées en milieu hospitalier,

de réaliser l'appariement du point de vue de l'hôpital. Cependant, il n'est pas possible d'étudier l'importance d'un facteur parasite potentiel dans la survenue des cas si ce facteur a été apparié chez les cas et les témoins. Par exemple, les résultats d'une étude cas-témoins comportant l'appariement des premiers et des seconds du point de vue des hôpitaux, comme on vient de l'indiquer, ne peut pas renseigner sur les différences présumées dans la précision du diagnostic ou dans les modalités d'entrée dans tel ou tel hôpital. Il ne faut donc jamais apparié les facteurs qui constituent le sujet de l'étude (y compris les variables "parasites"). Cependant, on peut étudier leur importance relative et leur association avec la survenue des cas en appliquant des techniques analytiques appropriées à condition que les témoins (non appariés) soient choisis au hasard et que les corrélations entre ces facteurs eux-mêmes ne soient pas trop importantes. Pour plus de précisions, on se reportera à la section 6.5.4.3.

e) Avantages et inconvénients

Les études cas-témoins portant sur des groupes de sujets hospitalisés sont relativement rapides et bon marché. Elles constituent une première approche pour de nombreuses maladies dont l'étiologie est obscure et sont très précieuses en vue de repérer les risques et de dégager des hypothèses qui feront l'objet de vérifications plus rigoureuses. La méthode est particulièrement utile pour l'étude de maladies rares. Ses principaux inconvénients tiennent au fait que les comparaisons peuvent être systématiquement biaisées, les cas se préoccupant davantage que les témoins de la maladie étudiée. Un autre biais relativement fréquent se produit si les enquêteurs ont des idées préconçues. Comme, en principe, une étude cas-témoin porte sur un petit groupe, il faut faire preuve de prudence avant d'en généraliser les résultats. Dans une étude cas-témoin, il est parfois difficile d'établir si la maladie a précédé ou suivi l'exposition. Un autre problème tient à la perte, pendant l'étude, de sujets faisant partie du groupe des cas. Enfin, une étude de ce type donne seulement une valeur approximative du risque relatif ou attribuable.

2.10 Etudes d'exposition contrôlée

La façon peut-être la plus probante de mettre en évidence une relation de cause à effet est de montrer qu'on peut prévenir un certain effet dans une étude d'exposition contrôlée bien conçue. Malheureusement, les études "expérimentales" ont souvent soulevé autrefois des problèmes pratiques et éthiques insurmontables. Il faut insister sur le

fait qu'une étude d'exposition contrôlée doit être sûre, ne provoquer aucun effet biologique nocif qui soit irréversible et ne donner lieu, tout au plus, qu'à une gêne minime pour les sujets d'expérience. De plus, on s'accorde à reconnaître qu'il est souhaitable d'obtenir des intéressés un consentement éclairé, ce qui, dans certains cas, implique que ceux-ci comprennent le principe de l'étude (section 5.3).

L'étude d'"expériences naturelles", par exemple celle des effets sanitaires indésirables ayant résulté d'un accident écologique, constitue de longue date une méthode épidémiologique reconnue. Dans cette catégorie se rangent les études effectuées à Londres, après le smog de décembre 1952 (Ministry of Health, 1954) et à Hiroshima et Nagasaki sur les survivants des explosions atomiques (section 5.6.8.5). Dans ces deux cas, on a obtenu une masse de données utiles sur les effets aigus de la pollution atmosphérique et sur les effets biologiques des rayonnements ionisants.

Sur une échelle plus réduite, l'étude de groupes d'ouvriers avant et après le poste de travail fournit des renseignements utiles au sujet des risques possibles de l'exposition des voies respiratoires aux poussières végétales ou minérales et à divers gaz toxiques. Une méthode rationnelle consiste à étudier des populations en présence d'un polluant puis après son élimination, spécialement quand on prévoit un temps de latence; il faut certainement prévoir une amélioration de l'état de santé quand le polluant en question exerçait des effets nocifs. Parfois, la dégradation de l'environnement est prévisible à la suite de la création d'une industrie, et l'on peut effectuer des observations de façon à exploiter cette occasion au maximum. On peut donner l'exemple des études effectuées avant et après l'implantation d'une nouvelle centrale électrique. Comme il se peut que l'emploi d'un combustible riche en soufre augmente les émissions d'oxyde de soufre dans certaines villes, à l'exclusion des autres, cela doit inciter à réunir des données appropriées dans les villes où l'on prévoit une telle évolution et dans des villes témoins où la même évolution est improbable.

a) Choix de la population

Les études d'exposition contrôlée peuvent être fondées sur la communauté générale ou sur certains sous-groupes particuliers, par exemple des tranches d'âge ou des catégories professionnelles. Ces sous-groupes peuvent être étudiés en tirant parti d'une modification fortuite qui a abouti à répartir la population en groupes témoins et groupes traités, comme il en faut pour étudier une hypothèse. Un exemple classique est celui de l'analyse épidémiologique tout à fait remarquable effectuée par John Snow sur l'expérience naturelle

qu'ont constituée au XIX^e siècle les épidémies de choléra à Londres (Snow, 1855). Un autre exemple de cette méthode est fourni par l'étude de Harrington et al. qui ont étudié les rapports entre le cancer et les fibres d'amiante qui sont contenues dans l'eau de boisson d'environ la moitié des ménages, au Connecticut, du fait de l'emploi pour l'adduction d'eau de conduites en amiante-ciment (Harrington et al., 1978).

b) Exposition, effets et facteurs parasites

Dans les études d'exposition contrôlée, l'intensité de l'exposition est connue des chercheurs. Les effets sont mesurés au cours de l'étude et les variables parasites peuvent être repérées et prises en compte.

c) Avantages/inconvénients

Il est possible d'obtenir des relations cause/résultat et des relations précises exposition/effet. Cependant, les études de ce type sont en général onéreuses. Le taux d'abandon peut en outre être élevé. Comme on l'a indiqué plus haut, il faut aussi être très attentif aux problèmes d'éthique et obtenir le consentement des participants.

2.11 Surveillance

Etant donné que de nombreux pays étendent leur réseau de stations de surveillance de la pollution environnementale, notamment de la pollution atmosphérique, on utilise de plus en plus les données ainsi recueillies dans les études épidémiologiques. Cependant, la surveillance ainsi effectuée ayant pour principal objet la lutte contre la pollution, les données ne fournissent pas nécessairement au sujet de l'exposition les renseignements voulus pour permettre d'établir un lien entre niveau de pollution et état de santé de la population étudiée. L'emploi de ces observations systématiques en vue d'établir des relations exposition/effet nécessite de grandes précautions (section 3.5).

La surveillance individuelle et la surveillance biologique permettent d'évaluer l'exposition de façon plus précise (sections 3.6 et 3.7), mais ces méthodes sont plutôt onéreuses.

Pour pouvoir confronter les données obtenues grâce au contrôle continu avec les données sur les effets sanitaires provenant de toute une série d'activités de surveillance, il faudrait en principe mettre au point des procédés permettant de rapprocher les uns des autres les relevés émanant de différentes sources.

BIBLIOGRAPHIE

- ALDERSON, M.R. (1976) An introduction to epidemiology. Londres, Macmillan.
- ALDRIDGE, W.N. & CONNORS, T.A. (1982) Rapid Communication: Toxic oil syndrome in Spain. Food Chem. Toxicol., 20: 989-992.
- ARMITAGE, P. (1977) National health survey systems in the European Economic Community. Luxembourg, Commission des Communautés européennes.
- BIDSTRUP, P.L. & CASE, R.A.M. (1956) Carcinoma of the lung in workmen in the bichromates-producing industry in Great Britain. Br. J. ind. Med., 13: 260-264.
- CASE, R.A.M., HOSKER, M.E., MCDONALD, D.B., & PEARSON, J.T. (1954) Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine. Br. J. ind. Med., 11: 75-104.
- CASELL, E.J. & LEBOWITZ, M.D. (1976) The utility of the multiplex variable in understanding casuality. Perspect. Biol. Med., 19: 338-341
- COCHRANE, A.L. (1960) Epidemiology of coalworker's pneumoconiosis, Chapter 18. In : King, E.J. & Fletcher, C.M., réd. Industrial pulmonary diseases. Londres, Churchill.
- CROMBIE, I.K. (1981) The limitations of case control studies in the detection of environmental carcinogens. J. Epidemiol. commun. Health, 35: 281-287.
- DANTOV, F.F., YARULLIN, A.H., GONCHAROV, A.T., & PECHKIN, Yu.N. (1980) [Incidence des maladies chez les enfants habitant des zones urbaines d'atmosphère inégalement polluées.] Gig. i Sanit., N.II: 3-4 (en russe).
- DEVESA, S.S. & SILVERMAN, D.T. (1978) Cancer incidence and mortality trends in the United States, 1935-74. J. Natl Cancer Inst., 60: 545-571.
- DOLL, R. & HILL, A.B. (1952) A study of the aetiology of carcinoma of the lung. Br. med. J., 2: 1271-1286.

DOLL, R. & PETO, R. (1976) Mortality in relation to smoking: 20 years observation on male British doctors. Br. med. J., 2: 1525-1536.

DOUGLAS, J.W.B. & WALLER, R.E. (1966) Air pollution and respiratory infection in children. Br. J. prev. soc. Med., 20: 1-8.

DOYLE, J.T., HESLIN, A.S., HILLEBOE, H.E., FORMEL, P.F., & KORNS, R.F. (1957) A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany: Report of 3 years' experience. I. Ischaemic heart disease. Am. J. pub. Health, 47 (Suppl.): 25-32.

EDITORIAL COMMITTEE FOR THE ATLAS OF CANCER MORTALITY IN THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA (1979) Atlas of cancer mortality in the People's Republic of China, Beijing, China Map Press.

EVANS, T.N. & BROWN, C.C. (1963) Congenital anomalies and virus infections. Am. J. Obstet. Gynecol., 87: 749.

FERRIS, B.G., Jr, HIGGINS, I.T.T., HIGGINS, M.W., & PETERS, J.M. (1973) Chronic nonspecific respiratory disease, Berlin, New Hampshire 1961-67. A follow-up study. Am. Rev. respir. Dis., 107: 110-122.

FLETCHER, C.M., JONES, N.L., BURROWS, B., & NIDEN, A.H. (1965) American emphysema and British bronchitis. A standardized comparative study. Am. Rev. respir. Dis., 40: 112.

FLETCHER, C.M. & TINKER, C.M. (1961) Chronic bronchitis: a further study of simple diagnostic methods in a working population. Br. med. J., 1: 1491.

FOX, A.J. & COLLIER, P.F. (1976) Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. Br. J. prev. soc. Med., 30: 225-230.

GOLUBEV, I.R., BALATSKY, O.F., & CHUPIC, A.B. (1979) [Evaluation quantitative des effets de la pollution atmosphérique sur l'incidence des maladies chez les enfants.] Gig. i Sanit., N6: 50-53 (en russe).

GORDON, T. & KANNEL, W.B. (1970) The Framingham, Massachusetts study twenty years later. In: Kessler, I.I. & Levin, M.L., réd. The community as an epidemiological laboratory. Baltimore, John Hopkins Press.

HARRINGTON, J.M., CRAUN, G.F., MEIGS, J.W., LANDRINGAN, P.J., FLANNERY, J.T., & WOODHILL, R.S. (1978) An investigation of the use of asbestos cement pipes for public water supply and the incidence of gastrointestinal cancer in Connecticut, 1935-1973. Am. J. Epidemiol., 107(3): 96-103.

HEALTH & SAFETY EXECUTIVE (1979) Asbestos report. Volumes 1 and 2, Final reports of Health & Safety Commission. Londres, HM Stationery Office, pp. 100 and 103.

HEANSZEL, W. & KURIHARA, M. (1968) Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J. Natl Cancer Inst., 40: 43-68.

HOLLAND, W.W., BENNETT, A.E., CAMERON, I.R., FLOREY, C. du V., LEEDER, S.R., SCHILLING, R.S.E., SWAN, A.V., & WALLER, R.E. (1979) Health effects of particulate pollution: reappraising the evidence. Am. J. Epidemiol., 110: 527-659.

HOLLAND, W.W., REID, D.D., & SELTSER, R. (1965) Respiratory disease in England and the United States. Studies of comparative prevalence. Arch. environ. Health, 10: 338-343.

HOOVER, R. & STRASSER, P.H. (1980) Artificial sweeteners and human bladder cancer: Preliminary results. Lancet, 1: 837-840.

JACOBSEN, M. (1981) The importance of epidemiology in research on pneumoconiosis. In: Proceedings of Seminar on Epidemiology and Technical and Medical Prevention of Coal Miner's Pneumoconiosis. Luxembourg, Commission des Communautés européennes, pp. 5-25 (Industrial Health and Safety, EUR 6879).

JAPAN HEALTH PROMOTION FOUNDATION (1981) National atlas of major disease mortalities for cities, towns and villages in Japan 1969-1978. Tokyo, Research Committee on Geographical Distribution of Diseases.

KMET, J. & MAHBOUBI, E. (1972) Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran. Initial observations. Science, 175: 846-853.

LAWTHER, P.J., WALLER, R.E., & HENDERSON, M.M. (1970) Air pollution and exacerbations of bronchitis. Thorax, 25: 525-539.

LEE, A.M. & FRAUMENTI, J.F., Jr (1969) Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. J. Natl Cancer Inst., 42: 1045-1052.

MAGNUS, K. (1973) Incidence of malignant melanoma of skin in Norway, 1955-70. Variations in time and space and solar radiation. Cancer, 32: 1275-1286.

MARTIN, A.E. (1964) Mortality and morbidity statistics and air pollution. Proc. Royal Soc. Med., 57: 969-975.

MARTIN, A.E. & BRADLEY, W.H. (1960) Mortality, fog and atmospheric pollution - an investigation during the winter of 1958-59. Monthly Bull. Min. Health Public Lab. Service, 19: 56-72.

MASON, T.J., MCKAY, F.W., HOOVER, R., BLOT, W.J., & TRAUMENTI, F.R., Jr (1975) Atlas of Cancer Mortality for US counties, 1950-69. Bethesda, Md, US Dept of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health.

MCDONALD, A.D. & MCDONALD, J.C. (1971) Epidemiologic surveillance of malignant mesothelioma in Canada. Can. Med. Assoc. J., 109: 359-362.

MCDONALD, J.C., MCDONALD, A.D., GIBBS, G.W., SIEMIATYCKI, J., & ROSSITER, C.E. (1971) Mortality in the chrysotite asbestos mines and mills of Quebec. Arch. environ. Health, 22: 677-686.

MCLENNAN, R., MUIR, C., STEINITZ, R., & WINKLER, A. (1978) Cancer registration and its techniques. Lyon, CIRC (Publication scientifique n° 21 du CIRC).

MINISTRY OF HEALTH (1954) Mortality and morbidity during the London fog of December 1952. Londres, HM Stationery Office.

MORIYAMA, I.M., DAWBER, T.R., & KANNEL, W.B. (1966) Evaluation of diagnostic information supporting medical certification of deaths from cardiovascular disease. In: Haenszel, W., ed. Epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic disease, Washington, DC, US Dept of Health, Education and Welfare (Health Service Monograph 19).

MORRIS, J.N., KAGAN, A., PATTISON, D.C., GARDNER, M.J., & RAFFLE, P.A.B. (1966) Incidence and prediction of ischaemic heart disease in London busmen. Lancet, 2: 553-559.

NEAL, P.A., JONES, R.R., BLOOMFIELD, J.J., DALLA VALLE, J.M., & EDWARDS, T.I. (1937) Study of chronic mercurialism in the

hatters fur-cutting industry. Washington DC, USPHS (Public Health Bulletin No. 234).

OFFICE OF POPULATION CENSUSES & SURVEYS (1978) Occupational mortality decennial supplement England and Wales, 1970-72. London, HM Stationery Office (Series DS No. 1).

OMS (1967) Etude de la morbidité et de la mortalité : tendances actuelles. Genève, Organisation mondiale de la Santé (Cahiers de santé publique n° 27).

OMS (1977) Manuel de la Classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès. Neuvième Révision. Volume 1, pp. 779 and Volume 2, pp. 659. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

OMS (1983) Place de l'épidémiologie dans l'action de santé locale. L'expérience d'un groupe de pays en développement. Genève, Organisation mondiale de la Santé (Publication offset, No. 70).

PERGY, C., GARFINKEL, L., KRUEGER, D.E., & DOLMAN, A.B. (1974) Apparent changes in cancer mortality 1968: A result of the introduction of the Eighth Revision of the International Classification of Diseases. Pub. Health Rep., 89: 418-428.

PELL, S., O'BERG, M.T., & KARRH, B.W. (1978) Cancer epidemiologic surveillance in the Du Pont Company. J. occup. Med., 20: 725.

ROACH, S.A. & SCHILLING, R.S.F. (1960) A clinical and environmental study of byssinosis in the Lancashire cotton industry. Br. J. ind. Med., 17: 1-9.

SNOW, J. (1855) On the Mode of Communication of Cholera, 2nd. Réd., Londres, Churchill. Reproduit dans Snow on Cholera. New York, Commonwealth Fund, 1936. Réimpression par Hafner, New York, 1965.

STAMLER, J., RHOMBERG, P., SCHOENBERGER, J.A., SHEKELLE, R.B., DYER, A., SHEKELLE, S., STAMLER, R., & WANNAMAKER, J. (1975) Multivariate analysis of the relationship of seven variables to blood pressure: Findings of the Chicago Health Association Detection Project in Industry, 1967-72. J. Chronic Dis., 28(10): 527-548.

STEWART, A. & HUGHES, J.P.W. (1951) Mass radiography findings in the Northamptonshire boot and shoe industry, 1945-6. Br. med. J., 1: 899-906.

TABUENCA, J.M. (1981) Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. Lancet, 2: 567-568.

VAN DER LENDE, R., VISSER, B.F., WEVER-HESS, J., TAMMELIJC, G.J., DE VRIES, K., & ORIE, N.G.M. (1973) Epidemiological investigations in the Netherlands into the influence of smoking and atmospheric pollution on respiratory symptoms and lung function disturbances. Pneumologie, 149: 119-126.

WAGNER, G. (1977) L'utilisation des résumés de séjour à l'hôpital dans la région européenne. Copenhague, Bureau régional pour l'Europe de l'Organisation mondiale de la Santé (ICP/SHS 029).

WALDRON, H.A. & VICKERSTAFF, L. (1977) Accuracy of diagnosis of fatal conditions and quality of certification. Londres, Nuffield Provincial Hospitals Trust.

3. EVALUATION DE L'EXPOSITION

3.1 Introduction

La validité des études d'éco-épidémiologie dépend à la fois de l'évaluation de l'exposition et de celle des effets sur la santé. Chacun de ces aspects soulève des difficultés et comporte des incertitudes. Il importe donc que tous ceux qui participent à la mise sur pied et à l'exécution des études ainsi qu'à l'interprétation des résultats aient une parfaite compréhension des problèmes. Le présent chapitre est consacré à l'analyse des aspects fondamentaux de l'évaluation de l'exposition; il a pour objet d'améliorer la qualité des études épidémiologiques et, partant, le fondement scientifique des mesures de lutte contre la pollution. L'accent est mis sur les études au niveau de la population générale mais l'évaluation de l'exposition n'en a pas moins une importance capitale dans les études d'hygiène professionnelle. La démarche générale est la même : les pratiques adoptées dans les études de population sont souvent fortement influencées par celles qu'on met en oeuvre pour évaluer l'exposition en milieu professionnel. En outre, pour de nombreux agents environnementaux, l'exposition professionnelle peut notablement renforcer l'exposition globale de certains sous-groupes de la population générale.

S'agissant d'évaluer l'exposition, on peut distinguer deux types d'environnement : a) l'environnement objectif c'est-à-dire l'environnement physique, chimique et social réel, tel qu'on peut le décrire au moyen de mesures objectives, par exemple l'intensité sonore en décibels (dB) et la concentration des polluants atmosphériques; et b) l'environnement subjectif (perçu) c'est-à-dire tel qu'il apparaît aux personnes qui y habitent, avec des aspects tels que la gêne occasionnée par la pollution atmosphérique ou le bruit ou encore la satisfaction que procurent de bonnes conditions de logement. Le présent chapitre est principalement consacré à l'évaluation objective de l'exposition alors que la section 3.8 met plus spécialement l'accent sur l'évaluation de l'exposition subjective.

Les études épidémiologiques peuvent porter sur des individus dispersés, des groupes vivant ou travaillant ensemble ou encore des populations installées dans des régions ou des pays déterminés; dans chaque cas, il faut effectuer une évaluation convenable de l'exposition. Aux fins du présent chapitre, l'environnement où se déroulent les activités humaines peut être envisagé aux quatre niveaux suivants :

- a) L'environnement domestique ou "micro-environnement", qui est celui de l'individu à son domicile. L'exposition peut être déterminée d'après les habitudes alimentaires individuelles ou familiales, les moyens disponibles pour la cuisine, les loisirs préférés, les autres habitudes personnelles (par exemple le tabagisme ou la boisson), l'utilisation de thérapeutiques diverses, de médicaments ou de cosmétiques, l'emploi de pesticides dans le logement et le jardin, etc.
- b) Le milieu professionnel. L'intéressé peut passer une importante partie de sa vie dans un cadre professionnel, par exemple une mine de charbon, une aciérie, etc., où peuvent se poser des problèmes environnementaux particuliers. Il faut également faire entrer sous cette rubrique le temps passé à l'école ou dans d'autres établissements d'enseignement.
- c) L'environnement local ou communautaire. Au voisinage immédiat de son domicile, l'intéressé peut être exposé, par exemple, à la pollution atmosphérique ambiante, au bruit de la circulation routière ou aérienne ou à une eau de boisson de composition particulière.
- d) L'environnement régional. L'intéressé vit dans une zone climatique particulière, en un point précis défini par sa longitude, sa latitude et son altitude, etc.

Le tableau 3.1 donne quelques exemples d'expositions au même facteur environnemental dans divers cadres ou contextes.

Pour évaluer l'exposition d'individus ou de groupes à des agents particuliers, il faut tenir compte de la contribution à l'exposition globale de ces quatre types d'environnement; l'intensité et la durée d'exposition peuvent être variables dans ces différents cas et d'autres facteurs nocifs peuvent être simultanément présents (section 3.3).

3.2 Exposition et dose

Dans les études pharmacologiques et toxicologiques, le terme dose est utilisé pour indiquer la quantité délivrée tandis que celui de débit de dose désigne la dose délivrée par unité de temps. La quantité unitaire ainsi que la fréquence et la durée d'administration sont les éléments à partir desquels on peut calculer la dose totale reçue pendant 1 jour, 1 semaine ou 1 année. En épidémiologie, on hésite souvent à employer le terme de dose car, en général, on ne peut qu'estimer la dose effective reçue. C'est pourquoi on utilise

Tableau 3.1 Exemples d'exposition à des facteurs environnementaux dans divers cadres ou contextes

Cadre ou contexte	Monoxyde de carbone	Rayons ultra-violet	Bruit	Solvants	Rayonnements ionisants
Micro-environnement ou cadre domestique	tabagisme, cuisine, chauffage	thérapeutique, jardinage, bains de soleil	musique, coups de marteau, bruit des voisins	nettoyage, loisirs	diagnostic et traitement médical, émissions provenant de matériaux de construction, vêtements, etc.
Milieu professionnel	agents de la circulation, ouvriers de la métallurgie	personnel de laboratoire, travailleurs agricoles	travail-leurs du bâtiment, personnel des for-ces armées	personnel des fabri-ques de solvant, peintres, employés du nettoyage à sec	techniciens de radiologie; per-sonnel des cen-trales nucléaires
Cadre local	gaz d'é-chappement	lumière solaire	bruit des aéronautes et de la circu-lation dans les villes	émissions provenant d'établis-sements industriels	dépistage de masse de la tu-berculose
Cadre régional	-	zone située en altitude ou sous les tro-piques	orage, cyclones	-	retombées à la suite d'essais nucléaires, zone située en alti-tude

l'exposition de préférence à la dose et l'on parle plutôt de relations exposition/effet et non de relations dose/effet. Souvent, on peut apprécier l'exposition en déterminant la concentration d'une substance dans l'air, l'eau, etc., ou son intensité dans le cas du bruit ou des rayonnements, sans compter que certains effets sont parfois davantage la consé-quence de la concentration et de l'intensité instantanées que de la dose totale.

3.2.1 Agents à action générale

Dans le cas d'agents dont l'effet s'exerce après absorption dans l'organisme, il existe quatre indices d'exposition :

Exposition experte au sens général. Il s'agit de la concentration, par exemple dans les aliments, l'eau de boisson, l'air, parallèlement à la fréquence et à la durée de l'exposition.

Exposition externe au sens étroit - apport. Souvent, les seules données dont on dispose sont la concentration des agents (en mg/kg dans les aliments, en mg/litre dans l'eau, en mg/m³ dans l'air) et non les quantités présentes dans les aliments, l'eau de boisson et l'air et auxquelles l'homme est exposé par unité de temps. Cependant, en médecine, la dose administrée n'est jamais exprimée sous forme d'une concentration mais sous forme d'une quantité ingérée, injectée ou inhalée. En physiologie du travail et en physiologie sportive, la consommation d'énergie n'est pas calculée d'après la concentration de l'oxygène dans l'air inhalé et exhalé, mais d'après la différence des quantités d'oxygène inhalées et exhalées. Dans les calculs d'exposition, il faut donc s'efforcer également de mesurer la concentration de l'agent dans son véhicule et la quantité que consomme un individu avec ses aliments, l'eau et l'air, autrement dit la quantité globale reçue ou apport. Dans la plupart des études publiées jusqu'ici, on n'a jamais tenté d'estimer le volume respiratoire ou la consommation effective d'aliments et d'eau. Pour un homme adulte (70 kg) au repos, la consommation d'oxygène est de l'ordre de 0,3 litre/min; comme l'apport de 1 litre d'oxygène nécessite l'inhalation d'environ 25 litres d'air, la ventilation horaire au repos est d'environ 0,5 m³; en cas de travail modéré, à un rythme possible tout au long d'un poste de travail de 8 h, la ventilation sur cette durée est de 8-10 m³; sur 24 h, elle est de 15-20 m³. Les besoins d'énergie pour un enfant de 1-3 ans sont d'environ 420 kJ/kg de poids corporel tandis que, pour un adulte, ils sont de l'ordre de 170 kJ/kg de poids corporel; l'exposition

relative à un contaminant alimentaire, rapportée à un poids corporel unitaire, peut donc être 2 à 3 fois plus élevée chez un enfant que chez un adulte. La consommation d'eau est très variable d'un sujet à l'autre, de sorte que, là aussi, l'apport de polluants avec l'eau de boisson est très variable selon les individus.

Dans le cas des matières particulaires contenues dans l'air inhalé, la granulométrie des particules détermine la fraction qui atteint les diverses parties de l'arbre

respiratoire et, par conséquent, le risque d'une action locale ou d'une résorption au niveau pulmonaire. En gros, les particules d'un diamètre supérieur à 5 µm se déposent dans le rhinopharynx et la trachée. La composition chimique peut varier avec la taille des particules : le carbone, le plomb et les sulfates, par exemple, se présentent le plus souvent sous forme de très fines particules, en général d'un diamètre inférieur à 1 µm. La granulométrie des particules peut être notablement différente en milieu professionnel et dans le cas de l'exposition à l'air ambiant. Les fibres de matériaux comme l'amiante, qui ont un très petit diamètre, sont normalement entraînées par l'air inhalé dans tout l'appareil respiratoire et même des fibres d'une longueur d'environ 200 µm peuvent atteindre les voies aériennes profondes.

Les gaz fortement hydrosolubles, par exemple le dioxyde de soufre et le formaldéhyde, sont arrêtés par les voies aériennes supérieures, qui constituent un milieu humide, tandis que le dioxyde d'azote ou le phosgène, moins solubles, pénètrent jusqu'aux régions bronchiolaires et alvéolaires. De même, les agents contenus dans les aliments sont inégalement absorbés selon leur composition chimique. La présence de fibres végétales donne du volume au contenu gastro-intestinal et accélère le transit; la plus faible durée d'exposition est peut-être l'une des raisons qui explique que la présence de fibres dans les aliments ait un effet préventif sur les tumeurs du côlon. En Afrique du Sud, le cancer intestinal est beaucoup plus rare chez les Bantous que chez les Caucasoïdes; même chez les Bantous, on observe des durées sensiblement différentes du transit intestinal, probablement par suite de la consommation d'aliments plus ou moins riche en fibres (Walker, 1978). La dureté de l'eau de boisson a une influence sur la possibilité de lixiviation de certains éléments à partir des légumes lors de leur cuisson et sur leur possibilité de concentration (Moore et al., 1979).

Les exemples qui précèdent montrent que l'apport effectif est parfois extrêmement différent de l'exposition, telle qu'on peut la calculer à partir de la concentration de l'élément en cause dans l'air ambiant, les aliments ou l'eau de boisson.

Exposition interne - fixation. Les agents susceptibles d'être absorbés ne le sont en général que partiellement, de sorte qu'on a la relation : fixation = apport x taux d'absorption (inférieur à l'unité). Le degré d'absorption est fort variable : c'est ainsi que dans les voies digestives, le méthylmercure est presque complètement absorbé alors que le mercure métallique ne l'est pratiquement pas. L'absorption du plomb est plus importante chez le sujet à jeun et probablement davantage chez l'enfant que chez l'adulte.

Dans le cas des gaz ou vapeurs inhalés, la concentration

doit être mesurée à la fois dans l'air inhalé (C_i) et dans l'air exhalé (C_e) et il faut tenir compte du volume respiratoire minute (\dot{V}). Ainsi, t désignant le temps, la quantité fixée est donnée par la formule : $(C_i - C_e) \times V \times t$. Dès que l'équilibre s'est établi entre fixation et élimination (par exemple par biotransformation et par excrétion), la quantité fixée pendant une certaine durée devient constante, à supposer que C_i et V le soient également. En cas d'exercice physique, V augmente et l'équilibre est atteint plus vite qu'au repos. Le monoxyde de carbone constitue un bon exemple à cet égard : la concentration sanguine toxique est atteinte plus rapidement pendant l'exercice physique qu'au repos et plus tôt chez l'enfant que chez l'adulte.

Exposition au niveau des organes cibles. Dans les études épidémiologiques, il est généralement impossible de mesurer les concentrations (ou quantités) des agents présents au niveau des organes cibles comme le foie, le cerveau, etc., encore qu'on puisse déterminer les valeurs dans le cas du cadmium, du foie ou du rein, par activation neutronique (Ellis et al., 1981). Le Task Group on Metal Toxicity (Nordberg, 1976) a donné quelques définitions dont l'intérêt ne se limite pas aux études sur la toxicité des métaux mais qui sont également applicables dans l'étude de nombreux autres risques liés à l'environnement.

Concentration critique pour une cellule. Il s'agit de la concentration à laquelle survient dans la cellule une altération fonctionnelle, réversible ou irréversible.

Concentration critique au niveau d'un organe. C'est la concentration moyenne dans cet organe au moment où la concentration critique est atteinte pour le type de cellule le plus sensible.

Organe critique. Ce terme est utilisé pour désigner l'organe qui est le premier à atteindre la concentration critique, dans des conditions ou pour une exposition précises et pour une population donnée.

L'évaluation de l'exposition par surveillance biologique ou par analyse d'échantillons provenant de banques d'échantillons (section 3.7) peut fournir des données beaucoup plus représentatives de l'exposition au niveau des organes cibles que les données fournies par la surveillance environnementale (section 3.5).

3.2.2 Exposition locale

Certains agents exercent leur action au niveau des tissus de revêtement des yeux et des voies aériennes ou de la peau. Des oxydants comme le peroxyacétylnitrate (PAN) ont un effet irritant sur l'oeil qui est fonction du nombre de molécules absorbées par les liquides oculaires dans l'unité de temps. L'exposition dépend de la concentration ambiante du PAN et des propriétés physiques des fluides, par exemple de la valeur du coefficient de solubilité et du coefficient de diffusion. Comme on peut admettre que ces caractéristiques physiques sont constantes, l'intensité de l'exposition est déterminée par la concentration atmosphérique de l'agent et par la fréquence et la durée de l'exposition.

Certains agents peuvent traverser la peau; cela dépend de leurs propriétés physico-chimiques, des caractéristiques de la peau (variables selon l'endroit chez un même individu et variables d'un sujet à l'autre), de la température et de l'humidité ambiantes, de l'existence d'une dermatose, etc.

3.2.3 Facteurs physiques

Les considérations présentées aux sections 3.2.1 et 3.2.2 s'appliquent principalement aux agents chimiques mais aussi aux composés radioactifs. En revanche, dans le cas de facteurs physiques comme le bruit, les vibrations et les rayons ultra-violet, l'exposition effective doit être évaluée aussi rigoureusement que possible en s'appuyant sur les mesures d'intensité, de fréquence et de durée (section 3.5.4).

3.3 Exposition combinée, interactions physiques et chimiques

Les effets sur la santé découlant des facteurs environnementaux se manifestent de diverses façons (chapitre 4). Cependant, la gamme des effets est limitée par comparaison avec l'extrême diversité des facteurs physiques et chimiques dont ils sont la conséquence. Dans une large mesure, les effets sanitaires ne sont pas spécifiques; les agents en cause peuvent donc rarement être identifiés d'après les effets produits. C'est là toute la difficulté des études exposition/effet sanitaire.

L'exposition, simultanée ou consécutive à plusieurs agents, peut modifier les risques encourus sur le plan sanitaire. Nelson (1976) a récapitulé les données existantes sur le rôle des interactions entre agents environnementaux susceptibles de modifier l'activité biologique, en distinguant les effets synergistiques (potentialisation), antagonistes ou simplement additifs. La potentialisation et l'antagonisme

peuvent s'expliquer par une modification soit de la toxicocinétique (affectant l'exposition interne), soit de la toxicodynamique (en rapport avec les effets sanitaires).

3.3.1 Même agent, sources diverses

Un exemple bien connu est celui de l'exposition au bruit. Dans une étude effectuée au Japon, Kono et al. (1982) ont mesuré l'exposition globale au bruit pendant une journée en faisant la somme des expositions subies au travail, au domicile et pendant les transports. Dans le cas d'une ménagère, le niveau équivalent sur une période de 24 h (Leq 24) (section 3.5.4.1) était de 70,2 dB(A)^a dans une zone industrielle et de 67,4 dB(A) dans un quartier résidentiel. Dans le cas de l'exposition sonore au domicile, la valeur du paramètre Leq 24 était plus élevée chez les ménagères de moins de 40 ans que chez les femmes plus âgées, par suite de différences dans leur activités.

3.3.2 Agents divers, même source

Il est notoire que l'air, les aliments et l'eau véhiculent des mélanges de nombreux agents environnementaux. S'agissant de la pollution atmosphérique, le grand public peut être exposé à un mélange de dioxyde de soufre, acide sulfurique, fumées, sulfates, ozone, oxydes d'azote, peroxyacétylnitrate, hydrocarbures, aldéhydes, etc. L'évaluation de l'exposition à des agents indicateurs constitue une méthode valable, sous réserve que la composition des polluants soit bien connue. Cependant, on a assisté ces dernières décennies à une évolution considérable de la composition des polluants présents dans l'air des villes et dans l'eau de distribution, d'où la difficulté d'utiliser un constituant unique comme indicateur dans des études de longue durée.

Les denrées alimentaire peuvent contenir toute une série d'éléments à l'état de traces, par exemple cobalt, cuivre, fer, manganèse, sélénium et zinc; mais les proportions sont variables selon les endroits et les époques. Si l'on choisit un seul facteur pour évaluer l'exposition, il faut au moins avoir une idée approximative de la composition du mélange.

^a L'expression dB(A) est couramment utilisée pour désigner la valeur en décibels obtenue par pondération des fréquences au moyen d'un filtre du type A, laquelle fournit généralement la corrélation la plus nette entre les mesures physiques et l'évaluation subjective de la bruyance, en modifiant les effets relatifs des fréquences extrêmes, faibles ou élevées, et des fréquences moyennes (OMS, 1980b).

Dans l'étude du "problème de l'eau douce", à savoir l'évolution en sens inverse de la mortalité cardio-vasculaire avec la dureté de l'eau, on tenait uniquement compte, jusqu'à il y a peu, de la somme des teneurs de l'eau de boisson en calcium et en magnésium. Cependant, il semble depuis quelques années que la teneur en magnésium joue un rôle plus important que la teneur en calcium. En général, à mesure que la dureté de l'eau augmente, son pouvoir corrosif diminue; pourtant, certaines eaux dures ont un pouvoir de dissolution vis-à-vis des métaux constitutifs des canalisations qui n'est pas inférieur à celui des eaux douces. La relation "naturelle" entre la teneur de l'eau en métaux et sa faible dureté ne semble plus exister aux Pays-Bas depuis quelques dizaines d'années (Zielhuis & Haring, 1981). Vos et al. (1978) ont observé des concentrations plus élevées de plomb, de cadmium et de zinc (mais non de cuivre) dans l'eau courante la plus dure, dans deux communautés voisines; en outre, la concentration sanguine de ces trois métaux - plomb, cadmium et zinc - était plus élevée dans la ville où l'eau était la plus dure. De plus, il est fréquent que les eaux dures soient plus riches en silicium et en lithium. Par conséquent, une étude épidémiologique valable suppose que soit évaluée l'exposition à une multitude d'agents contenus dans l'eau courante, variable selon le système d'adduction et la région géographique.

Dans les études sur l'hygiène professionnelle, on a établi une relation entre l'incidence du cancer pulmonaire et l'exposition aux composés de nickel et de chrome, et il semble que certains composés de solubilité moyenne à faible de ces deux métaux soient cancérogènes. Si l'on mesure uniquement la concentration totale du nickel et/ou du chrome dans les ambiances de travail, sans tenir compte des composés précis où entrent ces deux métaux, on peut surestimer le risque pour la santé.

3.3.3 Agents divers, sources diverses

L'exemple le plus important à cet égard est celui des interactions entre le tabagisme et l'exposition (en particulier par inhalation) aux polluants ambiants. Par exemple, on a établi que le risque de cancer du poumon chez le personnel des unités de production d'amiante ou des mines d'uranium est beaucoup plus élevé chez ceux qui fument que chez les non fumeurs ou que chez les fumeurs non exposés à l'amiante ou à l'uranium; le risque n'est pas additif mais plus ou moins multiplicatif. Chez les fondeurs, la poussière de dioxyde de silicium altère les voies aériennes, et les dangers qui en découlent pour la santé sont aggravés par l'usage du tabac (Kärävä et al., 1976). Il ne faut pas seulement tenir compte des facteurs chimiques. Il est notoire que l'exposition aux ultra-violets de la lumière solaire

entraîne un risque élevé de tumeurs cutanées chez les ouvriers chargés du goudronnage des routes.

3.3.4 Impuretés

Dans l'industrie et lors de l'épandage de produits chimiques dans l'environnement, on se sert souvent de composés de qualité commerciale contenant parfois quelques pour-cents d'impuretés. Si des quantités minimales de telles impuretés sont responsables des effets sanitaires constatés, la relation exposition/effet concernant le composé lui-même n'est pas représentative du risque réel. Un exemple bien connu est celui d'un herbicide, l'acide trichloro-2,4,5 phénoxyacétique (2,4,5-T), qui contient des traces (< 0,1 mg/kg) d'un produit extrêmement toxique, la tétrachloro-2,3,7,8 dibenzoparadioxine (TCDD). Par suite de la dilution qui intervient lors de la préparation du produit chimique, de son épandage, etc., la TCDD est en général trop peu concentrée dans les produits alimentaires pour être décelable; en revanche, l'exposition des travailleurs peut être suffisamment élevée pour porter atteinte à leur santé.

Lors de la production de certains pesticides (par exemple la trifluoroline et la dinitramine), il peut y avoir formation de nitrosamines; le taux de nitrosamine dans les produits techniques dépasse parfois 100 mg/kg, auquel cas elle est décelable dans les cultures sur pied. En outre, il peut y avoir formation de nitrosamines par suite de la réaction des pesticides sur des amines existant à l'état naturel (interactions chimiques, section 3.3.5).

Par conséquent, l'évaluation de l'exposition nécessite qu'on se préoccupe de la présence d'impuretés parfois plus toxiques que le composé lui-même.

3.3.5 Interactions

On peut distinguer trois types d'interactions, aboutissant à un changement de composition des produits chimiques entre le point d'émission et les organes cibles :

- modification de la composition chimique et/ou de la forme physique au sein de l'environnement;
- interaction physique entre les agents chimiques et les substances particulières au sein de l'environnement;
- modification de la composition physique et/ou chimique dans l'organisme humain.

Ces interactions peuvent complètement transformer la nature de l'exposition et, par conséquent, le risque pour la santé.

Pour se limiter à quelques exemples de modifications de la composition chimique au sein de l'environnement, on peut citer la formation des alkylmercures dans les sédiments, à partir de composés minéraux du mercure, l'oxydation secondaire du dioxyde de soufre en acide sulfurique et en sulfates et l'accumulation dans l'air ambiant de smog photochimique. Comme les réactions chimiques se produisant dans l'air dépendent du temps-t, la composition résultante du mélange peut évoluer sur une grande distance, par suite des mouvements de l'air. En outre, la source d'émission peut elle aussi agir sur la composition finale. Dans une étude concernant les Pays-Bas, le rapport ozone/peroxyacétylnitrate était plus élevé quand ces produits provenaient principalement des gaz d'échappement des véhicules automobiles et non de l'industrie pétrochimique (Guicherit, 1979).

Les actes de l'International Workshop on Factors influencing Metabolism and Toxicity of Metals (Nordberg, 1978) font le point des connaissances sur les interactions entre métaux. Parmi les métaux toxiques, le mercure fournit un exemple bien connu de transformation en un composé plus toxique, le méthylmercure, dans l'environnement. Au contraire, la méthylation de l'arsenic minéral aboutit probablement à la production de composés organiques de l'arsenic, non toxiques cette fois, que l'on trouve dans les aliments d'origine marine. Dans l'organisme, il peut y avoir interaction, au niveau de l'intestin après ingestion et au niveau de divers viscères après absorption, entre les métaux et certains nutriments, aboutissant à accroître le risque ou au contraire à le réduire. A l'heure actuelle, on ne dispose que de quelques données à ce sujet pour l'homme. En revanche, il ressort d'un certain nombre d'études sur l'animal que ces interactions sont susceptibles de modifier les risques pour la santé humaine. Des agents physiques, par exemple les rayons ultra-violet, peuvent déterminer à l'intérieur de l'organisme des transformations qui modifient l'action ultérieure des agents chimiques.

Ainsi, il n'est pas exclu que le faible apport de calcium et de vitamine D chez les patients atteints de la maladie appelée Itai-Itai (section 5.5.8) ait contribué à la forte accumulation de cadmium due à une exposition intense à ce métal et à l'apparition d'altérations osseuses. L'augmentation du rapport cadmium/zinc dans le sang (ou le rein) en présence d'une exposition élevée au cadmium constitue peut-être un indice d'exposition plus révélateur que le taux de cadmium lui-même.

Dans des groupes exposés en dehors du cadre professionnel,

les effets de l'interaction du plomb et du fer s'observent le plus souvent chez les enfants : une carence martiale est associée à l'augmentation de la plombémie, sans doute par suite d'une absorption accrue du plomb dans l'intestin; en outre, la carence en fer et une exposition excessive au plomb peuvent induire le même effet, à savoir l'augmentation de la porphyrine érythrocytaire. Un faible apport nutritionnel de calcium et de protéines peut également augmenter l'absorption du plomb. Il est très probable que l'ingestion de sélénium combat la toxicité du mercure. Chez des mineurs exposés au mercure minéral, on a mis en évidence une augmentation parallèle des concentrations du mercure et du sélénium dans le sang, ce qui donne à penser qu'il y a interaction biologique.

De nombreux composés organiques subissent une biotransformation dans l'organisme, en général sous l'action d'enzymes. L'exposition peut accroître la production d'enzymes (induction enzymatique) de sorte que l'exposition interne à l'agent original peut être modifiée; dans des cas qui ne sont nullement rares, ce sont les métabolites du composé initial qui constituent les véritables agents toxiques. L'évaluation de l'exposition par surveillance biologique continue (section 3.7) vise également à doser les métabolites intéressants dans les échantillons biologiques.

La prise simultanée de produits pharmaceutiques peut modifier le métabolisme des produits chimiques présents dans l'environnement. Chez les ouvriers exposés au DDT qui sont sous anti-épileptiques, on a constaté que la teneur en DDT des tissus adipeux était nettement plus faible que chez leurs collègues de travail. Une exposition consécutive au trichloréthylène et à des boissons alcoolisées (après le travail) peut provoquer des "bouffées de chaleur" vasomotrices, probablement par suite d'une perturbation du métabolisme de l'éthanol. Inversement, l'exposition en milieu industriel modifie parfois l'effet thérapeutique des médicaments. Par exemple, l'effet anticoagulant de la warfarine peut être atténué par l'exposition à des pesticides chlorés.

Dans les voies digestives, l'interaction des nitrites d'origine alimentaire avec des amines secondaires peut conduire à la formation de nitrosamines cancérigènes. Un régime riche en graisses peut accroître la concentration des acides biliaires dans le gros intestin où leur métabolisation par la flore bactérienne peut engendrer des agents cancérigènes ou co-cancérigènes; d'ailleurs, les chercheurs du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, 1977) ont observé des différences dans la flore fécale de deux populations scandinaves présentant respectivement un risque faible et élevé de cancer du côlon.

Des interactions physiques existent également. Un exemple bien connu est celui de l'adsorption de gaz ou de vapeurs sur

les particules atmosphériques, ce qui augmente l'exposition des voies aériennes inférieures à des agents qui, en l'absence de ce phénomène, auraient été arrêtés au niveau des voies supérieures.

Les exemples qui précèdent constituent une simple illustration des phénomènes en cause et ne visent nullement à constituer une liste exhaustive. Aussi bien en matière d'évaluation environnementale (section 3.5) que d'évaluation biologique (section 3.7), il faut toujours tenir compte de la possibilité d'interactions physiques ou chimiques car elles peuvent modifier la nature des effets sur la santé, sur le plan qualitatif comme sur le plan quantitatif.

3.4 Evaluation qualitative de l'exposition

Si, dans une étude épidémiologique, le but final est d'évaluer l'exposition en termes quantitatifs, de façon qu'on puisse établir des relations dose/effet, les évaluations qualitatives ont leur place dans les études exploratoires ou en vue de formuler des hypothèses, comme on l'a déjà indiqué au chapitre 2.

Dans l'étude des maladies chroniques, il est en général nécessaire de procéder à une évaluation rétrospective de l'exposition et, vu qu'on dispose rarement de données quantitatives remontant à 40 ans et plus, on peut être amené à utiliser comme variable indépendante des indices qualitatifs de l'exposition. Dans les études en milieu professionnel, ces indices peuvent être fournis par la connaissance des emplois précédemment occupés, du genre de produits auxquels on peut être exposé dans chacun d'entre eux et de l'importance des mesures de protection prises à l'époque. Dans les études communautaires, le lieu de résidence, la connaissance des caractéristiques migratoires, ethniques et raciales peuvent servir d'indices tandis que les habitudes personnelles - usage du tabac, consommation d'alcool, mastication de noix de bétel, bains de soleil - constituent des indicateurs possibles de l'exposition à des agents intéressants en soi ou en tant que facteurs interagissant avec d'autres polluants environnementaux.

3.5 Evaluation environnementale de l'exposition

La méthode la plus générale utilisée pour évaluer l'exposition en termes quantitatifs est désignée sous le nom de surveillance environnementale. La définition de la surveillance telle qu'elle a été adoptée en 1974 lors de la Réunion intergouvernementale sur la surveillance organisée par le PNUE vise "le système d'observation, de mesure et d'évaluation permanentes à des fins particulières" (OMS, 1975). Un

Atelier international organisé conjointement par la Commission des communautés européennes, l'Environmental Protection Agency des Etats-Unis d'Amérique (USEPA) et l'OMS a défini l'expression "surveillance environnementale" comme désignant "le prélèvement systématique d'échantillons dans l'environnement en vue du dosage des polluants" (Berlin et al., 1979). Dans les études épidémiologiques, les observations doivent être effectuées de façon à rendre compte aussi exactement que possible de l'exposition de la population étudiée, sans toutefois qu'il soit nécessaire de procéder à des opérations répétitives ou continues comme il en faut dans d'autres types de surveillance.

Pour mettre sur pied un programme de surveillance, il faut de nouveau poser les mêmes questions générales qu'au chapitre 1, à savoir :

- quels sont les agents à étudier ?
- quelles doivent être la fréquence et la durée de prélèvement des échantillons ?
- où faut-il prélever les échantillons ou installer les instruments ?
- quelle est la qualité nécessaire pour les données ?
- quels sont les instruments ou techniques d'analyse à employer ?

En pratique, il n'est pas toujours possible de satisfaire rigoureusement à toutes les conditions requises, par exemple par suite de contraintes budgétaires ou de limitations techniques. Cependant, il faut insister sur le fait que, à défaut d'une qualité minimale en matière d'évaluation de l'exposition, les données réunies risquent d'être dénuées de toute valeur. Dans de nombreuses études épidémiologiques portant aussi bien sur des groupes professionnels que sur le grand public, l'évaluation de l'exposition est insuffisante même sur le plan qualitatif.

Il faut bien comprendre que la surveillance environnementale visant à déterminer si les concentrations ambiantes sont conformes aux normes légales de qualité fixées pour l'air ambiant, l'eau, le milieu professionnel, etc., fournit en général des données sur l'exposition qui ne conviennent pas en vue des études exposition/effet sanitaire.

3.5.1 Qualité des données

La "qualité" des données recouvre en fait un certain nombre de notions, par exemple :

- Répétabilité : uniformité des mesures effectuées au même moment avec le même instrument, entre les mains de la même

personne qui étudie la même propriété d'un même matériel.

- Reproductibilité : uniformité des mesures effectuées à différents moments, avec différents instruments en général du même type, par différentes personnes déterminant la même propriété d'une même substance.
- Précision : importance des écarts dans une série de mesures, généralement exprimée sous forme du coefficient de variation (rapport, en pourcentage, de l'écart-type à la moyenne).
- Exactitude : différence entre la valeur mesurée et la valeur réelle.
- Résolution : écart minimal de la grandeur mesurée qui reste possible à faire apparaître quantitativement.
- Constante de temps et bande passante : paramètres exprimant la façon dont un instrument a réagit à de brusques variations de la grandeur mesurée, établis d'après la réponse de l'instrument à une fonction-échelon.
- Seuil de détection : plus faible valeur de la grandeur mesurée qui peut être distinguée de zéro.

La qualité découle à la fois des méthodes d'échantillonnage et des méthodes d'analyse. Ces dernières années, les instruments d'échantillonnage et les méthodes d'analyse ont enregistré des progrès notables d'où une forte amélioration de la qualité des données. Mais les données d'exposition, qu'on utilisait dans les études épidémiologiques il y a encore quelques années, étaient souvent de qualité relativement médiocre. Ferris (1978) a exposé plusieurs exemples d'erreurs de mesure dans la surveillance de la concentration atmosphérique des polluants. Les mesures étaient faussées par divers mécanismes, par exemple par des effets thermiques pour les barboteurs (la réaction ne se produit pas si le véhicule est trop froid et, s'il est trop chaud, il y a décomposition ou évaporation). La plupart des systèmes employés en Europe pour surveiller la présence de matières particulaires dans l'air ambiant utilisent la méthode classique de réflectométrie des taches de fumée - méthode non gravimétrique fondée sur la mesure de la quantité de lumière réfléchie par un papier filtre noirci par les fumées, la réflectance étant étalonnée et exprimée en termes d'une concentration équivalente de fumée type. Cependant, les résultats ne sont pas équivalents à ceux que donne un échantillonneur à grand volume comportant une pesée directe car les relations réflectance/poids sont très

variables selon la composition des particules. Pour doser les oxydants photochimiques, on utilisait précédemment dans le Comté de Los Angeles (Etats-Unis d'Amérique) et ailleurs, la méthode à l'iodure de potassium, dont la validité a sérieusement été contestée, de sorte que la valeur de nombre de données sur la qualité de l'air est douteuse.

Un autre exemple récent est fourni par l'évolution des techniques d'échantillonnage et d'analyse dans le cas des fibres d'amiante. Avant 1964, l'instrument le plus utilisé au Royaume-Uni était le précipitateur thermique tandis que, au Canada et aux Etats-Unis d'Amérique, la plupart des données étaient obtenues à l'aide de micro-impacteurs (midget). A partir de 1964, on a employé au Royaume-Uni des filtres à membrane qui permettent de dénombrer spécifiquement les fibres tandis que les impacteurs donnent le nombre de particules en général. La comparabilité entre nombre de particules et nombre de fibres est médiocre. Depuis 1970, l'échantillonnage individuel (section 3.6) a largement remplacé l'échantillonnage statique. En 1969, on a introduit une nouvelle méthode pour dénombrer les fibres (utilisation d'un oculaire avec réticule) avec lequel on trouve un nombre de fibres deux à trois fois plus élevé. A la suite de l'introduction de ces nouvelles techniques d'échantillonnage et d'analyse, on a découvert en 1979 que le nombre de fibres était cinq fois plus élevé qu'on avait cru en 1970, pour un même degré d'exposition, aux fibres de chrysotile (Health & Safety Executive, 1979).

Spécialement dans les études relatives aux effets sanitaires résultant d'une exposition prolongée, il faut prêter une attention toute particulière au changement possible intervenu dans les méthodes d'échantillonnage et d'analyse qui risquent de rendre les données non comparables; il en va de même pour la comparaison des résultats publiés dans la littérature.

3.5.2 Stratégie de la surveillance des polluants atmosphériques

Diverses mises au point ont été présentées sur la surveillance et/ou les instruments correspondants par l'OMS (1976), Stern. réd. (1976), l'OMS (1977), l'American Conference of governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (1978), Atherley (1978), l'OTAN/CDSM (1979) et Katz (1980). Avant de mettre sur pied une stratégie d'évaluation de l'exposition aux polluants contenus dans l'air ambiant, il importe de commencer par évaluer les études, quantitatives ou semi-quantitatives publiées, pour voir si elles témoignent d'un quelconque effet indésirable sur la santé. Cette évaluation exploratoire peut éviter de gaspiller inutilement

son temps et son argent et, de plus, elle peut être essentielle pour l'organisation rationnelle de l'évaluation de l'exposition.

3.5.2.1 Nature des échantillons, durée et fréquence de l'échantillonnage

Dans le cas de l'exposition aux produits chimiques, la diversité des effets attendus sur la santé entraîne celle des méthodes d'échantillonnage différentes :

- Substances irritantes : L'échantillonnage doit être effectué avec une grande résolution temporelle : la fréquence des concentrations de pointe est parfois plus importante que la concentration moyenne pondérée par rapport au temps.
- Stupéfiants : Il peut également être nécessaire d'effectuer l'échantillonnage avec une haute résolution temporelle, particulièrement en vue d'évaluer l'exposition professionnelle à des concentrations élevées.
- Agents à action générale, y compris les agents tératogènes : Après absorption, ces agents ont une action toxique et peuvent avoir des effets au niveau du foie, du système hématopoïétique, du rein, du système nerveux, etc. La résolution temporelle de l'échantillonnage doit être accordée à la valeur de la demi-vie biologique^a de l'agent en question (ou de ses métabolites) au niveau des organes cibles (Roach, 1977). Dans le cas des agents tératogènes, la durée d'exposition pendant la grossesse peut être décisive.
- Agents cancérogènes et mutagènes : La période de latence qui s'écoule avant que les effets sur la santé ne deviennent apparents peut se chiffrer en années, voire en décennies. Dans la plupart des études épidémiologiques, l'évaluation de l'exposition s'opère rétrospectivement de sorte qu'elle est seulement qualitative ou semi-quantitative. Cependant, il ne faut pas négliger les

a La demi-vie biologique ou demi-vie (ou période biologique) correspond au temps nécessaire pour que la quantité d'une substance particulière présente dans un système biologique diminue de moitié sous l'effet des mécanismes biologiques quand l'élimination suit une cinétique sensiblement exponentielle (ISO, 1972).

données sur les concentrations de pointe car - au moins pour certains agents - la surcharge temporaire des systèmes biologiques de détoxification peut entraîner l'ouverture de voies métaboliques aberrantes et aboutissant à la formation de métabolites cancérogènes/mutagènes.

- Agents susceptibles de provoquer une pneumoconiose : Le dépôt local prolongé de certains produits chimiques au niveau des poumons est à l'origine, chez les ouvriers exposés, de la silicose, de l'asbestose, de la talcose, etc. Les concentrations moyennes sur plusieurs mois ou plusieurs années sont particulièrement intéressantes pour l'évaluation de l'exposition à ces composés.
- Agents responsables de l'asthme, de la bronchite chronique ou de l'emphysème : Ces agents, dont l'action s'exerce localement au niveau des voies aériennes sont généralement échantillonnés de façon à obtenir une exposition moyenne par rapport au temps sur la durée du poste de travail (8 h) ou de la journée complète (exposition ambiante, 24 h). Cependant, les concentrations de pointe sont parfois plus intéressantes, en particulier en cas d'exposition professionnelle.

Certains agents peuvent avoir deux ou plusieurs effets. Par exemple, le benzène est stupéfiant à forte concentration et cancérogène à concentration beaucoup plus faible; l'oxyde de cadmium agit directement sur les voies aériennes et il exerce également une action néphrotoxique par la voie générale; à forte concentration, le mercure minéral agit sur l'appareil respiratoire et, après absorption, sur le cerveau tandis que, en cas d'exposition prolongée à de faibles concentrations, ses effets ne se manifestent parfois qu'au niveau cérébral; enfin, le diisocyanate de tolyle et le formaldéhyde sont des substances irritantes en cas d'exposition brève et intense et exercent une action sensibilisatrice en cas d'exposition prolongée à faibles concentrations.

La résolution temporelle doit être adaptée au procédé technique utilisé en cas d'exposition professionnelle, de façon à caractériser cette exposition aux différentes phases de la production. Par conséquent, les considérations essentielles concernent l'agent en tant que tel, les effets sanitaires étudiés et la technologie mise en oeuvre. Dans le cas des agents professionnels responsables d'une pneumoconiose, les règles fixant la fréquence de l'échantillonnage ont été établies en partant de l'hypothèse que les fluctuations sont provoquées par des phénomènes stochastiques stationnaires (Coenen, 1976, 1977).

Les concentrations atmosphériques dépendent non seulement de l'intensité des émissions (souvent fonction de la saison) mais également des conditions météorologiques. Il faut tenir compte de ces variations de concentration, notamment dans le cas des agents qui ont des effets immédiats sur les yeux ou l'appareil respiratoire et lorsque les effets s'exercent tant à court qu'à long terme. Ainsi, la stratégie de l'évaluation de l'exposition est à la fois conditionnée par la distribution des concentrations dans le temps et par la toxicodynamique. Larsen (1970) a fait observer que, pour de nombreux polluants de l'air ambiant (monoxyde de carbone, hydrocarbures, monoxyde d'azote, dioxyde d'azote, oxydants et dioxyde de soufre), la concentration peut être décrite par un modèle mathématique présentant les caractéristiques suivantes :

- les concentrations ont sensiblement une distribution lognormale dans le cas de tous les polluants et dans n'importe quelle ville, quelle que soit la durée retenue pour calculer la moyenne;
- la concentration moyenne (50ième percentile pour l'ensemble des durées de calcul de la moyenne) est proportionnelle à la durée de calcul de la moyenne élevée à une certaine puissance;
- la concentration maximale est approximativement proportionnelle à la durée de calcul de la moyenne élevée à une certaine puissance.

Deux paramètres permettent de décrire correctement l'exposition sur une durée, par exemple, de un an : par exemple le 50ième percentile et le 95ième ou 98ième percentile pour les concentrations sur 1 h ou 24 h. Quand on utilise du papier gaussio-logarithmique, les points représentatifs des percentiles sont alignés. Ce mode de présentation permet une interprétation des données plus facile qu'avec l'emploi de la moyenne géométrique et de l'écart-type. La question a été étudiée plus en détail dans une publication de l'OMS (OMS, 1981a). L'idéal serait, pour évaluer l'exposition à ces polluants, de s'appuyer sur la distribution par percentiles des moyennes sur 24 h ou moins; mais, en pratique, on prend souvent comme indicateur de l'exposition à long terme la moyenne arithmétique sur plusieurs mois ou toute une année. Quant à savoir si la période d'échantillonnage de base doit être de 1 h, 8 h ou 24 h, cela dépend de la nature des effets sanitaires étudiés. Dans les études épidémiologiques, des données comportant une résolution temporelle élevée mais une précision modérée sont parfois plus intéressantes que des données très précises mais de faible résolution temporelle.

3.5.2.2 Représentativité

Il est essentiel d'obtenir des données sur l'exposition qui soient représentatives de l'exposition de la population à risque (section 3.9). Si un tel énoncé peut sembler tautologique, il faut cependant y insister de nouveau. De nombreuses études reposent sur l'estimation de l'exposition à partir de données recueillies régulièrement sur des sites de surveillance à des fins réglementaires et non sur l'estimation de l'exposition de la population. En outre, les sites d'échantillonnage sont en général implantés dans des lieux où l'on s'attend à une concentration relativement élevée. Les points d'échantillonnage sont souvent placés beaucoup plus hauts que la zone de respiration d'un homme. De nombreuses stations d'échantillonnage sont installées à l'intérieur ou à proximité des établissements de recherche, pour plus de commodité. On risque d'admettre qu'un site unique est représentatif d'une zone étendue et, bien souvent, le nombre de sites est limité par les impératifs budgétaires. Les techniques de modélisation constituent seulement une réponse partielle à la mesure de l'exposition effective.

Pour obtenir des données qui correspondent aux vraies valeurs de l'exposition, il faut mettre en place un système de surveillance spécialement conçu en vue de l'étude. Avec l'échantillonnage statique, on peut mesurer la qualité de l'air en des points fixes. Cependant, même dans le cadre professionnel, les gens se déplacent et sont par conséquent exposés en différents sites; l'exposition est possible dans les couloirs, les cantines, les bureaux ou même au voisinage des établissements industriels. Il est rare que l'on étudie la pollution à l'intérieur de locaux non professionnels. Par suite, l'exposition totale est souvent sous-estimée et il arrive même que l'exposition intérieure soit complètement négligée comme ce fut le cas pour le formaldéhyde (National Academy of Sciences, 1981). Etablir les valeurs véritables de l'exposition, pondérées par rapport au temps, au moyen d'un échantillonnage statique, représente un travail considérable (section 3.11). Pour obtenir une valeur approximative plus correcte de l'exposition effective, on dispose de deux méthodes : l'échantillonnage individuel (section 3.6) et la surveillance biologique (section 3.7).

3.5.3 Surveillance des polluants contenus dans les aliments et dans l'eau

Les principes examinés à la section 3.5.2 pour la surveillance de l'air s'appliquent également à l'évaluation de l'exposition du fait de l'ingestion d'aliments et d'eau.

Cependant, l'exposition effective est a priori beaucoup plus inégale dans le cas de l'ingestion que dans le cas de l'inhalation car, dans le même environnement ambiant ou professionnel, les sujets inhalent le même air alors que la consommation d'aliments, d'eau ou d'autres boissons est strictement une affaire de convenance personnelle. La consommation d'aliments ou de boissons contaminés représente une partie variable de l'alimentation et de la boisson. En outre, le nettoyage, le lavage et la cuisine peuvent considérablement modifier la concentration des contaminants. Par conséquent, il faut, pour évaluer l'exposition aux contaminants de l'eau et des aliments, tenir compte des habitudes individuelles dans le choix des denrées alimentaires et des boissons ainsi que dans la préparation des aliments. En outre, même quand la nourriture et l'eau locales sont pures, la consommation de produits alimentaires et d'eau apportés de l'extérieur peut être une source de contamination. Les "aliments instantanés" peuvent constituer un mélange provenant de diverses sources.

La surveillance de l'eau peut être simple, par exemple sous forme d'une évaluation fréquente des coliformes, ou plus complexe, dans le cas de la recherche de métaux en traces et de composés organiques tels que l'halothane, les polychlorobiphényles (PCB), les cétones, etc. Certaines analyses chimiques sont possibles dans les laboratoires courants tandis que d'autres exigent des instruments plus spécialisés, par exemple un équipement de chromatographie en phase gazeuse ou liquide/spectrométrie de masse (OMS, 1985b).

En pratique, il est difficile d'obtenir des données sûres et représentatives, notamment dans les régions où la population a un régime alimentaire hétérogène, où les unités familiales ne sont pas très uniformes et où le même élément peut se retrouver dans de nombreux produits entrant dans l'alimentation habituelle. Dans une population donnée, les coutumes et les possibilités d'approvisionnement conditionnent largement le choix des denrées alimentaires et des boissons. On a donc adopté de nombreuses approches, de représentativité et d'exactitude très inégales. L'exposition globale est une fonction de la concentration, de la quantité, de la fréquence de l'apport et de la durée. Toutes les études portant sur le régime alimentaire doivent être conçues de façon à permettre l'obtention de ce type de données. S'agissant de la consommation alimentaire, ce que l'on veut surtout connaître, c'est l'exposition sur une longue durée. En pareil cas, la résolution temporelle et la fréquence d'échantillonnage ont parfois moins d'importance.

Les aliments et les boissons peuvent renfermer des produits chimiques sans valeur nutritionnelle propre; leur présence peut être :

- intentionnelle : leur adjonction vise à obtenir ou modifier certaines qualités; il s'agit par exemple de colorants, d'émulsifiants, d'édulcorants et d'autres produits chimiques réglementés qui ne seront pas examinés ici (on les appelle alors additifs);
- accidentelle : ils pénètrent dans les aliments, l'eau ou les autres boissons à partir des récipients, à la suite d'accidents au cours du transport, etc.; et
- fortuite : ils se trouvaient dans le produit alimentaire original brut ou dans l'eau; il peut s'agir de pesticides, d'engrais, de champignons (par exemple les aflatoxines), de produits chimiques présents à l'état naturel, de retombées, etc. Dans le cas du lait maternel, il faut tenir compte de l'excrétion mammaire de contaminants par exemple de polychlorobiphényles.

Diverses méthodes sont appliquées en vue d'évaluer l'exposition.

3.5.3.1 Evolution globale de l'apport alimentaire d'éléments toxiques

Des données sont recueillies sur la nature et la quantité des aliments/boissons consommés, de façon à être représentatives de la structure de la consommation au niveau national ou au niveau de sous-groupes particuliers. Des données ont été recueillies au niveau national par voie d'enquêtes, organisée comme suit :

- Etude de la quantité totale disponible par personne, en moyenne annuelle, d'après les statistiques de production de produits alimentaires et de boissons, corrigées des importations et des exportations (FAO, 1971; OCDE, 1973). Des corrections sont nécessaires pour tenir compte des pertes de denrées alimentaires, de la production d'aliments de subsistance, de l'utilisation des denrées alimentaires pour la production animale et d'utilisation à d'autres fins que l'alimentation.
- Etude des achats hebdomadaires de nourriture ou de la quantité de produits alimentaires introduits chaque semaine dans un ensemble de foyers constituant un échantillon représentatif et cela, au cours de chacune des saisons de l'année (FAO, 1963). Là encore, cette méthode permet seulement de calculer les quantités moyennes des denrées alimentaires achetées et il faut connaître en plus

les quantités perdues au moment de la préparation culinaire et les quantités consommées.

- Questionnaires, interrogatoires sur la consommation pendant plusieurs jours ou pesée de tous les aliments, eau et autres boissons consommées pendant cette période (Marr, 1971; Haring et al., 1979). C'est la seule méthode qui permette d'obtenir des renseignements sur la consommation individuelle et, par conséquent, de dresser le bilan le plus exact. L'exposition à des produits chimiques particuliers peut alors être évaluée si l'on connaît la concentration globale des substances étudiées dans les denrées alimentaires et les boissons.

Dans une mise au point sur les rapports entre les cancers et la contamination de l'eau de boisson par des produits chimiques organiques, Wilkins et al. (1979) ont étudié les pièges qu'il convient d'éviter dans ce type d'étude. Ils sont nombreux : la nature des agents indicateurs choisis (par exemple le chloroforme), qui ne sont pas nécessairement des cancérogènes potentiels; le manque d'uniformité dans la distribution, temporelle et spatiale, des contaminants; l'absence de données sur les niveaux au cours des années antérieures; la nature des archives classiques qui sont impropres à fournir des données "idéales" sur l'exposition; la ventilation insuffisante des données sur les mouvements migratoires qui ne constituent pas toujours un indice convenable de la mobilité; la classification des individus d'après leur résidence qui peut donner une idée fautive de leur exposition globale; les variations individuelles considérables de la quantité d'eau consommée; l'utilisation d'eau en bouteille; et les différences selon les circonscriptions administratives et les zones de distribution de l'eau. Tous ces écueils se ramènent à une même difficulté essentielle, celle qu'il y a à corréler l'exposition individuelle à tous les agents cancérogènes potentiels contenus dans l'eau de boisson sur une longue période avec les antécédents médicaux.

Dans les études épidémiologiques sur les rapports entre la dureté de l'eau de boisson et la mortalité ou la morbidité dues aux maladies cardio-vasculaires, on utilise en général comme indicateur de l'exposition la composition de l'eau sous canalisation. Pourtant, l'approvisionnement en eau peut se faire à partir de plusieurs sources dans une même zone, d'où une composition variable. Au Royaume-Uni, le Water Research Centre a établi plusieurs méthodes mathématiques permettant d'estimer la moyenne pondérée pour la population étudiée, sur une certaine période (Lacey & Powell, 1976). Les formules peuvent être appliquées à un groupe de paramètres importants de la qualité de l'eau ou simplement, élément par élément.

Elle montre parfois qu'il y a homogénéité pour tel élément, à l'exclusion de tel autre. Pour l'étude de l'exposition sur une longue période, il serait préférable de définir des zones desservies par une même installation d'épuration distribuant une eau de composition relativement stable depuis au moins 10 ans. De plus, comme l'ont fait Crawford et al. (1971), les changements de composition de l'eau peuvent être pris comme critère d'évolution, aussi bien de l'exposition que des risques sanitaires.

Selon la source, la composition de l'eau est extrêmement variable. C'est ainsi qu'au Royaume-Uni on a montré que le pH variait de 3,6 à 7,9 (les eaux de faible pH sont plus agressives vis-à-vis des conduites métalliques); la dureté totale (CaCO_3) variait de 16 à 270 mg/litre, les solides dissous totaux de 77 à 600 mg/litre et les nitrates de 0,5 à 4,0 mg/litre (Packham, 1978). Ces dernières années, on a davantage tenu compte de la composition de l'eau de distribution, en particulier de sa teneur en cadmium, cuivre, plomb et zinc qui peut varier entre la conduite principale d'adduction et le robinet, selon le pH ainsi que la nature et la longueur du réseau de distribution à l'intérieur du logement. Haring (1978) a mis au point un échantillonneur fractionnaire qui recueille 5% de l'eau s'écoulant par un robinet pendant toute une semaine complète. Les consommateurs reçoivent pour instruction de ne brancher l'échantillonneur que quand ils prélèvent de l'eau en vue de préparer des aliments ou des boissons; on obtient ainsi l'apport total d'eau (et donc de polluants) par ménage et par semaine.

Quand on compare la mortalité ou la morbidité dans des groupes de population habitant des villes différentes, il faut calculer des valeurs pondérées représentatives de l'apport respectif dans ces différentes populations. Cela suppose qu'on prélève un certain nombre d'échantillons aléatoires dans chacune de ces villes, d'autant plus nombreux que le nombre d'habitants est élevé. Aux Pays-Bas, on a estimé qu'il fallait prélever des échantillons d'eau au robinet dans environ 200 logements pour une ville de 20 000 à 50 000 habitants pour obtenir une concentration pondérée représentative des métaux susceptibles de s'accumuler entre la source et le robinet. Pour les polluants dont la concentration ne varie pas, on peut prélever les échantillons à la sortie de l'installation de traitement (Zielhuis & Haring, 1981).

3.5.3.2 Evaluation indirecte de l'apport

- a) Etudes sur le régime alimentaire total ou le "panier de la ménagère" (technique composite)

On prépare des échantillons d'aliments composés des principaux éléments - céréales, viandes, légumes-racines, etc. - entrant dans la consommation, sur la base des statistiques nationales. Ces échantillons sont analysés après avoir été préparés et cuits de façon normale. On mesure la concentration moyenne des éléments toxiques dans chaque élément constitutif et l'on peut ensuite calculer pour chaque élément et pour l'ensemble du régime alimentaire l'apport quotidien moyen. Ces études sont recommencées à différentes saisons et dans différentes régions de façon à tenir compte des variations locales du régime alimentaire. Dans un certain nombre de pays, c'est sur ce type d'études qu'on a fondé l'évaluation initiale de l'exposition (Ushio & Doguchi, 1977; Dick et al., 1978). Ces études sont particulièrement intéressantes dans le cas d'éléments (comme le plomb ou le cadmium) qui sont largement distribués dans les principales denrées alimentaires ou dans celui du mercure et de l'arsenic dont la bioconcentration intervient presque exclusivement dans le poisson et les fruits de mer.

b) Etudes sélectives sur diverses denrées alimentaires

Par des dosages dans des échantillons représentatifs de denrées essentielles, on peut, en partant de la concentration modale trouvée et des statistiques sur la consommation alimentaire, calculer l'apport quotidien moyen. Cette méthode est particulièrement utile quand la substance considérée est apportée principalement par un ou deux produits alimentaires et qu'une concentration moyenne pour telle ou telle denrée a été fixée dans le cadre de programmes de surveillance alimentaire; c'est par exemple le cas du DDT dans les céréales. Trois groupes de consommateurs exigent parfois une attention spéciale (section 3.9) : ceux dont l'alimentation a une structure différente de celle des adultes ordinaires (par exemple les nourrissons ou les personnes âgées); ceux dont le métabolisme diffère de celui des adultes ordinaires (par exemple les nourrissons chez qui, en principe, l'absorption du plomb au niveau gastro-intestinal est plus rapide que chez les adultes); enfin, ceux qui sont plus exposés que la moyenne à la présence de produits chimiques toxiques dans leur régime alimentaire (c'est le cas des pêcheurs sur les thoniers pour le méthylmercure).

c) Enquête sur les habitudes alimentaires (méthode des tables de nutrition)

On choisit au sein d'une population critique un échantillon en vue de se renseigner sur la consommation alimentaire des très gros mangeurs. Au Royaume-Uni, cette méthode a été

appliquée pour déterminer les habitudes alimentaires d'une population critique par voie d'interrogatoire direct; on a ainsi pu calculer un niveau de consommation de référence pour les très gros mangeurs. Ce niveau est obtenu en calculant la moyenne arithmétique des quantités consommées par un nombre déterminé (généralement choisi égal à 30) de sujets se situant à l'extrémité supérieure de la distribution de la consommation. On a montré que ce niveau de référence rendait assez exactement compte de la consommation moyenne dans le temps des très gros mangeurs (Shepherd, 1975), encore que des études alimentaires récentes effectuées selon la technique de la "portion en double" (section 3.5.3.3) aient montré que les renseignements obtenus par interrogatoire direct sur les quantités consommées sont généralement surestimées par rapport à la réalité (Haxton et al., 1979). Mais l'application de cette méthode permet d'identifier les consommateurs soumis à une exposition inadmissible du fait de la structure de leur consommation alimentaire et/ou d'une hypersensibilité métabolique vis-à-vis de l'élément toxique (section 3.9). En pareil cas, on peut procéder à une évaluation directe plus poussée de l'exposition.

3.5.3.3 Evaluation directe de l'apport

La dose externe, au sens étroit, ne peut être obtenue que d'une façon, à savoir en pesant et en analysant un échantillon constituant l'équivalent exact des repas effectivement pris par un individu, y compris à l'extérieur de son domicile (technique de la "portion en double"). Les contraintes rencontrées en pratique limitent régulièrement l'application de cette méthode à la collecte des repas pris par un nombre restreint de sujets pendant quelques semaines au maximum. Bien qu'on puisse recommencer l'expérience, elle est très exigeante pour les sujets de l'étude et le mieux serait qu'elle se déroule sous surveillance. Par suite, ces études ne sont entreprises que lorsque les techniques d'évaluation indirecte de l'exposition mettent en évidence l'une des situations suivantes :

- l'apport moyen n'est guère inférieur à l'apport maximal acceptable ou tolérable;
- il existe au sein de la collectivité un groupe critique bien défini;
- la collectivité est exposée à une contamination de niveau anormal du fait de la région où elle vit ou du fait de son alimentation.

En un sens, cette méthode est comparable aux méthodes d'échantillonnage individuel décrites à la section 3.6.

3.5.4 Surveillance des facteurs physiques

3.5.4.1 Bruit

Diverses mises au point sur l'évaluation de l'exposition au bruit ont été publiées par Broch (1971), Burns (1973), Persons & Bennett (1974), Peterson & Gross (1974), Lipscomb (1978) et l'OMS (1980b).

Le bruit (autrement dit les sons non souhaités) ne laisse pas de résidu; il se dissipe aussitôt que la vibration s'interrompt. Cependant, il est très envahissant. S'il est possible de procéder à une évaluation environnementale, l'évaluation biologique est impossible.

Dans une société fortement mécanisée, le bruit est présent presque partout. L'exposition professionnelle au bruit est universelle dans la production, les transports, le BTP, l'exploitation minière et même l'agriculture. En dehors du cadre professionnel, l'exposition au bruit est plus fréquente dans les villes qu'à la campagne. Les aéronaves sont souvent considérés comme la source de bruit la plus gênante dans les collectivités. En outre, les activités récréatives - discothèques, stands de tir, courses de motos - sont de plus en plus une source d'exposition au bruit. Dans les sociétés sous-développées habitant des régions écartées, le niveau sonore est beaucoup plus faible que dans les sociétés industrialisées.

Le bruit se caractérise par trois paramètres fondamentaux : la fréquence, le niveau (intensité) et la durée. La fréquence est égale au nombre d'oscillations par unité de temps exprimé sous forme d'un nombre de cycles par seconde (Hertz). Les bruits les plus habituels sont complexes, regroupant toute une série de fréquences. Les bruits de fréquences élevées dans lesquels l'énergie se concentre dans une bande relativement étroite, sont généralement plus gênants et dommageables pour l'oreille que les bruits à large bande, de basse fréquence. L'intensité du bruit, mesurée en décibels (dB), est perçue sous forme d'une bruyance; en matière de bruit, l'intensité et la durée de l'exposition sont étroitement corrélées avec les effets sanitaires indésirables. Dans l'évaluation de l'exposition, il faut mesurer l'intensité (dB) et la durée, et dans une certaine mesure la fréquence.

Une autre distinction indispensable concerne l'évolution du bruit dans le temps. Un bruit continu correspond à une intensité relativement régulière tandis qu'un bruit intermittent résulte, par exemple, de la circulation automobile ou aérienne. Le bruit impulsif ou bruit d'impact (forte intensité, brève durée) correspond à celui de deux objets qui se heurtent ou d'un phénomène générateur d'une

brutale suppression de l'air, par exemple lors du tir d'armes à feu, du bang sonique, d'explosions, de martelage, etc. La résolution temporelle de l'échantillonnage doit être adaptée à ces diverses caractéristiques.

L'une des méthodes les plus commodes, sinon la plus précise, consiste à se fier à son ouïe. L'oreille est un organe extrêmement sensible capable d'interpréter les sons pour toute une gamme d'intensités. Dans l'industrie, les estimations suivantes constituent un moyen empirique d'évaluation, fondé sur la capacité à comprendre le langage parlé : si une personne parlant fort peut être comprise à 0,8, 0,45, 0,25, 0,14 ou 0,08 m, le niveau sonore est respectivement à 65, 70, 75, 80 ou 85 dB(A) (voir note de bas de page de la section 3.3.1). L'exemple qui précède correspond à une évaluation de l'exposition perçue.

Cependant, quand on cherche à chiffrer l'exposition de façon plus précise, il faut se servir d'instruments tels que les sonomètres, les sonomètres à impulsion et les dosimètres individuels (section 3.6). Des mesures exactes sont essentielles. Tous les étalonnages et toutes les mesures doivent se faire conformément à des normes faisant autorité, par exemple celles de l'Organisation internationale de Normalisation (ISO). Vu que la fréquence et la durée sont aussi des paramètres essentiels pour l'évaluation de l'exposition, on a mis au point des équipements qui prennent ces deux éléments en compte. Certains appareils fournissent une mesure directe, comme dans le cas des sonomètres comportant un réseau de pondération des fréquences; dans d'autres appareils, il faut effectuer certains calculs sur la base du spectre temporel.

Dans les études professionnelles, le relevé des niveaux au moyen d'un sonomètre doit être complété par une étude des tâches en vue de calculer la durée de l'exposition; cela suppose un grand nombre de mesures et l'examen soigneux de l'activité d'un ouvrier tout au long du poste de travail. Cependant, en cas de décalage temporaire du seuil auditif résultant de l'exposition à un bruit d'intensité supérieure à 80 dB(A), la récupération est plus ou moins rapide selon que l'exposition sonore a été subie par l'intéressé pendant ses déplacements de son domicile à son lieu de travail et inversement, ou chez lui et pendant ses activités récréatives. Dans les études épidémiologiques, il faut évaluer l'exposition globale pendant une journée. Il existe des équipements plus complexes comportant un enregistreur à bande magnétique qui peuvent être installés en un point particulier (lieu de travail, endroit précis de la collectivité); les bandes peuvent ensuite être analysées au laboratoire ce qui fournit une vue d'ensemble complète des bruits en un point donné, avec toutes leurs caractéristiques d'intensité et de fréquence.

divers moments. Du point de vue statistique, le bruit peut être exprimé sous forme d'un niveau dépassé pendant une certaine proportion du temps (par exemple L₁₀ désigne l'intensité qui est dépassée pendant 10% du temps).

Dans les études épidémiologiques relatives au bruit des aéronefs, on peut utiliser les courbes isosonores, tracées dans une zone entourant l'aéroport; l'exposition de la population générale peut alors être exprimée d'après l'implantation des habitations (et des collectivités) sur la carte des courbes isosonores.

3.5.4.2 Vibrations

Des mises au point sur la question ont été effectuées par Dupuis (1969), Coerman (1970), Guignard & King (1972) (en particulier sur les vibrations à bord des aéronefs) et par Wasserman & Taylor (1977).

Une vibration consiste dans un ébranlement caractérisé par des changements périodiques du sens et de la vitesse du déplacement; il y a à la fois déplacement et accélération. Une vibration peut se définir comme étant un mouvement oscillatoire entretenu, perçu par les sens (Guignard & King, 1972). On peut distinguer trois types de vibrations selon qu'elles sont déterministes (autrement dit susceptibles d'être prévues), stochastiques (aléatoires) ou transitoires (sur une courte période).

Le contact avec des vibrations peut être :

- intentionnel, par exemple au cours d'une activité professionnelle (ou au domicile), d'un traitement médical ou de soins de santé;
- non intentionnel, comme c'est le cas des passagers dans les transports automobiles ou aériens, etc. et chez les habitants d'une maison située à proximité d'une usine ou d'une grande artère.

Les effets des vibrations sur la santé des travailleurs dépendent de la durée et de l'intensité de l'exposition :

- vibration transmise au corps, à partir d'outils ou de machines, par l'intermédiaire des membres supérieurs ou d'autres parties du corps : vibrations locales;
- vibration transmise au niveau de la base, par exemple parcours d'une plate-forme soumise à un mouvement vibratoire, par l'intermédiaire des muscles et des os du bassin : vibrations intéressant le corps entier.

Du point de vue physique, une vibration consiste en un mouvement oscillatoire complexe d'une particule ou d'un corps

matériel autour d'un point déterminé, pris comme repère; le mouvement se transmet sous forme d'ondes longitudinales ou transversales.

La forme la moins complexe consiste dans une vibration simple, également qualifiée de vibration harmonique, qui est représentée mathématiquement par une sinusoïde. L'écart maximal d'une particule par rapport à son point d'équilibre est appelé amplitude et se mesure en cm, mm ou μm . Les mouvements d'ensemble, effectués dans les deux sens par une particule en vibration, pendant une durée déterminée, sont appelés cycle vibratoire. Le nombre de cycles complets par seconde correspond à la fréquence et se mesure en Hertz (Hz).

En pratique, une vibration constitue un ensemble complexe de mouvements périodiques dont chacun est représenté par une sinusoïde. Dans ces conditions, la courbe représentative de l'amplitude en fonction du temps ne fournit pas une description correcte du nombre, de la nature et de la fréquence des éléments constitutifs de cette vibration complexe. La valeur qui la caractérise le mieux est la moyenne quadratique (racine carrée de la moyenne des carrés) car ce paramètre rend compte à la fois de la durée et de l'amplitude de l'écart maximal.

Pour évaluer l'exposition humaine aux vibrations, il faut tenir compte de quatre paramètres physiques essentiels, à savoir : l'intensité, la fréquence, la direction et la durée. Dans le cas des vibrations locales, la grandeur et la direction des forces mises en oeuvre par l'opérateur dans la manipulation des outils ou des matériaux intervenant dans son travail, la position des membres supérieurs ou la position de l'ensemble du corps, le type d'outil vibrant, les conditions climatiques, les méthodes de travail et la consommation d'énergie sont autant d'éléments dont il faut également tenir compte. Dans le cas de vibrations intéressant tout le corps, il faut tenir compte de la position de celui-ci, de la direction des vibrations et des conditions micro-climatiques.

Les appareils modernes utilisés pour la mesure des vibrations sont équipés d'un système d'intégration électronique qui permet de mesurer l'accélération, la vitesse et l'écart par rapport à la position moyenne. L'expérience montre que la moyenne quadratique de l'amplitude constitue la meilleure caractéristique des vibrations dans la gamme de fréquences 10-1000 Hz. Pour examiner les divers éléments constitutifs d'un signal sur une large bande, il faut effectuer une analyse de fréquences sur un tiers d'octave.

La mesure de l'angle sous lequel les mouvements vibratoires sont transmis au corps a beaucoup d'importance dans le cas des vibrations intéressant le corps entier. On sait en effet que, chez l'homme, l'organisme est particulièrement sensible aux vibrations qui se transmettent parallèlement au grand axe.

Dans les études épidémiologiques, il n'est pas indispensable de procéder à une analyse spectrale détaillée des vibrations émises par les diverses sources. On peut effectuer l'évaluation en mesurant un seul paramètre, l'accélération pondérée en fonction de la fréquence.

Guignard & King (1972) ont présenté une mise au point sur l'évaluation subjective de l'exposition aux vibrations.

3.5.4.3 Rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants auxquels l'homme est exposé peuvent être électromagnétiques, comme les rayons X et les rayons gamma, ou corpusculaires, comme les rayons alpha et les rayons bêta. Les méthodes d'évaluation de l'exposition doivent être extrêmement sensibles car, dans le cas des rayonnements ionisants, on considère qu'il n'existe pas de niveau dépourvu d'effets nocifs.

Ces rayonnements peuvent être émis par des éléments radioactifs (radionucléides), auxquels une exposition est probable du fait de leur présence dans l'environnement humain. L'exposition est possible à tous les niveaux de l'environnement (cadre domestique, milieu professionnel, environnement local ou régional) (section 3.1). Les produits de filiation du radon émis à partir des sols, des roches et des matériaux de construction en fournissent un exemple. Ainsi, il est nécessaire d'évaluer l'exposition globale aux divers types de rayonnements ionisants.

Un certain nombre de radionucléides sont d'origine naturelle et, partant, systématiquement présents dans l'environnement; parallèlement aux rayons cosmiques, ils sont à l'origine du rayonnement "de fond". Le rayonnement de fond total varie avec l'altitude et la longitude. D'autres radionucléides sont produits par l'homme, spécialement du fait du recours à la fission comme source d'énergie, mais une exposition aux rayonnements ionisants est également possible du fait des appareils utilisés en diagnostic et en thérapeutique et de certains appareils et objets domestiques, tels que les montres phosphorescentes.

Comme les éléments stables, les radionucléides se caractérisent en premier lieu par un certain nombre de propriétés chimiques, par la forme physique ou physico-chimique sous laquelle ils se trouvent et, enfin, par leur comportement dans les milieux biologiques, spécialement par leurs propriétés métaboliques. Ces radionucléides ont en outre des caractéristiques nucléaires particulières, à savoir leur vitesse de désintégration (représentée par la période radioactive, qui représente le temps nécessaire pour la désintégration de la moitié des atomes présents) et la nature et l'énergie des rayonnements émis.

L'organisme humain ou certains de ses tissus ou organes peuvent être exposés aux radionucléides de deux façons, par voie externe ou interne.

L'exposition externe découle de la présence de radionucléides dans le milieu extérieur à l'organisme. C'est en particulier le cas quand les rayonnements reçus proviennent directement de la source, par exemple une centrale nucléaire. Ce type d'exposition est presque exclusivement de nature professionnelle. En outre, il peut y avoir exposition externe à des rayons X utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Sont principalement en cause les rayons X et les rayons gamma, qui sont des rayonnements pénétrants et peuvent, par conséquent, atteindre des tissus situés à une certaine distance de la source d'émission.

Il y a exposition interne quand des radionucléides sont absorbés par inhalation, ingestion ou passage percutané. Sont en cause dans ce cas les rayons gamma, très pénétrants, et les rayons alpha et bêta, beaucoup moins pénétrants. Une fois fixés, les radionucléides peuvent rester dans un territoire local (cas des poussières inhalées, dans les mines) ou se répartir dans tout l'organisme, conformément à la cinétique normale de l'élément. Il est essentiel de distinguer ces deux modes d'exposition, car ils exigent des méthodes de mesure et des moyens de protection différents.

Les lésions tissulaires se mesurent en fonction de l'énergie absorbée au niveau des tissus, compte tenu du type de rayonnement en cause; on parle généralement d'"équivalent de dose", mesuré autrefois en rem, unité remplacée en 1975 par le joule par kilogramme (avec l'équivalence $1 \text{ rem} = 10^{-2} \text{ J/kg}$); plus récemment, on a introduit le sievert ($1 \text{ rem} = 10 \text{ mSv}$).

Dans le cas de l'exposition externe, de nombreuses techniques permettent de mesurer l'équivalent de dose maximal reçu par l'organisme, directement à partir de la source de rayonnement elle-même. Cette mesure peut se faire au moyen de techniques sensibles et bien au point : chambre d'ionisation, compteurs à scintillations, dosimètres thermoluminescents ou photoluminescents, etc. Les travailleurs susceptibles d'être exposés peuvent être équipés d'un échantillonneur individuel à lecture directe (mais sans analyse chimique ultérieure) (section 3.6).

Dans le cas de l'exposition interne, l'équivalent de dose est impossible à mesurer directement. Les méthodes utilisées consistent à évaluer l'exposition d'après l'activité incorporée, établie par mesures directes de la radioactivité dans l'air, l'eau de boisson et diverses denrées alimentaires. Il existe de nombreuses méthodes pour déterminer ce type de radioactivité, soit directement sur un échantillon, soit après traitement physique ou chimique, avec une sensibilité et une

exactitude rarement atteintes dans la mesure des autres types de risque.

3.5.4.4 Rayonnements non ionisants

La définition des rayonnements non ionisants se fait par exclusion, puisqu'il s'agit de l'ensemble du spectre électromagnétique à l'exception des rayonnements ionisants. Cette gamme englobe les fréquences correspondant au spectre visible et à ses marges, l'ultraviolet et l'infrarouge, ainsi que les hyperfréquences et les fréquences radioélectriques. Les rayonnements ionisants font partie du fond de rayonnement atmosphérique naturel auquel tous les êtres vivants sont plus ou moins exposés. Par suite des progrès techniques accomplis ces dernières décennies, les sources électroniques artificielles ont fortement accru le niveau environnemental de certaines formes de rayonnements non ionisants, dans certaines régions du monde. L'importance de cette exposition pour la santé dépend des caractéristiques physiques des rayonnements, des conditions et de la durée de l'exposition ainsi que les caractéristiques des personnes exposées. Des mises au point sur l'évaluation de l'exposition ont été faites par Czernski et al. (1974), Scotto et al. (1976) ainsi que par l'OMS (1979, 1981b).

Le rayonnement lumineux correspond au domaine visible, ultraviolet et infrarouge du spectre. Tous ces éléments du spectre électromagnétique se retrouvent dans la lumière solaire, dans différentes proportions. Ces fréquences sont également émises par des produits ou mécanismes fabriqués par l'homme; dans le cas des appareils à lasers, le faisceau lumineux émis est monochromatique et cohérent.

L'exposition est mesurée d'après l'énergie rayonnée. Les indicateurs biologiques de l'exposition sont, chez l'homme, les atteintes oculaires et cutanées, vu que la peau et l'oeil sont les principaux organes absorbant la lumière. Les rayons ultraviolets (UV) sont les plus importants du point de vue des risques pour la santé humaine. Le spectre des ultraviolets se subdivise en trois régions qui sont, de l'ultraviolet proche à l'ultraviolet lointain, la région UV-A (région de la lumière noire), la région UV-B (gamme des rayonnements producteurs d'érythèmes et qui joueraient un rôle décisif dans les cancers de la peau) et la région UV-C (région germicide). Les UV sont un facteur important, essentiel, au fonctionnement normal de l'organisme : la carence en UV, outre qu'elle a des effets indésirables spécifiques tels que la perturbation du métabolisme phosphore/calcium et le rachitisme, diminue aussi, selon certaines observations, la résistance aux substances chimiques (Zabalyeva et al., 1973; Prokopenko et al., 1981).

En mesurant l'irradiation UV à des moments précis en plusieurs points, on obtient des données quantitatives sur l'association entre l'exposition aux UV solaires et le cancer de la peau. Il faut pour cela évaluer l'intensité et la durée de l'exposition. En combinant les données météorologiques aux résultats d'interrogatoires sur les habitudes personnelles (bains de soleil, séances d'UV à domicile, jardinage, consommation de vitamines, etc.), on obtient une estimation approchée de l'exposition. Selon les ethnies, la sensibilité aux UV est inégale, plus forte chez les races à la peau claire que chez les races à la peau foncée; il existe en outre une prédisposition héréditaire (xeroderma pigmentosum). L'OMS a publié une mise au point sur le rayonnement ultraviolet (1980a).

La lumière visible émise par divers types de lampes est utilisée pour le traitement de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né. L'association de la photothérapie et de la chimiothérapie permet de traiter certaines affections cutanées. Les conditions d'exposition n'ont pas encore été normalisées, notamment par la fixation de longueurs d'ondes limites, et l'exposition est imparfaitement mesurée. On a établi que l'exposition combinée à des produits volatils du goudron et à la lumière solaire (par exemple chez les employés travaillant au revêtement des routes) avait des effets cutanés synergiques.

Les principales sources d'hyperfréquences et de fréquences radioélectriques sont les dispositifs électroniques générateurs et émetteurs de ces fréquences. La pollution électromagnétique envahit le monde par suite de l'emploi universel du radar, des techniques de chauffage, des télécommunications et des réseaux de radiodiffusion. L'exposition aux champs d'ondes transmises dans ces deux gammes de fréquences est généralement évaluée d'après la valeur de la densité énergétique moyenne, dans des conditions bien définies. Pour certaines sources, par exemple le radar, on peut également mesurer la densité énergétique de crête. Les principes de mesure ont été étudiés dans une publication récente de l'OMS (OMS, 1981b), qui contient également l'exposé des effets sur l'homme. La dosimétrie est complexe et l'on n'est pas encore parvenu à une normalisation internationale des techniques de mesure.

Il est également classique d'utiliser la thérapie par les ultrasons mais c'est encore dans l'imagerie diagnostique que l'on fait le plus appel à ces rayons, pour diverses applications médicales et industrielles, ainsi que dans divers dispositifs du commerce. La puissance de sortie moyenne est mesurée pour deux types d'exposition aux ultrasons, selon qu'il s'agit d'ondes entretenues ou d'ondes pulsées. On

connaît mal la distribution ou l'absorption de l'énergie dans l'organisme humain (OMS, 1985a, sous presse).

Un autre agent physique qu'on peut envisager correspond au champ électrique intervenant dans le transport de l'énergie (champ entourant les câbles transportant des courants de haute tension et de fréquences allant de 50 à 60 Hertz). Les conséquences physiques de l'exposition humaine à ces champs ont été étudiées dans une récente mise au point de Bridges & Preache (1981).

3.6 Echantillonnage individuel

La surveillance environnementale de l'air (section 3.5.2) a de nombreux inconvénients quand on cherche à obtenir des données exactes et représentatives de l'exposition de groupes de sujets. Depuis quelques dizaines d'années, en particulier pour l'évaluation de l'exposition professionnelle, on lui substitue une autre méthode qui consiste dans le port d'un échantillonneur dont le capteur se trouve au niveau de la zone de respiration, pendant la totalité (ou une partie) du poste de travail. Dans certaines limites, on peut régler la durée et la fréquence de l'échantillonnage pendant le poste (8 h) de façon à tenir compte des particularités de la situation; cependant, il n'est pas possible d'assurer ainsi une surveillance avec une résolution temporelle élevée. Si l'air ainsi recueilli est mieux représentatif de l'air inhalé, le taux d'échantillonnage ne dépend pas du volume respiratoire du sujet de sorte que l'échantillonnage individuel ne donne qu'une valeur approchée de l'apport par inhalation.

Le développement rapide des échantillonneurs d'air individuel ces dernières années permet de suivre des polluants fort variés dans les ambiances de travail : métaux, solvants, chlorure de vinyle, etc. L'une des premières études épidémiologiques effectuées dans l'industrie à partir d'un échantillonnage individuel est celle consacrée par Williams et al. (1969) à l'évaluation de l'exposition au plomb dans une usine d'accumulateurs. L'application en hygiène du travail des méthodes d'échantillonnage individuel ont fait l'objet d'une mise au point de Meyer (1975) tandis qu'une mise au point portant plus particulièrement sur l'évaluation des polluants présents dans l'environnement général a été publiée aux Etats-Unis d'Amérique par l'Environmental Protection Agency (1979).

L'emploi des techniques d'échantillonnage individuel dans les études sur la santé communautaire soulève des difficultés considérables : le grand nombre de sujets en cause; la composition des groupes exposés, qui sont parfois formés de jeunes enfants ou de personnes âgées; la nature des contacts personnels entre les sujets et le chercheur, qui ne sont pas

aussi étroits que dans une usine, et le fait que la coopération n'est pas toujours facile. Azar et al. (1973) ont effectué une étude sur l'exposition au plomb des chauffeurs de taxi dans diverses villes des Etats-Unis d'Amérique : ils ont constaté que, malgré les difficultés que pose l'évaluation de l'exposition aux polluants de l'air ambiant, l'emploi de la technique d'échantillonnage individuel semblait possible dans des situations particulières. Lorsqu'on organise des études épidémiologiques à petite échelle, il faut toujours envisager le recours à cette technique. La National Academy of Sciences (1981) a publié aux Etats-Unis d'Amérique une mise au point sur les progrès enregistrés dans ce domaine.

La technique d'échantillonnage individuel ne s'applique pas uniquement à la surveillance des polluants atmosphériques mais elle se prête aussi à l'évaluation de l'exposition au bruit (section 3.5.4.1) et aux rayonnements ionisants (section 3.5.4.3). Une méthode comparable permet d'évaluer l'exposition aux produits chimiques contenus dans les denrées alimentaires, par la technique de la portion en double (section 3.5.3.3).

3.7 Evaluation biologique de l'exposition

Par définition, l'évaluation biologique de l'exposition consiste dans la collecte systématique d'échantillons chez l'homme en vue d'y doser les polluants (ou leurs métabolites). En 1977, l'Atelier conjoint CCE-OMS-EPA a établi une distinction entre la surveillance biologique, à savoir "la collecte systématique en vue d'une application immédiate, l'analyse et l'évaluation intervenant dans un délai de quelques semaines au plus" et une collecte à titre d'éléments de référence pour l'avenir, autrement dit "une collecte systématique et la conservation d'échantillons en vue d'un examen différé, l'analyse et l'évaluation n'intervenant en général qu'après plusieurs années, voire plusieurs décennies" (Berlin et al., 1979).

L'échantillonnage et l'analyse de matières fécales peuvent être considérés comme associant une évaluation environnementale et une évaluation biologique : le volume quotidien des selles reflète l'ingestion (diminuée de l'absorption) et l'excrétion dans les voies digestives si l'absorption gastro-intestinale différentielle est faible. Pour certains agents (par exemple les métaux lourds), les deux possibilités d'évaluation existent simultanément. L'échantillonnage du lait maternel permet d'évaluer à la fois l'exposition interne de la mère et l'exposition externe du nourrisson.

La surveillance environnementale et la surveillance biologique ne se font pas concurrence mais, selon l'objectif de l'étude, le ou les facteurs environnementaux en cause et

les méthodes et le personnel disponibles, on peut employer l'une ou l'autre, sinon les deux. Parfois, une approche combinée est nécessaire.

Un projet pilote sur l'évaluation de l'exposition humaine au cadmium et au plomb a été effectué, par les méthodes de la surveillance biologique, dans le cadre du Programme GEMS du PNUE/OMS^a. Le rapport final (Vahter et al., 1982) souligne l'importance des méthodes d'assurance de la qualité dans cette étude concertée. Une fois ces méthodes établies, on a pu procéder à des comparaisons valables entre les niveaux de plombémie et de cadmiémie parmi les habitants d'un certain nombre de grandes villes réparties dans le monde entier. Pour éviter les facteurs professionnels susceptibles de modifier les résultats, on a limité les observations à un seul groupe (des enseignants). Bien que, en soi, ce projet n'ait pas pris place dans une étude épidémiologique, il constitue un exemple très intéressant des méthodes à appliquer dans l'évaluation biologique de l'exposition.

Pour apprécier l'exposition aux rayonnements, il faut suivre une méthode très différente de la méthode adoptée pour les produits chimiques. De nombreux radionucléides émettant des rayons gamma peuvent être dosés directement par comptage in vivo en plaçant les sujets étudiés dans un compteur "corps entier"; avec cette méthode, on peut identifier les organes qui sont le plus atteints. En outre, dans la plupart des cas, la contamination chimique des réactifs et de l'appareillage ne faussent pas les mesures. Par ailleurs, à la différence des contaminants chimiques, les éléments en cause ne sont pas transformés au cours du métabolisme et ne risquent donc pas de voir leur comportement analytique modifié.

Les excréta (tout particulièrement l'urine, les matières et, dans quelques cas, l'air exhalé) ou les tissus prélevés à l'autopsie sont également utilisés pour l'évaluation biologique de l'exposition aux rayonnements. Les enquêtes sur les retombées comportent l'analyse d'échantillons d'os en vue de la recherche du strontium-90 et du plutonium et celle d'échantillons de thyroïde à la recherche de l'iode-131 et en vue du dosage du caesium-137 dans l'ensemble de l'organisme, par comptage in vivo (UNSCEAR, 1972). Il faut tenir compte de l'âge car ce dernier influe sur le métabolisme de l'élément et sur la relation exposition/réponse escomptée. Contrairement à l'évaluation biologique de l'exposition à des produits chimiques, il convient en général d'examiner les échantillons

^a GEMS : Système mondial de surveillance continue dans l'environnement.

importants, pouvant atteindre plusieurs centaines de grammes de tissus ou d'excreta, pendant plusieurs jours. Du fait de leur désintégration rapide, les radionucléides de courte période doivent être dosés rapidement et, en pareil cas, il est exclu de conserver les échantillons. On trouvera une mise au point (accompagnée d'une bibliographie abondante) sur les méthodes d'analyse applicables à l'étude de l'exposition biologique aux rayonnements dans Harley (1979).

3.7.1 Avantages, inconvénients, limites

Dans l'évaluation biologique, les paramètres d'exposition interne (fixation) reflètent l'exposition externe du fait de l'air ambiant, de l'atmosphère sur les lieux de travail, du tabagisme, de la pollution de l'air à l'intérieur des locaux, de l'emploi de cosmétiques, de la consommation d'aliments contaminés et d'eau polluée, etc. L'exposition globale, indépendamment de la source de pollution, est mesurée indirectement. En revanche, dans la surveillance environnementale visant à mettre en évidence l'exposition globale, il faut mesurer simultanément toutes les sources d'exposition externe, en même temps que la durée d'exposition; c'est rarement possible et cela peut exiger un personnel et un budget considérables.

L'exposition interne est la résultante de l'exposition externe et des caractéristiques du sujet exposé. Dans le cas de l'exposition respiratoire, seules les concentrations atmosphériques sont évaluées lors de la surveillance environnementale et non le volume respiratoire qui dépend de l'activité physique, tandis que les paramètres de l'exposition interne peuvent augmenter avec l'exercice physique. Une évaluation biologique fournit un reflet beaucoup plus exact de l'exposition dans son retentissement sur la santé car elle prend en compte l'influence, sur l'exposition interne, des comportements individuels, du choix des produits alimentaires, des caractéristiques biologiques tels que l'âge, le sexe, le taux d'absorption et le métabolisme, variable selon les sujets, les états morbides et les caractéristiques anthropométriques. La surveillance biologique permet de repérer exactement les groupes et individus qui encourent effectivement un risque (section 3.9), et les études peuvent porter sur un effectif beaucoup plus élevé que dans le cas, par exemple, de la surveillance individuelle de l'exposition.

Quand on analyse des échantillons biologiques, on peut parfois mesurer (en plus des paramètres de l'exposition interne) certains éléments révélateurs d'un effet possible sur la santé, par exemple les modifications de la NFS, des enzymes, des protéines et des lipides, ainsi qu'un dysfonctionnement rénal ou hépatique. En outre, on peut mesurer

simultanément plusieurs indices de l'exposition, par exemple doser divers métaux dans le sang, les cheveux ou les urines ou différents solvants dans l'air exhalé.

Ces dernières années, par analogie avec les valeurs indicatives de qualité environnementale applicables à l'air, à l'eau ou aux aliments, on a beaucoup insisté sur l'élaboration de limites d'exposition biologique, c'est-à-dire la fixation des concentrations admissibles pour les agents ou métabolites présents dans l'air exhalé, le sang, les urines, etc. Si l'on veut respecter les conditions requises pour l'établissement de ce type de limites, il faut effectuer des études épidémiologiques sur les rapports entre l'exposition environnementale, l'exposition biologique et les effets sanitaires.

D'un autre côté, la surveillance biologique a des limites que n'a pas la surveillance environnementale. Son principal inconvénient tient à la gêne apportée aux sujets, mais il faut aussi tenir soigneusement compte des considérations d'éthique avant d'entreprendre un programme dans ce domaine. Au nombre de ces considérations figure la gêne imposée aux sujets, les risques pour leur santé, le caractère confidentiel de l'information et la liberté, pour les personnes pressenties, de refuser leur participation. En outre, la surveillance biologique n'est possible que dans le cas de composés qui passent dans l'organisme. Elle ne convient pas pour un certain nombre de polluants environnementaux fort importants, mais dont les effets s'exercent principalement au niveau du point d'absorption (c'est le cas du dioxyde de soufre, du dioxyde d'azote, de l'ozone et des oxydants), ni pour le bruit ou les rayonnements ionisants. En général, la surveillance biologique est inadaptée en présence d'une exposition extrêmement variable, ce qui peut limiter l'emploi de cette méthode de surveillance quand les effets généraux sont la conséquence des valeurs de pointe de l'exposition interne (cas d'agents à très courte période biologique). De plus, pour de nombreux agents chimiques, le volume des données de référence n'est pas suffisant pour qu'on puisse mettre au point un programme de surveillance biologique.

Au total, l'exposition peut être estimée de deux façons : a) en évaluant l'exposition externe (environnementale et/ou professionnelle), laquelle donne seulement une valeur approximative de la dose externe effective; et b) en évaluant l'exposition interne qui fournit une valeur approchée de la dose effective au niveau des organes cibles et constitue une meilleure estimation que la précédente.

La récente publication de l'Atelier CCE-OMS-EPA de 1977 (Berlin et al., 1979) et les travaux de Zielhuis (1973) et d'Aitio et al. (1981), contiennent une masse d'informations sur les aspects instrumentaux, analytiques et organisationnels des programmes d'évaluation de l'exposition environnementale

et professionnelle par la méthode de la surveillance biologique.

3.7.2 Collecte de données à titre d'éléments de référence pour l'avenir

Cette nouvelle méthode a également été largement discutée lors de l'Atelier CCE-OMS-EPA (Berlin et al., 1979) ainsi que par Leupke (1979). La constitution de collection d'échantillons rend possible des études rétrospectives visant à déterminer si un polluant observé dans les tissus organiques (ou dans des échantillons environnementaux) à une certaine époque, était déjà présent plusieurs années auparavant, avant qu'on se soit intéressé à sa présence éventuelle. En outre, le progrès des techniques d'analyse permet de mesurer des concentrations autrefois inférieures au seuil de détection. Dans certains pays, par exemple en République fédérale d'Allemagne et aux Etats-Unis d'Amérique, des projets pilotes sont actuellement mis au point en vue d'organiser des collections de ce type. De nombreux problèmes restent à résoudre sur le plan de l'organisation, des coûts, de la conservation des différents types d'échantillons, de l'analyse et de l'évaluation, et ce n'est qu'après qu'on pourra incorporer les données dans les études épidémiologiques. Certains travaux ont été consacrés à la congélation de fractions aliquotes de repas consommés en vue du dosage ultérieur de contaminants, tels que les aflatoxines, qui ont peut-être ou se révéleront avoir des propriétés cancérigènes. Cependant, de façon générale, il faut insister sur le fait qu'il n'y aurait pas grand sens à constituer des "banques" de tous les types possibles d'échantillons en vue de l'avenir, sans avoir en vue un objectif raisonnablement bien défini.

3.7.3 Echantillons indicateurs pour divers polluants

L'Atelier CCE-OMS-EPA (Berlin et al., 1979) a dressé un tableau d'ensemble où figurent les principaux polluants de l'environnement préoccupants du point de vue de la santé publique ainsi que les divers tissus, organes et liquides organiques dont on peut envisager le prélèvement, soit à des fins de surveillance biologique, soit en vue de constituer des collections de référence pour l'avenir. Le tableau 3.2 en constitue un résumé où sont récapitulés les polluants et échantillons particulièrement importants. D'après l'Atelier, les polluants les plus importants au sujet desquels on pourrait immédiatement entreprendre des programmes de surveillance biologique de façon à évaluer l'exposition de la population générale, sont les suivants : l'arsenic (sang, urines, cheveux), le cadmium (sang, urines, fèces, rein, foie

Tableau 3.2 Echantillons indicateurs à utiliser dans l'évaluation biologique de l'exposition^a

	As	Cd	Cr	F	Pb	Hg	Mg ^b	DDT et pesti- cides organo- chlorés	Herbi- cides phéno- xylés	PCH, PBBC	Solvants chlorés	Proper- gols fluorés	Hydro- carbures aliphati- ques et aromatiques volatiles non subs- titués	Alcools	Organo- phos- phorés	Co
Tissu adipeux	+							+		+						0
Sang	+							+					+			+
Os	0	0	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerveau								+								0
Air expiré	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	0	+
Fèces	+											0	0	0	0	0
Cheveux, ongles	+							+					0	0	0	0
Rein	+							+								0
Foie	+							+								0
Lait	0										+					0
Placenta	+							+								0
Dents	0							0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sang du cor- don ombilical								+	+	+	+					+
Urine	+	+	+	+	+	+	0		+	+	+		+	+		0

^a D'après Berlin et al. (1979).

^b Méthylmercure.

^c Polychloro- et polybromobiphényles.

⁺ Polluants et échantillons pour lesquels il n'existe pas de données suffisantes pour que la surveillance biologique constitue a priori une approche valable.

0 Une telle approche n'est pas (encore) praticable.

et parfois placenta), le chrome (urines), le plomb (sang, urines, cheveux, fèces, rein, foie, os et parfois placenta), le mercure minéral (sang, urines, rein, cerveau), le méthylmercure (sang, cerveau, cheveux), les pesticides organochlorés (tissu adipeux, sang, lait), le penta-chlorophénol (urines), les polychlorobiphényles (tissu adipeux, lait, sang), les solvants chlorés (sang, air expiré et parfois urines), le benzène (sang, air expiré) et le monoxyde de carbone (sang, air expiré).

3.7.4 Exemple de comparaisons entre l'évaluation environnementale et l'évaluation biologique de l'exposition : cas du plomb minéral

Les données sur ce point proviennent essentiellement des mises au point de Zielhuis (1975), de Nordberg (1976) et de l'OMS (1978).

La contribution potentielle du plomb atmosphérique à l'apport total de plomb est représentée sur la figure 3.1 (OMS, 1978) qui montre que 6 des 7 voies de pénétration chez l'homme aboutissent à l'ingestion. C'est dire que, dans les études épidémiologiques, l'évaluation environnementale de l'exposition exige un travail considérable et complexe si l'on veut évaluer la quantité de plomb ingérée avec les poussières et le sol (en cas de pica) et avec l'eau, les boissons, les légumes et les produits d'origine animale entrant dans la

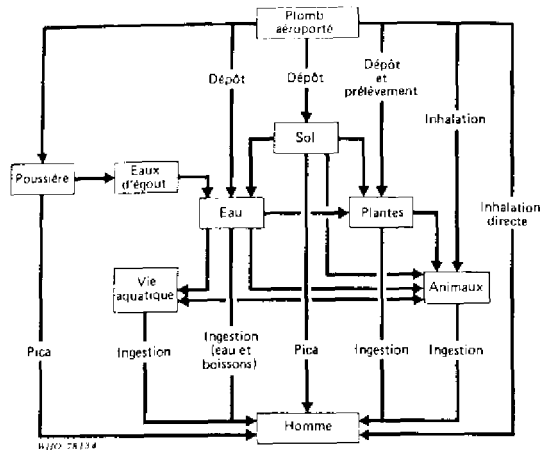


Fig. 3.1 Contribution du plomb atmosphérique à l'apport total de plomb. D'après : (OMS, 1978).

consommation, ainsi que par inhalation directe. En outre, il existe d'autres sources qui ne figurent pas sur la figure 3.1, par exemple l'emploi de certains cosmétiques renfermant du plomb et l'utilisation de céramiques vernissées au plomb.

Quand du plomb est incorporé dans l'essence comme additif, c'est en général le principal responsable de la présence de plomb dans l'air, de sorte que la concentration atmosphérique de cet élément dépend de façon décisive de l'éloignement par rapport aux grandes artères et de l'importance de la circulation automobile. La concentration peut en outre être élevée à proximité de fonderies ou d'autres sources locales (par exemple des chantiers de récupération de ferrailles).

La concentration du plomb dans l'eau potable est généralement faible, sauf lorsqu'on utilise des canalisations en plomb pour la distribution d'eau acide et/ou de faible dureté. Il peut alors en découler un problème sérieux pour la santé qui se pose effectivement dans les alimentations privées à partir de puits et, aussi, dans certains réseaux publics d'adduction. Des études effectuées à Glasgow (Ecosse) et à Verviers (Belgique) ont fait apparaître des concentrations pouvant atteindre 2 mg de plomb par litre d'eau. Dans l'évaluation de l'exposition, il importe de tenir compte du mode de consommation de l'eau : l'eau qui a stagné dans les canalisations pendant la nuit étant relativement riche en plomb, les préparations pour nourrissons et le thé ou le café du matin risquent fort d'être contaminés.

De nombreuses études ont été effectuées en mesurant l'apport d'origine alimentaire, selon les méthodes examinées à la section 3.5.3. La technique de la portion en double a permis d'établir à environ 80-350 µg par jour l'apport quotidien chez les adultes (Etats-Unis d'Amérique, Finlande, Royaume-Uni); des chiffres plus élevés (pouvant atteindre 500-600 µg/jour) ont en général été cités dans les études faites selon des techniques composites (République fédérale d'Allemagne, Italie, Japon). Le lavage et le traitement des aliments peut réduire considérablement la contamination par le plomb. D'un autre côté, la cuisson des légumes dans une eau contenant du plomb est à l'origine d'un certain apport. Si l'on admet que les denrées alimentaires de teneur en plomb inférieure au seuil de détection ont une teneur nulle, on risque de sous-estimer l'exposition totale.

En admettant que 90-95% du plomb ingéré ne soit pas absorbé au niveau de l'intestin, on peut aussi mesurer l'apport indirectement, d'après la concentration du plomb dans les matières fécales. Cette méthode a été appliquée par Tepper & Levin (1972) qui ont indiqué la valeur de 90-150 µg par jour pour l'apport de plomb chez les femmes adultes aux Etats-Unis d'Amérique.

Un point préoccupant est celui de la présence de plomb dans le lait, spécialement pour les nourrissons; le lait maternel contiendrait moins de 5-12 µg de plomb par litre, le lait de vache 9 µg/litre avec, dans ce dernier cas, une concentration plus élevée dans le lait industriel que dans le lait frais. La mise en boîte et le conditionnement sont également une occasion de contamination des aliments et des boissons. Une autre source de plomb est parfois constituée par le vin et il s'agit désormais d'une source d'exposition non négligeable dans les pays où l'on consomme couramment 1-2 litres de vin par jour, comme en France ou en Italie, du fait de la contamination à partir des capsules contenant du plomb. Un risque supplémentaire est associé au vin préparé à domicile dans des récipients vernissés au plomb.

L'usage du tabac à fumer accroît l'exposition, probablement du fait de l'emploi de pesticides contenant du plomb mais, comme ces pesticides ont été largement abandonnés, cette source perd peut-être de son importance. Chez un fumeur de 20 cigarettes par jour, l'apport est estimé en gros à 1-5 µg/jour. Cependant, en cas d'exposition professionnelle, le fait de fumer en travaillant peut augmenter considérablement l'apport par voie orale, du fait d'un transport à partir des doigts contaminés.

Les enfants constituent indéniablement un groupe à risque élevé (section 3.9). L'exposition au sol et aux poussières contaminés de même qu'aux peintures à base de plomb a été responsable d'importantes épidémies de saturnisme chez de jeunes enfants, en particulier aux Etats-Unis d'Amérique. La contamination avait principalement son origine dans les peintures intérieures, encore que les peintures et les poussières extérieures soient parfois en cause. Les enfants du centre des villes ont souvent les mains plus fortement contaminées que ceux des banlieues. La présence de plomb dans le milieu domestique dépend de la situation socio-économique et socio-culturelle de la famille, mais l'exposition est inégale selon le comportement de l'enfant - hygiène personnelle (lavage des mains) ou pica (perversion du comportement alimentaire). Une autre source d'exposition chez les jeunes enfants tient aux illustrés, bandes dessinées, etc., en couleurs, puisque les pages en couleurs ont une concentration en plomb de 1140-3170 µg/kg. On verra à la section 3.10 que l'exposition professionnelle des parents peut aussi renforcer l'exposition des enfants.

Les études épidémiologiques effectuées jusqu'ici ont très souvent porté sur l'évaluation de l'exposition et les effets possibles, chez les enfants d'âge scolaire (ceux, par exemple, de la tranche d'âges 6-14 ans), sans doute parce qu'ils sont plus faciles à contacter et que les épreuves neuropsychologiques nécessaires soulèvent moins de difficultés dans

ce groupe d'âges que chez les plus jeunes. Cependant, on a à maintes reprises montré que c'est à l'âge préscolaire (2-4 ans) que l'exposition est la plus forte du fait du comportement à cet âge. En Asie, et chez les Asiatiques qui viennent s'installer dans un autre pays, les habitudes culturelles peuvent accroître l'exposition, par exemple du fait de l'emploi de cosmétiques renfermant du plomb.

Ce bref tour d'horizon montre que, dans les études épidémiologiques consacrées à certains secteurs de la population générale, il est presque impossible d'évaluer l'exposition environnementale au plomb si l'on cherche à obtenir une estimation valable de la dose totale. Même dans les études en milieu professionnel où l'exposition se fait principalement par voie respiratoire, il n'y a qu'une faible corrélation entre la plombémie et les concentrations atmosphériques sur les lieux de travail. Cependant, particulièrement au cours des deux dernières décennies, l'évaluation biologique de l'exposition (section 3.7) s'est révélée très précieuse, tant dans le cas de l'exposition générale que dans celui de l'exposition professionnelle.

3.7.4.1 Concentration du plomb dans le sang (plombémie, Pb-S)

En cas d'expositions régulières et prolongées, la plombémie est un indicateur valable de l'exposition globale au cours des quelques mois précédents. Dans le sang, le plomb se situe dans les érythrocytes à concurrence de 90-95%. En cas d'anémie, la teneur du sang total en plomb risque de faire sous-estimer l'exposition réelle; on peut corriger cette observation d'après la valeur de l'hématocrite.

La plombémie ne renseigne pas directement sur la présence d'effets sur la santé. Cependant, on peut s'en servir comme estimation de l'exposition dans les relations exposition/effet. Le sang ne constitue pas en soi l'organe cible mais, à l'équilibre, il existe un certain rapport entre l'exposition externe globale, l'apport total et les concentrations au niveau du sang total et des organes cibles (le système nerveux, central et périphérique, le système hématopoïétique et les reins). Chez l'adulte, la durée de l'exposition est sans influence sur la concentration du plomb dans le sang et les organes cibles. C'est seulement dans les os (principal lieu de dépôt) et dans l'aorte que la concentration augmente avec la durée d'exposition et avec l'âge.

Une méthode utilisable pour exprimer indirectement la teneur en plomb des organes cibles est l'"épreuve de provocation" : l'administration d'édétate disodique de calcium (Ca-EDTA) ou de penicillamine augmente l'excrétion urinaire de plomb et de la sorte, permet d'évaluer la quantité de plomb tissulaire biologiquement disponible, à l'exclusion du plomb

déposé dans les os. Chisolm et al. (1976) ont établi, chez les enfants, l'existence d'une relation linéaire entre la plombémie et le logarithme de la concentration du plomb complexable mobile dans les urines de 24 h, après administration de plomb à raison de 25 mg par kg de poids corporel. Les données recueillies tant chez les enfants d'âge préscolaire que chez les adolescents ont abouti à la même droite de régression. Cette méthode importante d'évaluation de la dose interne ne peut être appliquée qu'en milieu hospitalier et, en tout état de cause, il faut soigneusement tenir compte des problèmes d'éthique qu'elle soulève.

3.7.4.2 Concentration du plomb dans les urines (Pb-U)

La valeur de la Pb-U est également révélatrice de l'exposition totale mais un taux normal d'excrétion du plomb ne permet pas d'exclure à coup sûr une exposition excessive. En outre, il existe un risque de contamination à partir des vêtements, des récipients employés pour le recueil des urines, etc. Pour réduire au minimum l'influence de la diurèse sur la valeur de la Pb-U, on accordera la préférence aux urines de 24 h. Mais, là encore, cela limite l'application de la méthode à des sujets hospitalisés. Par conséquent, la mesure de la Pb-U ne constitue pas une méthode pratique d'évaluation de l'exposition.

3.7.4.3 Concentration du plomb dans les matières fécales (Pb-F)

D'un autre côté, la Pb-F représente une bonne estimation de l'exposition orale totale chez l'adulte. Mais comme on ne connaît pas la vitesse d'absorption du plomb chez les jeunes enfants (elle est sans doute plus élevée), la méthode convient moins bien pour évaluer l'exposition dans ce groupe extrêmement important.

3.7.4.4 Concentration du plomb dans les dents temporaires (Pb-D)

Les concentrations du plomb dans les dents (Pb-D) et dans les cheveux (Pb-C) sont de plus en plus utilisées en vue d'estimer l'exposition cumulative sur une longue période. L'avantage, dans les deux cas, est qu'il est facile de se procurer les échantillons. La Pb-D est même révélatrice de l'exposition au cours des années antérieures et permet d'apprécier les antécédents en la matière chez les enfants. Les dents de lait ont été utilisées dans les études sur les effets neuro-psychologiques du plomb chez les enfants (Needleman et al., 1979). Deux nouvelles méthodes permettent de mesurer la Pb-D in situ : le dosage chimique du plomb dans

les biopsies d'émail (Brudevold et al., 1977) et l'analyse par fluorescence X (Shapiro et al., 1978).

La contamination superficielle des cheveux doit être éliminée au moyen d'un bon shampoing : il est parfois très difficile d'être certain que la mesure de la Pb-C reflète réellement une augmentation de la charge organique. L'application de ces méthodes à l'évaluation de l'exposition ne sera possible en routine qu'au terme de recherches complémentaires.

Ainsi, dans l'état actuel des choses, l'évaluation biologique de l'exposition doit essentiellement être fondée sur la plombémie. La méthode de prélèvement la plus sûre est la ponction veineuse : elle exige un personnel hautement qualifié et ayant l'expérience des prises de sang chez de jeunes enfants. Dans certaines études, on s'est appuyé sur des analyses de sang recueilli par piqûre à la pulpe du doigt. On obtient ainsi une valeur en général plus élevée qu'avec le sang recueilli par ponction veineuse, en partie du fait d'une contamination cutanée. C'est uniquement quand on s'entoure de précautions rigoureuses qu'on obtient des valeurs comparables pour la plombémie encore que, dans ces conditions, les échantillons de sang capillaire fournissent des valeurs plus élevées que ceux de sang veineux (Elwood et al., 1977).

Depuis quelques années, il existe une méthode simple qui permet d'identifier les sujets probablement surexposés au plomb. Elle consiste dans le dosage sanguin de la zincoprotoporphyrine (ZPP) à partir d'un échantillon recueilli par piqûre au doigt ou à l'oreille et analysé à l'aide d'un hématofluorimètre. Si, dans le cas d'une exposition prolongée au plomb, la ZPP n'est pas augmentée par rapport aux valeurs mesurées dans un groupe témoin non exposé formé de sujets du même âge et du même sexe, il est inutile d'étudier la plombémie. Cette épreuve de dépistage rapide peut épargner beaucoup de temps et d'argent.

3.8 Evaluation de l'environnement subjectif

On peut distinguer deux types d'environnement, un environnement "objectif" et un environnement "subjectif" (perçu) (section 3.1). Quand c'est possible, il convient d'utiliser des méthodes objectives (instrumentales le plus souvent) en vue d'évaluer l'exposition; cependant, certains types d'exposition échappent à une évaluation objective. L'évaluation de l'exposition perçue diffère fondamentalement de l'évaluation biologique (section 3.7) car, dans le second cas, on étudie les paramètres de l'exposition interne tandis que, dans le premier, on réunit systématiquement des données sur la réponse subjective (par exemple à une odeur ou à un goût). Comme, en général, les réponses subjectives présentent d'importantes variations d'un sujet à l'autre, tant du point de vue de leur

intensité que de la qualité de la perception, l'évaluation de l'exposition doit être fondée sur la réponse de groupes de sujets soigneusement choisis et placés dans des conditions contrôlées.

Si, dans le cas de l'exposition au bruit (section 3.5.4.1), les réactions de gêne constituent parfois la réponse la plus importante, on utilise largement des méthodes objectives en vue d'évaluer l'exposition. Il en va de même de l'exposition aux oxydants (section 3.5.2.1) susceptibles d'avoir des effets irritants.

3.8.1 Evaluation des odeurs

Le rapide tour d'horizon qui suit s'inspire principalement des mises au point de Sullivan (1969), de Turk et al. (1974) et de la National Academy of Sciences (1979a). Les substances odorantes sont des produits chimiques dont l'identification et le dosage rigoureux sont souvent impossibles même avec les méthodes d'analyse les plus sensibles (chromatographie, spectrométrie de masse, etc.). Les caractères physiques et chimiques qui sont à l'origine de l'odeur d'une substance sont encore imparfaitement connus. Les odeurs sont des sensations qu'il faut mesurer par la perception qu'elle détermine chez l'homme.

Les odeurs ont plusieurs propriétés subjectives, à savoir l'intensité, leur capacité à être détectées, leur qualité (caractère) et leur caractère hédonique (agréable ou désagréable). L'intensité (de la sensation) peut être caractérisée de façon qualitative (odeur légère, moyenne ou forte) ou, éventuellement, de façon quantitative (par référence à un barème numérique).

Certaines propriétés de l'odorat risquent d'introduire des erreurs dans les évaluations subjectives; il s'agit de l'adaptation - baisse rapide de l'intensité de l'odeur en cas d'exposition continue - de la récupération - rétablissement d'un odorat normal quand l'exposition prend fin - et de l'accoutumance - c'est-à-dire du fait de s'habituer aux odeurs, ce phénomène intervenant sur des durées beaucoup plus longues que dans les deux premiers cas. En cas de respiration calme, 3% seulement des substances odorantes pénètrent à l'intérieur du nez et viennent en contact avec l'épithélium olfactif, ce pourcentage augmentant en cas de reniflement, de sorte qu'une plus grande quantité de substance odorante entre en contact avec ces éléments sensoriels. Chez l'homme, les réponses sensorielles aux divers composés sont extrêmement variables et il arrive qu'on puisse déceler une substance odorante à la concentration de 1 mole pour 10^9 moles d'air. Toutes ces caractéristiques de l'odorat font que l'évaluation de l'exposition doit dans ce cas être organisée de façon très stricte.

Jusqu'ici, aucune corrélation n'a été établie entre l'intensité ambiante d'une odeur, prévue ou mesurée, et la gêne qui en résulte au niveau d'une collectivité, et cela par suite des difficultés sur trois plans : a) l'obtention d'une mesure non biaisée de la gêne occasionnée à la collectivité par une odeur; b) définition de l'intensité ambiante d'une odeur à partir de modèles de diffusion s'appuyant sur l'intensité de l'odeur à la source; et c) mesure de l'intensité ambiante de l'odeur par suite des variations des conditions météorologiques (Franz, 1980).

3.8.2 Evaluation des saveurs

De façon générale, les mêmes principes s'appliquent à l'évaluation des goûts et des odeurs (Zoeteman, 1978), la différence tenant au fait que ce ne sont pas des composés volatils qui sont en cause mais des substances dissoutes dans la salive et qui pénètrent à l'intérieur des pores des bourgeons du goût situés sur la langue. Le goût est beaucoup moins développé que l'odorat. Classiquement, on distingue quatre goûts ou saveurs : l'acide, le salé, l'amer et le sucré. La sensibilité individuelle peut varier dans la proportion de 1 à 1000. La sensibilité à l'amertume diminue généralement avec l'âge et avec l'usage du tabac. De nombreuses sensations communément attribuées au goût s'expliquent en fait par une combinaison de la saveur et de l'odeur.

3.8.3 Exemple d'une évaluation organoleptique de l'eau de boisson

Zoeteman (1978) a effectué une étude sur l'évaluation organoleptique de la composition chimique de l'eau de boisson, aux Pays-Bas. Il s'agissait de voir si ce type d'évaluation pouvait révéler la présence de contaminants chimiques. On a commencé par faire une enquête sur un échantillon de la population hollandaise (en choisissant 3073 sujets âgés d'au moins 18 ans). La qualité de l'eau a été estimée pour le moins "désagréable" par 3,2% des sujets dans le cas de son odeur et 6,9% dans le cas de son goût. Le goût de l'eau s'est révélé être le principal facteur d'évaluation organoleptique.

En vue d'identifier les composés qui donnaient à l'eau un mauvais goût et une mauvaise odeur, on a recueilli des échantillons de 20 types d'eau de boisson (8 d'eau souterraine, 5 d'eau de boisson filtrée par le sable des dunes et 7 provenant de réservoir de stockage) et confié son évaluation qualitative à un groupe de 52 sujets. Comme le goût s'est révélé plus perceptible que l'odeur, l'évaluation a été limitée à ce seul caractère organoleptique. Le goût moyen attribué aux diverses

eaux était nettement différent selon leur origine. Ces différences importantes de goût n'ont pas pu être expliquées par leur teneur inégale en sels de sodium, de calcium et de magnésium. Il est donc probable qu'il fallait chercher la cause des différences observées dans la présence de contaminants organiques.

Dans les 20 types d'eau, on a décelé 280 produits organiques (analyse par chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse avec calculateur intégré), sans pouvoir identifier la nature chimique de plus de 100 d'entre elles. On a découvert près de deux fois plus de produits organiques dans l'eau de boisson quand elle provenait d'eaux de surface et non d'eaux souterraines. Dans le premier cas, on a pu identifier plusieurs composés altérant le goût de l'eau.

L'exemple qui précède était uniquement destiné à illustrer la méthode organoleptique dans l'évaluation de l'exposition à des produits organiques de goût désagréable.

3.9 Variations de l'exposition d'un sujet ou d'un groupe à l'autre : population exposée

L'exposition, et la sensibilité, aux polluants environnementaux est extrêmement différente selon les individus. Il ne faut donc pas les traiter à la façon de groupes homogènes d'animaux d'expérience. On prêtera grande attention à la distribution de fréquence des expositions puisqu'il en résulte des conséquences pour le choix des méthodes d'analyse statistiques (chapitre 6). Un type courant de distribution est la distribution lognormale. Par exemple, les valeurs de la plombémie ont en général une distribution de ce type, auquel cas la médiane peut être mieux appropriée que la moyenne arithmétique comme valeur centrale pour un groupe donné. Quand on compare l'exposition à des polluants environnementaux dans plusieurs groupes, et les effets correspondants sur la santé, il importe de pouvoir tenir compte des variations individuelles d'exposition ainsi que des variations d'un groupe à l'autre.

Comme on l'a déjà indiqué, les enfants d'âge préscolaire sont a priori plus exposés au plomb que les adultes qui vivent dans le même milieu. En outre, une femme peut être une source extérieure d'exposition pour l'enfant qu'elle porte, par suite du passage transplacentaire du plomb et du méthylmercure, ou de l'enfant qu'elle allaite, plus particulièrement dans le cas de substances liposolubles telles que les pesticides organochlorés.

Les sujets qui ont des habitudes alimentaires particulières, par exemple qui consomment uniquement des aliments macrobiotiques, comme les algues marines, ou des fruits de mer, absorbent en général une quantité plus élevée d'arsenic

tandis que les amateurs de poisson risquent d'être davantage exposés au méthylmercure. La présence, dans les denrées alimentaires, de moisissures qui sécrètent des substances cancérigènes hautement toxiques, les aflatoxines, peut aussi contribuer à la définition de groupes exposés.

On peut également distinguer divers groupes exposés à des facteurs physiques : c'est ainsi que les sujets à la peau claire sont plus exposés aux ultraviolets que les sujets à la peau mate, de même que tous ceux qui passent une bonne partie de leur temps à l'extérieur (pêcheurs, agriculteurs, etc.).

3.10 Exposition extérieure/intérieure

Dans l'étude des relations exposition-réponse dans la population générale exposée aux polluants atmosphériques, on s'accorde généralement à établir un lien entre effets sanitaires et concentrations dans l'air extérieur. Cependant, il ne faut pas oublier que les hommes passent environ 80% de leur temps à l'intérieur, et encore plus dans le cas de sujets particulièrement exposés comme les jeunes enfants, les personnes âgées et les malades chroniques. Or, la concentration des polluants peut être fort différente à l'extérieur d'une part et, d'autre part, dans les logements, sur les lieux de travail, dans les bâtiments publics, etc. Depuis quelques années, on s'attache davantage à la pollution intérieure, sous son double aspect : pollution intérieure proprement dite (provenant du tabagisme, des appareils de chauffage ou de cuisine) ou entrée de polluants provenant de l'extérieur. Des mises au point ont été publiées sur la question par Benson et al. (1972), Henderson et al. (1973), Halpern (1978), OMS (1979), ainsi que la National Academy of Sciences (1981).

Biersteker (1966) a mesuré le rapport entre la concentration intérieure et extérieure du dioxyde de soufre (SO_2) et des fumées. L'étude, qui s'est prolongée au moins une semaine dans 60 maisons de Rotterdam, a mis en évidence un rapport de 0,20 pour SO_2 et de 0,80 pour les fumées, dans la station moyenne. Dans quelques logements, la pollution était nettement plus élevée à l'intérieur qu'à l'extérieur, apparemment par suite du mauvais fonctionnement des appareils de chauffage et des cheminées. Biersteker a également établi la relation entre la vitesse du vent (selon qu'elle était inférieure à 1 m/s ou supérieure à 6 m/s) et la mortalité, qu'il attribuait à une concentration anormalement élevée du monoxyde de carbone les jours peu ventés. Des exemples extrêmes de ce type de problème se rencontrent quand on utilise, pour le chauffage ou la cuisine, du charbon, du bois ou des carburants "non classiques", par exemple de la bouse de vache séchée, dans des habitations mal construites et ne comportant pas de cheminée convenable. Sofoluwe (1968) a

mesuré la concentration des fumées et du monoxyde de carbone dans ce type de logement, au Nigéria, et attribué les cas de bronchopneumonie survenant chez les nourrissons à l'exposition à ces polluants pendant que leur mère faisait la cuisine en les tenant sur ses genoux ou sur son dos. On a également montré que les combustibles utilisés à l'intérieur étaient une cause de bronchite chronique en Papouasie-Nouvelle-Guinée et au Népal (Anderson, 1979; Pandey et al., 1981). Il est clair qu'en pareilles circonstances, l'exposition à la pollution risque d'être bien plus élevée à l'intérieur qu'à l'extérieur. De plus, l'exposition à des concentrations de pointe, existant au voisinage d'un foyer, est a priori plus intense que l'exposition moyenne sur une longue période, mais il est fort difficile d'obtenir une évaluation convenable à ce sujet.

Une autre source de pollution intérieure tient à l'exposition para-professionnelle : les ouvriers ramènent en effet chez eux des polluants, déposés sur leur peau, dans leurs cheveux, sur leurs vêtements ou leurs chaussures. Il est notoire que le mésothéliome a une incidence accrue chez les femmes des familles d'ouvriers dont elles nettoient les vêtements pollués par l'amiante. Watson et al. (1968) ont examiné les enfants, âgés de 1 à 6 ans, des employés d'une fabrique d'accumulateurs, et les ont comparés au plus grand nombre possible de témoins. Dans le groupe exposé, le plomb et la porphyrine érythrocytaire libre avaient une concentration plus élevée, tandis que les poussières recueillies dans les maisons des travailleurs concernés étaient plus riches en plomb.

Jacobson et al. (1978) ont observé une source particulière de pollution intérieure par les radionucléides. Ils se sont servis de dosimètres thermoluminescents portés en bracelet par tous les membres de la famille où une personne avait été traitée par l'iode-131; en outre, ils ont mesuré la radioactivité ambiante à l'intérieur des maisons en question. Les adultes et les enfants se sont révélés beaucoup plus directement exposés aux radiations, au niveau de la peau et de la thyroïde; les doses extérieures allaient de 6 à 2220 mrem (60 µSv à 22,2 mSv), les doses correspondantes au niveau de la thyroïde allant de 4 à 1330 mrem (40 µSv à 13,3 mSv). Dans ces familles, l'exposition des enfants pouvait doubler le risque d'apparition de tumeur maligne de la thyroïde.

L'exposition à des rayonnements d'origine naturelle est généralement plus intense à l'intérieur qu'à l'extérieur, principalement du fait de l'émission de radon gazeux à partir du sol situé sous la maison et à partir des matériaux de construction - pierre, brique ou béton. Ce radionucléide se transforme par désintégration en éléments solides (les "produits de filiation" du radon) qui se fixent à d'autres

substances particulières fines présentes dans l'air, de sorte que la concentration intérieure dépend largement de la ventilation.

Un autre polluant dont la concentration peut être plus élevée à l'intérieur qu'à l'extérieur est le formaldéhyde qui se dégage à partir des résines urée-formol utilisées dans le mobilier en panneaux de particules, les tissus et les matériaux isolants parfois placés dans les murs creux des maisons.

Les particules peuvent avoir une concentration du même ordre à l'intérieur et à l'extérieur, mais leur composition est parfois très différente dans les logements, compte tenu de l'apport des fumées, des poussières, des aéro-allergènes, des pellicules répandues par les êtres humains et les animaux, des produits de consommation et de l'ameublement (National Academy of Sciences, 1981).

Les exemples qui précèdent montrent clairement que, pour un certain nombre de polluants atmosphériques, l'exposition globale de l'homme est davantage déterminée par les conditions qui règnent à l'intérieur du logement que par la situation de la pollution extérieure. Il existe à ce sujet d'importantes différences selon le mode de vie, la classe sociale et le mode de construction des bâtiments, de sorte qu'il importe d'examiner très attentivement le contexte local avant de se lancer dans des études exigeant une évaluation détaillée de l'exposition à la pollution atmosphérique. Ce sujet a été examiné plus à fond dans un document récent de l'OMS (1982), et l'on trouvera de nombreuses données sur la pollution intérieure dans le rapport d'un symposium international réuni aux Etats-Unis d'Amérique (Spengler et al., 1982).

3.11 Exposition pondérée par rapport au temps

S'il suffit, à certaines fins, d'évaluer l'exposition de groupes définis en utilisant les valeurs moyennes pour la localité considérée, on peut utiliser, quand on a besoin de renseignements plus précis, des échantillonneurs individuels (section 3.6) ou, dans certains cas, faire appel aux méthodes de la surveillance biologique (section 3.7). Cependant, on peut utiliser un moyen terme en calculant des valeurs moyennes pondérées par rapport au temps, compte tenu du temps passé à un sujet donné dans les différents types d'environnement et des concentrations correspondantes, mesurées en combinant, selon les besoins, des échantillonneurs à poste fixe et des échantillonneurs individuels.

Fugas (1976, 1977) a calculé l'exposition moyenne pondérée d'un groupe de citoyens à partir du temps passé dans divers endroits et des concentrations atmosphériques moyennes correspondantes. Cet auteur a estimé l'exposition hebdomadaire

pondérée (EHP) pour des citadins, pour diverses combinaisons de logements et de milieux professionnels (tableau 3.3).

Cinq de ces citadins passaient en moyenne 14 h par semaine à l'extérieur et 2 h en dehors de la ville. Les valeurs de l'exposition hebdomadaire pondérée (en $\mu\text{g}/\text{m}^3$) sont indiquées au tableau 3.4 compte tenu de l'exposition au domicile et dans la rue (le sujet n°5 est un agent de la circulation).

Tableau 3.3 Exposition pondérée par rapport au temps, pour divers citadins

Type d'exposition	t (heures par semaine)	SO ₂		Pb		Mn	
		C _a	Ct	C	Ct	C	Ct
Domicile	110	89	9790	2,5	275	0,04	4,4
Milieu professionnel, bureau	42	8	336	0,3	12,6	0,02	0,84
Rue F	10	600	6000	6,0	60	0,80	8,0
Rue B	4	180	720	3,5	14	0,12	0,48
Campagne	2	25	50	0,1	0,2	0,01	0,02
Total	168		16896		361,2		13,74
EHP^b			101		2,2		0,08

^a C = concentration, en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

^b EHP = exposition hebdomadaire pondérée, en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Tableau 3.4 Valeurs individuelles de l'exposition hebdomadaire pondérée ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) pour cinq citadins passant en moyenne 14 h par semaine à l'extérieur et 2 h par semaine en dehors de la ville

Sujet	Dioxyde de soufre	Plomb	Manganèse
1	33	1,0	0,05
2	101	2,2	0,08
3	108	1,5	0,10
4	55	1,0	0,06
5	177	2,6	0,25

^a Le sujet n° 5 était un agent de la circulation.

L'exemple qui précède montre bien l'importance des variations individuelles. En outre, le temps passé à l'extérieur dans un environnement pollué (rues) était seulement de 14 h par semaine en moyenne (sur un total de 168 h). Les données indiquées se rapportent uniquement à des concentrations atmosphériques mesurées pour la plupart à l'aide d'un échantillonneur individuel, mais elles ne tiennent pas compte des différences de volume respiratoire, de taux d'absorption ou de degré d'exposition par l'intermédiaire des aliments (dans le cas du plomb ou du manganèse). Par suite, même si la concentration moyenne pondérée des produits inhalés est mieux estimée dans cet exemple que dans la plupart des études d'exposition, les chiffres présentés constituent seulement un progrès dans la mesure de l'exposition par les voies respiratoires au sens général : les données sont encore loin de fournir, en tant que telles, la mesure de la dose effective. Le dosage biologique du plomb et du manganèse aurait fourni bien plus facilement un indice de l'exposition globale, y compris par l'intermédiaire des aliments et de l'eau.

On ne peut énoncer aucune règle fixe pour le calcul de l'exposition pondérée par rapport au temps car l'importance relative des différentes sources varie selon le polluant considéré et peut également être inégale selon l'endroit et le moment.

BIBLIOGRAPHIE

AITIO, A., RIIHIMÄKI, V. & VAINIO, H., réd. (1983) Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals. Washington DC, Hemisphere Publishing.

AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS (1978) Air sampling instruments, 5è éd., Washington DC, ACGIH.

ANDERSON, H.R. (1979) Respiratory abnormalities, smoking habits and ventilatory capacity in a highland community in Papua New Guinea: prevalence and effect on mortality. Int. J. Epidemiol., 8 (2): 127-135.

ATHERLEY, G.R.C. (1978) Occupational health and safety concepts; chemical and processing hazards. Londres, Applied Science Publishers.

AZAR, F., SNEL, R.D., & HABIBI, K. (1973) Relationship of community levels of air lead and indices of lead absorption. In: Proceedings of the International Symposium; Environmental Health Aspects of Lead, Amsterdam, Oct. 1972, Luxembourg, CCE-Direction générale de l'information (EUR 5004 d-e-f), pp. 581-593.

BENSON, F.B., HENDERSON, J.J., & CALDWELL, D.E. (1972) Indoor/outdoor air pollution relationships. A literature review. Washington DC, A.P.-112 (Superintendent Docum., août. 1972).

BERLIN, A., WOLFF, A.H., & HASEGAWA, Y., réd. (1979) The use of biological specimens for the assessment of human exposure to environmental pollutants. In: Proceedings of the International Workshop CEC-WHO-EPA, 1977, La Haye, Nijhoff, 368 pp.

BIERSTEKER, K. (1966) [La pollution atmosphérique.] Thèse, Université d'Amsterdam (en hollandais).

BRIDGES, J.E. & PREACHE, M. (1981) Biological influences of power frequency electric fields. A tutorial review from a physical and experimental viewpoint. Proc. Inst. Elect. Electron. Eng. Inc., 69: 1092-1119.

BROCH, J.T. (1971) Acoustic noise measurements. 2è éd., Naerum, Danemark, Bruel & Kjaer.

BRUDEVOLD, F., AASENDEN, R., SRINIVASIAN, B.N., & BAKHOS, Y. (1977) Lead in enamel biopsies for measuring past exposure to lead. J. dent. Res., 56: 1165-1171.

BURNS, W. (1973) Noise and man. 2è éd., Londres, John Murray.

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (1977) Intestinal microecology group. Dietary fibre, transit-time, faecal bacteria, steroids and colon cancer in two Scandinavian populations. Lancet, 8031: 207-211.

CHISOLM, J.J., MELLITS, E.D., & BARRETT, M.B. (1976) Interrelationships among blood lead concentrations, quantitative daily AIA-U and urinary lead output following calcium EDTA. In: Nordberg, G.F., réd. Effects and dose-response relationships of toxic metals, Amsterdam, Elsevier Publishing, pp.416-433.

COENEN, W. (1976) [Description des variations en fonction du temps de la concentration des substances nocives, au moyen d'une chaîne continue de Markow.] Staub-Reinhalt. Luft, 36: 240-248 (en allemand).

COENEN, W. (1977) [Description des variations en fonction du temps de la concentration des substances nocives, au moyen d'une chaîne continue de Markow I.] Staub-Reinhalt. Luft, 37: 271-273 (en allemand).

COERMAN, R. (1970) Mechanical vibrations. Série Sécurité, hygiène et médecine du travail, Genève, Bureau international du Travail, 21, p. 17.

CRAWFORD, M.D., GARDNER, M.J., & MORRIS, J.N. (1971) Changes in water hardness and local death-rates. Lancet, 2: 327-329.

CZERSKI, P., OSTROWSKI, K., & SILVERMAN, C., réd. (1974) Proceedings of an International Symposium on Biologic Effects and Health Hazards of Microwave Radiation, Warsaw, Poland, 15-18 October 1973. Varsovie, Edition médicale de Pologne.

DICK, G.L., HUGES, J.T., MITCHELL, J.W., & DAVIDSON, F. (1978) Survey of trace elements and pesticide residues in the New Zealand diet. N.Z. J. Sci., 21: 57-69.

DUPUIS, H. (1969) [Contrainte physiologique imposée à l'homme par les vibrations mécaniques.] Düsseldorf Ver. Dtsch. Ing., Nr.7, (en allemand).

ELLIS, K.J., MORGAN, W.D., ZANZI, I., YASUMURA, S., VARTSKY, D., & COHN, S.H. (1981) Critical concentrations (or amount) of cadmium in human renal cortex. Dose-effect studies in cadmium smelter workers. J. Toxicol. environ. Health, 7: 691-703.

ELWOOD, U.J., CLAYTON, B.E., & COX, R.A. (1977) Lead in human blood and in the environment near a battery factory. Br. J. prevent. soc. Med., 31: 154-163.

FERRIS, B.G. (1978) Health effects of exposure to low levels of regulated air pollutants. A critical review. J. Air Pollut. Control Assoc., 28: 482-495.

FAO (1963) Manual des enquêtes familiales de consommation alimentaire. Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (Collection Etudes de nutrition de la FAO, n°18)

FAO (1971) Bilans alimentaires, 1964-1966, moyenne. Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture

FRANZ, J.J. (1980) Comments on the NAS-Report. J. Air Pollut. Control Assoc., 30: 173-174.

FUGAS, M. (1976) Assessment of total exposure to an air pollutant. In: Proceedings of the International Conference on Environmental Sensing and Assessment, Las Vegas, 1975. Vol. 2, pp. 1-3, New York, Inst. Elect. Electron Eng. Inc.

FUGAS, M. (1977) Biological significance of some metals as air pollutants; Part I: Lead. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency (No. EPA-600/1-77-041).

GUICHERIT, R., ed. (1979) Photochemical smog formation in the Netherlands. Delft, The Netherlands, 1978-1979, Delft, Institut d'hygiène de l'environnement et de génie sanitaire - TNO.

GUIGNARD, J.C. & KING, P.K. (1972) Aeromedical aspects of vibration and noise, Bruxelles, Organisation du Traité de l'Atlantique Nord (AGARD graph No. 151).

HALPERN, M. (1978) Indoor/outdoor air pollution exposure continuity relationships. J. Air Pollut. Control Assoc., 28: 689-691.

HARING, B.J.A. (1978) Human exposure to metals released from water distribution systems, with particular reference to water consumption patterns. Trib. Cebedeau, 31: 349-355.

HARING, B.J.A., KARRIS, J.J.C., POEL, P. VAN DER, & ZOETEMAN, B.C.J. (1979) [Etude sur la consommation d'eau potable aux Pays-Bas] H₂O, 12: 213-216 (en hollandais).

HARLEY, J. (1979) Biological specimen collection for analysis of radioactivity. In: Berlin, A., Wolff, A.H., & Hasegawa, Y., réd. Actes de l'Atelier international CCE-OMS-EPA, avril 1977, La Haye, Nijhoff, pp. 201-213.

HAXTON, J., LINDSAY, D.G., HISLOP, J.S., SALMON, L., DIXON, E.J., EVANS, W.H., REID, J.R., HEWITT, C.J., & JEFFRIES, D.F. (1979) Duplicate diet studies on fishing communities in the U.K. Mercury exposure in a critical group. Environ. Res., 18: 351-368.

HEALTH & SAFETY EXECUTIVE (1979) Asbestos, Volumes 1 & 2. In: Final Reports of the Advisory Committee, Health & Safety Commission. Londres, Her Majesty's Stationery Office, pp. 100 and 103.

HENDERSON, H.J., BENSON, F.B., & CALDWELL, D.E. (1973) Indoor/outdoor air pollution relationships. An annotated bibliography, Springfield, VA National Technical Information Service (EPA-112 B).

ISO (1972) Vocabulaire de l'énergie nucléaire, Genève, Organisation internationale de normalisation (Réf. N° ISO 921).

JACOBSON, A.P., PLATO, P.A., & TOEROEK, D. (1978) Contamination of the home environment by patients treated with iodine¹³¹: Initial results. Am. J. Public Health, 68: 225-230.

KÄKÄVÄ, R., HERNBERG, S., KOSKELA, R., & LUOMA, K. (1976) Prevalence of pneumoconiosis and chronic bronchitis in foundry workers. Scand. J. Work environ. Health, 22 (Suppl. 1): 64-72.

KONO, S., SONE, T., & NIMURA, T. (1982) Personal reaction to daily noise exposure. Noise Control Eng., 19: 4-16.

KATZ, M. (1980) Advances in the analysis of air contaminants. J. Air Pollut. Control Assoc., 30: 528-557.

LACEY, R.F. & POWELL, P. (1976) Water quality statistics for the MRC-WRC study, Marlow, Bucks, Water Research Centre.

LARSEN, R.J. (1970) Relating air pollutant effects to concentration and control. J. Air Pollut. Control Assoc., 20: 214-225.

LEUPKE, N.P. (1979) Monitoring environmental materials and specimen banking, La Haye, Nijhoff.

LIPSCOMB, D.M., ed. (1978) Noise and audiology, Baltimore, University Park Press, pp.488.

MARR, J.W. (1971) Individual dietary surveys; purpose and methods. World Rev. Nutrit. Diet., 13: 105-164.

MEYER, P.B. (1975) The use of personal sampling methods in the assessment of the toxicological risk at the working place. In: Transactions of the FEICRO Conference on Technology and Working Conditions, Rotterdam, Sept. 1975, Delft, TNO-Institut de recherche en hygiène environnementale.

MOORE, M.R., HUGHES, M.A., & GOLDBERG, D.J. (1979) Lead absorption in man from dietary sources. The effect of cooking upon lead concentrations of certain foods and beverages. Int. Arch. occup. environ. Health, 44: 81-90.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (1979) Odors from stationary and mobile sources. Washington, DC., National Research Council.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (1981) Indoor pollutants, Washington, DC, National Research Council.

NEEDLEMAN, H.L., GUNNOS, C., LEVITON, A., REED, R., PERESIE, H., MAHER, C., & BARRETT, P. (1979) Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. New England J. Med., 300: 689-696.

NELSON, N. (1976) The role of interaction of environmental agents in modifying their biological activity. In: Mehlman, M.S., Shapiro, R.E., & Blumenthal, H., ed. New concepts in safety evaluation, Londres, Wiley, pp.3-10.

NORDBERG, G.F., réd. (1976) Effects and dose-response relationships of toxic metals, Amsterdam, Editions Elsevier.

NORDBERG, G.F., réd. (1978) Factors influencing metabolism and toxicity of metals: a consensus report. Environ. Health Perspect., 25: 3-41.

OCDE (1973) Statistiques de la consommation des denrées alimentaires, 1955-1971. Paris, Organisation de coopération et développement économiques.

OMS (1975) WHO Environmental Health Monitoring Programme. Rapport d'une réunion de l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, document non publié (EHE/75.1).

OMS (1976) Choix de méthodes pour la mesure des polluants de l'air. Genève, Organisation mondiale de la Santé (OMS, Publication offset No. 24).

OMS (1977) Etude et mise en place de programmes de surveillance de l'air dans les secteurs urbains et industriels. Genève, Organisation mondiale de la Santé (OMS, Publication offset N°33).

OMS (1978) Critères d'hygiène de l'environnement N°3: Plomb. Genève, Organisation mondiale de la Santé

OMS (1979) Critères d'hygiène de l'environnement N°8 : Soufre et particules en suspension. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

OMS (1980a) Critères d'hygiène de l'environnement N°14 : Rayonnement ultraviolet. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

OMS (1980b) Critères d'hygiène de l'environnement N°12: Le bruit. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

OMS (1981a) Analyse et interprétation des données de surveillance atmosphérique. Genève, Organisation mondiale de la Santé (OMS, Publication offset N°51).

OMS (1981b) Critères d'hygiène de l'environnement N°16 : Fréquences radioélectriques et hyperfréquences. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

OMS (1983) Estimation de l'exposition de l'homme aux polluants atmosphériques. Genève, Organisation mondiale de la Santé (OMS, Publication offset N°69).

OMS (1985a) Critères d'hygiène de l'environnement N°22 : Ultrasons. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

OMS (1985b) Directives de qualité de l'eau de boisson. Vol. I. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

OTAN/CDSM (1979) Méthodologie et modélisation des évaluations de la pollution atmosphérique, Bruxelles, OTAN, Commission des défis de la société moderne.

PACKHAM, R.F. (1978) Water Uses, Sources and Chemical Composition, Symposium, January, 1978, Marlow, Bucks, Water Research Centre.

PANDEY, M.R., UPADHYAY, L.R., PILLAI, K.K., REGMI, H.N., & NEUPANE, R.P. (1981) Domestic smoke pollution and chronic bronchitis and corpulmonale - an epidemiological study in a rural community of Nepal. In: Proceedings of the 9th Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, Edinburgh, August 1981.

PERSONS, K.S. & BENNETT, R.L. (1974) Handbook of noise ratings. Washington DC, National Aeronautics and Space Administration (NASA Constructor Report CR-2376).

PETERSON, A.P.G. & GROSS, E.E. (1974) Handbook of noise measurements. 7è éd., Concord, Massachusetts, Genrad.

PROKOPENKO, Ju, I., ILYIN, V.P., & ZURKOV, V.S. (1981) [Influence d'une irradiation par les UV de hautes fréquences sur les effets mutagènes et embryotoxiques de l'exposition aux substances chimiques]. Gig. i Sanit., 7: 13-15 (en russe).

ROACH, S.A. (1977) A most rational basis for air sampling programs. Ann. occup. Hyg., 20: 65-84.

SCOTTO, J., FEARS, T.R., & GORI, G.B. (1976) Measurements of ultraviolet radiation in the United States and comparisons with skin cancer data, Washington, US National Cancer Institute (DHEW No. (NIH) 76-1029).

SHAPIRO, J.M., BURKE, A., MITCHELL, G., & BLOCH, P. (1978) X-ray fluorescence analysis of lead in teeth on urban children in situ: correlation between the tooth lead level and the concentration of blood lead and free erythroporphyrins. Environ. Res., 17: 46-52.

SHEPHARD, J.G. (1975) The application of the critical group concept. Ministry of Agriculture, Fish, and Food. Lowestoft, Royaume-Uni, Technical Note RL/4/75.

SPENGLER, J., HOLLOWELL, C., MOSCHANDREAS, D., & FANGERO, O., réd. (1982) Indoor air pollution. Amherst, 1981. Environ. Int., 8: 1-534.

STERN, A.C., réd. (1976) Air pollution, Vol. III. Measuring, monitoring and surveillance of air pollution, New York, Academic Press.

SOFOLUWE, G.D. (1968) Smoke pollution in dwellings of infants with broncho-pneumonia. Arch. environ. Health, 16: 670-672.

SULLIVAN, R.J. (1969) Preliminary air pollution review of odorous compounds, a literature review. Raleigh, US DHEW, Public Health Service, NAPCA.

TEPPER, L.B. & LEVIN, L.S. (1972) A survey of air and population lead levels in selected American communities. (Rapport final à l'US Environmental Protection Agency.)

TURK, A., JOHNSTON, J.W., & MOULTON, D.G. (1974) Human responses to environmental odors, New York, Academic Press.

UNSCEAR. (1972) Rayonnements ionisants : niveaux et effets. New York, Nations Unies (Rapport du Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants).

US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (1979) Proceedings of the Symposium on the Development and Usage of Personal Monitors for Exposure and Health Effect Studies. Research Triangle Park, NC, US EPA (EPA-600/9-79-032).

USHIO, F. & DOGUCHI, M. (1977) Dietary intakes of some chlorinated hydrocarbons and heavy metals on experimentally prepared diets. Bull. Environ. Contam. & Toxicol., 17: 707-711.

VAHTER, M., réd. (1982) Assessment of human exposure to cadmium and lead through biological monitoring. Stockholm, Institut Karolinska, pp. 136 (Rédigé pour le compte du Programme des Nations Unies pour l'environnement et de l'Organisation mondiale de la Santé par l'Institut national suédois de médecine du travail et le Département d'hygiène du milieu de l'Institut Karolinska, Stockholm).

VOS, M., BIERSTEKER, K., HARING, B.J.A., HABBEMA, J.D.F., HERBER, R.F.M., & CASTILHO, P. (1978) [Etude exploratoire sur les relations entre la concentration des métaux dans l'eau et dans le sang dans deux communautés]. Tijdschr. Soc. Geneeskd., 56: 110-114 (en hollandais).

WALKER, A.R.P. (1978) The relationship between bowel cancer and fiber content in the diet. Am. J. clin. Nutr., 31 (Suppl.): S 248 - S 251.

WATSON, W.N., WITHERELL, L.E., & CIGUERE, G.C. (1978) Increased lead absorption in children of workers in a lead storage battery plant. J. occup. Med., 20: 759-761.

WASSERMAN, D. & TAYLOR, W. (1977) Proceedings of the International Occupational Hand-arm Vibration Conference, 1977, Cincinnati, US DHEW, Public Health Service, NIOSH.

WILLIAMS, M.K., KING, E., & WALFORD, J. (1969) An investigation of lead absorption in an electric accumulator factory with the use of personal sampler. Br. J. ind. Med., 26: 202-216.

WILKINS, J.R., REITHES, N.A., & KRUSE, C.W. (1979) Organic chemical contaminants in drinking water and cancer. Am. J. Epidemiol., 110: 421-448.

ZABALYEVA, A.P., PROPOPENKO, Ju.I., & DANTSIG, N.M. (1973) [Mécanisme de l'adaptation résultant de l'irradiation aux rayons ultra-violetts.] Vestn. AMN SSSR., 3: 23-26 (en russe).

ZIELHUIS, R.L. (1975) Dose-response relationships for inorganic lead. I. Biochemical and haematological responses. II. Subjective and functional responses. Chronic sequela. No response levels. Int. Arch. occup. Health, 35: 1-18, 19-35.

ZIELHUIS, R.L. (1978) Biological monitoring. Scand. J. Work environ. Health, 4: 1-18.

ZIELHUIS, R.L. & HARING, B.J.A. (1981) Water quality and mortality in the Netherlands. Publié dans : Water Supply and Health, Amsterdam, Elsevier, p. 397.

ZOETEMAN, B.C.J. (1978) Sensory assessment and chemical composition of drinking water. Thèse, Université d'Utrecht.

4. EFFETS SUR LA SANTE : MESURE ET INTERPRETATION

4.1 Introduction

Historiquement, c'est des statistiques, brutes le plus souvent, de mortalité ou de morbidité (cas cliniques) qu'ont été tirées la majorité des données concernant les effets sanitaires des agents présents dans l'environnement; mais, avec le temps, des progrès ont été accomplis dans l'appréciation de la symptomatologie, d'états pathologiques déterminés ou de troubles biochimiques, physiologiques ou neurologiques, fournissant ainsi à l'épidémiologiste toute une panoplie d'outils pour son travail. Cependant, des précautions s'imposent quand on s'engage dans cette voie car si l'unique effet d'un agent, pour une intensité donnée, consiste dans une faible variation fonctionnelle, laissant les paramètres correspondant à l'intérieur de l'intervalle physiologique normal, il faut en peser soigneusement l'importance par comparaison aux autres facteurs qui agissent sur la santé. L'observateur doit exercer son jugement pour tenir compte de la durée des effets, du nombre de sujets susceptibles d'être atteints et de l'importance relative d'effets immédiats mais relativement minimes et d'effets à terme, plus graves. En un sens, l'état de santé d'une population pourrait servir d'indice global de la qualité de l'environnement, et les effets des divers agents environnementaux sont multifactoriels (Sidorenko, 1978). Si certains effets sont propres à un agent, la plupart ne sont pas spécifiques (Buštueva & Sluchanko, 1979).

Le présent chapitre étudie relativement en détail la mesure des effets, a) sur la base des statistiques de mortalité qui, si elles ne sont pas toujours bien élaborées, sont largement accessibles, et b) sur la base des statistiques de morbidité recueillies en routine; vient ensuite une section consacrée à un groupe de maladies important (les cancers). Les techniques dont on dispose pour évaluer de façon plus objective les effets des agents environnementaux ont été classées par appareil ou système anatomique, en commençant par l'appareil respiratoire et l'appareil cardio-vasculaire, suivis du système nerveux et d'une section sur les effets comportementaux; en effet, bien que ces derniers ne s'exercent pas, à strictement parler, sur un système anatomique, ils y sont étroitement associés. S'il est probable que les techniques de mesure mises au point ont été plus nombreuses pour les deux premiers appareils que pour les autres, l'ordre de présentation adopté n'implique par ailleurs aucun ordre d'importance relative.

Quand on étudie les effets indésirables sur la santé, il faut clairement définir à l'avance les effets analysés et utiliser une terminologie ne prêtant pas à confusion.

4.1.1 Observations générales sur les effets

Un effet biologique est un phénomène objectif ou subjectif ressenti ou mesuré sur une courte ou sur une longue période. Ces phénomènes peuvent être classés dans un certain ordre ou mesurés par référence à une échelle quand il s'agit d'effets "mesurables" ou simplement être enregistrés avec la mention "présents" ou "absents", comme dans le cas de la mortalité ou de la morbidité par cancer (variable dichotomique). La mesure d'effets sanitaires dépend de la définition donnée à un effet biologique. Il serait hasardeux d'énoncer des conclusions générales en dehors du cadre d'une définition précise.

Les effets peuvent être qualifiés, selon le cas, de "stochastiques" ou de "non stochastiques". Un effet stochastique est un effet dont la probabilité de survenue, et non de gravité, dépend de la dose absorbée et qui peut n'être assorti d'aucun seuil. L'effet cancérogène des rayonnements ionisants relève de cette catégorie tandis que l'existence d'un seuil est possible pour certains autres processus cancérogènes. Un effet non stochastique est un effet dont la sévérité varie avec l'intensité de l'exposition et qui peut comporter un seuil. On peut donner comme exemple les lésions du cristallin sous l'effet des rayonnements électromagnétiques.

Sur le plan clinique, l'effet peut être aigu - cas de la pneumonie chimique intervenant peut après l'exposition à une quantité notable de substances irritantes - ou chronique - par exemple une fibrose pulmonaire interstitielle progressive après exposition répétée à des allergènes particuliers ou après une exposition intense à certaines poussières fibrogènes ou encore à la suite du dépôt, sur une longue durée, de ce type de poussière au niveau des poumons en milieu professionnel.

Cependant, des effets aigus sur le plan clinique peuvent également se produire à la suite d'une exposition prolongée : on peut citer le cas des convulsions épileptiques après une exposition prolongée à la dieldrine, d'un infarctus du myocarde chez les travailleurs chroniquement exposés au sulfure de carbone ou des convulsions et des coliques abdominales aiguës après exposition de longue durée au plomb. D'un autre côté, une brève exposition à des agents asphyxiants comme le monoxyde de carbone ou à des agents histotoxiques comme le dioxyde d'azote, peut avoir après coup des effets chroniques. Une catégorie spéciale est celle des agents sensibilisants car l'exposition répétée à des concentrations sans effet irritant reste cliniquement muette jusqu'au moment

où il y a sensibilisation, la dose suivante déclenchant alors une réponse clinique aiguë; pendant la phase asymptomatique (prépathologique), le seul signe objectif est parfois fourni par la sérologie, encore que des épreuves d'exploration fonctionnelle physiologique puissent faire apparaître des déficits dont l'intéressé n'est pas encore conscient.

Un agent ou une association d'agents peuvent avoir un effet dont le caractère nocif est immédiatement reconnu à court terme. En revanche, quand une modification physiologique ne s'accompagne d'aucun avantage ni inconvénient clinique patent, l'importance qu'il convient d'y attacher peut donner lieu à des appréciations fort diverses. Par exemple, il faudra se demander si les écarts minimes constatés par rapport à un fonctionnement normal risquent d'amoinrir la capacité de réagir aux autres contraintes et de diminuer l'espérance de vie.

Dans n'importe quelle population, les réponses à un agent ne sont pas uniformes et l'on observe, aux deux extrémités de la distribution, des sujets résistants et des sujets sensibles; on peut définir ces catégories extrêmes en fixant des points de coupure arbitraires. En général, il existe dans la population un certain nombre de sous-groupes où l'on observe des relations exposition/effet différentes.

Par suite de la sensibilité inégale de la population et des facteurs sélectifs, il n'est pas possible de transposer telles quelles les relations exposition/effet établies dans un groupe donné.

Les adjectifs ou expressions "sensible", "vulnérable", "hyperréactif", "hypersensible" et "à haut risque" sont souvent utilisés de façon interchangeable. On peut donner de ces termes les définitions de travail suivantes :

Sensibilité (vulnérabilité) : Etat caractérisant un sujet chez qui l'effet ou l'action se manifestent facilement. Chez les sujets hypersensibles, on observe des effets "normaux, attendus" mais en présence d'une exposition plus faible que pour la majorité de la population. On peut parler indifféremment de vulnérabilité ou de sensibilité.

Hyperréactivité : Chez un sujet hyperréactif, les effets de l'agent sont qualitativement normaux mais exacerbés sur le plan quantitatif.

Hypersensibilité : Caractérise les sujets présentant des effets "allergiques" quand ils sont de nouveau exposés à une certaine substance (allergène) à laquelle ils avaient déjà été exposés.

Haut risque : Par "risque", on peut entendre la fréquence escomptée d'effets indésirables découlant d'une exposition donnée à un certain polluant. Ainsi, les populations à risque sont celles qui ont été exposées à un polluant bien défini susceptible d'avoir un effet indésirable particulier.

La sensibilité peut avoir pour origine des facteurs physiologiques. Par exemple, les grands vieillards et les tous petits sont relativement vulnérables aux températures extrêmes. Un autre type de sensibilité est associé à la diminution ou à la quasi-disparition, d'origine génétique, d'enzymes importantes intervenant dans la détoxification de certains composés ou dans la réparation ou l'annulation des effets exercés par ces composés. C'est ainsi qu'un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase expose à l'apparition d'une méthémoglobinémie clinique après exposition à des composés variés présents en milieu professionnel ou utilisés en thérapeutique. Il arrive qu'une faible exposition à des agents environnementaux ne provoque pas de maladie mais amoindrisse la résistance de l'hôte (Litvinov & Prokopenko, 1981).

4.1.2 Généralités sur la mesure des effets

L'effet doit être défini et mesuré de façon aussi normalisée que possible, que la mesure se fasse par des moyens physiques (par exemple test cutané ou radiographie), physiologiques ou biochimiques, ou encore par l'application d'un autre indice de morbidité ou de mortalité.

Avant de se lancer dans une étude ou dans l'évaluation de données publiées, il faut bien tenir compte d'un certain nombre d'aspects métrologiques. Les résultats fournis par l'application des techniques de mesure, par exemple l'emploi de questionnaires et l'exécution d'épreuves fonctionnelles, sont utilisés, selon des critères précisés, en vue de définir l'état de santé de la population étudiée. L'uniformité ou la comparabilité de ces outils et des critères appliqués selon les régions et les études conditionnent la possibilité de comparer les résultats, sous forme de taux spécifiques ou de tendances. Il en découle ensuite la possibilité de répéter les études ou d'en tirer des conclusions générales plus larges. Les moyens employés pour une étude doivent être comparés à ceux des études antérieures si l'on veut assurer la normalisation. Les erreurs et biais possibles quelle que soit la technique appliquée peuvent être ramenés au minimum moyennant certaines précautions, faute de quoi les résultats risqueraient d'être gravement faussés.

Pour juger des avantages ou des inconvénients de telle ou telle technique ou de tel ou tel moyen de mesure, il faut considérer i) leur acceptabilité aux yeux de la population

étudiée, ii) l'exactitude et la fiabilité des résultats ainsi obtenus et iii) leur commodité d'emploi et l'existence de techniciens ou autre personnel capable de les utiliser. Les moyens utilisés sur le terrain doivent être simples et robustes, être accompagnés des fournitures nécessaires et, si possible, pouvoir fonctionner à partir des sources d'électricité utilisables dans ces conditions.

Il faut établir la sensibilité de l'épreuve, autrement dit la proportion de tous les sujets présentant une caractéristique particulière, par exemple une maladie ou un trouble fonctionnel qu'elle met en évidence. De même il faut en déterminer la spécificité, c'est-à-dire la proportion des sujets chez qui telle ou telle caractéristique est absente et qui sont correctement reconnus comme tels par l'épreuve. Selon l'objet de l'étude, on déterminera jusqu'à quel point on peut accepter le manque de sensibilité (taux de faux positifs) et de spécificité (taux de faux négatifs). Quant à savoir en quoi consistent un vrai ou un faux positif ou négatif, cela dépend de l'élément de référence utilisé, qui doit lui-même avoir été validé antérieurement. Les deux paramètres précédents sont interdépendants : en général, une forte sensibilité n'est acquise qu'au prix d'une moindre spécificité. Le degré de sensibilité et de spécificité nécessaire dépend des objectifs de l'étude. Selon l'objectif qu'on s'est assorti, on peut être plus ou moins exigeant quant à la proportion des faux positifs et des faux négatifs.

Les moyens de mesure, qu'il s'agisse d'appareils électro-niques ou mécaniques, de questionnaires ou de radiographies, ont un certain nombre de caractéristiques qu'il faut évaluer, si l'on veut effectuer une série de comparaisons successives dans le cadre de la même étude ou avec d'autres études conduites par ailleurs. Certaines de ces caractéristiques, à savoir l'exactitude, la précision, la répétabilité et la reproductibilité, ont été analysées à la section 3.5.1. D'autres caractéristiques essentielles sont examinées ci-dessous.

La fiabilité mesure l'uniformité ou la reproductibilité et dépend notamment de l'exactitude. La validité d'une mesure effectuée au moyen d'un instrument reflète la corrélation de cette mesure avec l'effet qu'on se propose de mesurer. La fiabilité d'un instrument peut être établie en procédant à des épreuves fréquentes identiques en tous points à l'exception du moment où elles sont pratiquées (épreuve-contre-épreuve). Certains instruments sont, ou peuvent être, réglés en vue de fournir des mesures simultanées sur des échantillons en double (méthode des épreuves en double); c'est ainsi qu'on procède souvent dans les questionnaires qui comportent des questions "identiques" en plusieurs endroits (sections 4.4.1 et 5.6.3). La validité dépend souvent des critères retenus pour définir

en quoi consiste la véritable caractéristique de la maladie. Elle dépend aussi de la nature de l'élément de référence choisi. La validité d'une méthode expérimentale peut souvent être contrôlée en l'appliquant, parallèlement à d'autres évaluations, à une population bien définie.

Certaines affections ou fonctions physiologiques présentent des variations cycliques (par exemple diurnes ou saisonnières) bien nettes, et il faut en tenir compte dans les mesures. Les effets eux-mêmes peuvent présenter des variations cycliques, comme c'est le cas dans certaines professions où les effets indésirables sont plus prononcés au début du poste ou de la semaine de travail, de sorte que, là aussi, le moment choisi pour effectuer les mesures prend une importance décisive.

4.1.2.1 Variations des mesures d'un même instrument ou de plusieurs instruments

Outre que leur exactitude est limitée, tous les instruments fournissent des résultats plus ou moins variables. Ces variations peuvent être en rapport avec le moment ou l'endroit, par suite de circonstances variées, tenant par exemple à des facteurs d'ambiance, à l'alimentation électrique, etc. De même, les questionnaires sont inégalement reçus selon la catégorie sociale. Chaque instrument doit être évalué avant emploi et dans chaque cadre particulier. Les variations de pression atmosphérique, de température ou d'humidité peuvent également perturber le fonctionnement des instruments employés pour les mesures physiologiques. Les éléments constitutifs d'un instrument, notamment les pièces mobiles, peuvent à la longue présenter des défaillances ou des variations pour diverses causes, ce qui peut modifier les résultats obtenus à différentes époques. L'application d'un protocole type et l'emploi d'instruments normalisés permet d'atténuer ces problèmes. Des étalonnages et des contrôles fréquents sont nécessaires pour étudier les variations dans la réponse d'un instrument : s'il y a lieu, on peut procéder à des réglages ou calculer et appliquer des facteurs correctifs. Les caractéristiques de l'instrument, par exemple sa fidélité ou le caractère linéaire de la réponse, doivent être déterminées (voir par exemple la section 5.6.6.1). Il faut soigneusement étudier les variations instrumentales en veillant au risque de biais qui peut en résulter dans l'étude considérée. Parfois, il faut monter une manipulation spéciale dans laquelle on effectue une série de mesures au hasard sur un groupe particulier de sujets (il est commode de choisir les chercheurs eux-mêmes) en utilisant tour à tour tous les instruments qui serviront à l'enquête et en effectuant pendant ces mesures des permutations aléatoires entre instruments.

4.1.2.2 Différences inter et intralaboratoires

Il convient d'établir des procédures d'assurance de la qualité à l'intérieur du laboratoire considéré et entre ce laboratoire et un laboratoire de référence. Ces procédures visent non seulement à la qualité des analyses mais également, si l'étude porte sur des produits biologiques, à garantir la qualité de l'échantillonnage et de la conservation de ces produits. Le contrôle de qualité doit s'exercer avant le démarrage de l'étude mais aussi pendant son déroulement.

L'utilisation d'un instrument dépend en partie de l'existence éventuelle de valeurs de référence auxquelles on puisse comparer les résultats. Dans chaque étude, il faut préciser ce que l'on entend par "normal" en choisissant, parmi une bonne douzaine de définitions possibles : valeur idéale, moyenne, valeur type, etc.

4.1.2.3 Variations inter et intra-observateurs

Chaque fois qu'une étude fait intervenir plusieurs observateurs, techniciens ou enquêteurs, il faut envisager la possibilité de différences individuelles. Cette "équation personnelle" peut s'expliquer par de nombreux facteurs, notamment par la façon dont les épreuves sont exécutées, les données consignées ou les observations interprétées. Ces écarts entre observateurs doivent être contrôlés régulièrement et systématiquement (section 5.6.6.2). Selon l'époque et le lieu, un même observateur exécutera et interprétera différemment les épreuves. Parfois, la seule façon de mesurer ces écarts consiste à faire exécuter par l'observateur une épreuve type ou à lui en faire lire les résultats à différents moments; on peut aussi procéder à des sondages parmi les résultats obtenus par un même observateur pour voir si l'on constate des différences selon l'époque et le lieu.

Dans le cas des enquêtes par interrogatoire direct, il ne faut pas tenir sans autre un résultat pour exact même s'il s'agit de la réponse directe à une question. Même quand des vérifications indépendantes ont été effectuées et que l'on a pu estimer les taux d'erreur, la prudence reste de mise. Diverses sources d'erreur sont probables : échantillonnage aléatoire; biais provenant du refus de répondre ou du caractère incomplet de la réponse; mauvaise compréhension des questions; défaillance de la mémoire; tentative inconsidérée d'exprimer sous forme quantitative des notions vagues ou imprécises; distorsion délibérée; enfin, erreurs commises lors de l'enregistrement, du codage, de l'analyse ou de l'extraction des résultats. Les sources d'erreur intervenant dans les enquêtes par interrogatoire ont fait l'objet de mises

au point de la part de Moser & Kalton (1971), Bennett & Ritchie (1975), Alderson (1977) et d'Abramson (1979).

4.2 Statistiques de morbidité et de mortalité

Les diverses sources de données ont toutes leurs avantages et leurs inconvénients et sont assorties d'un rapport coût/avantage particulier. Les sources existantes sont souvent les plus faciles à utiliser, les moins coûteuses et limitent au minimum la nécessité de faire appel à des sujets. En revanche, il est fréquent qu'elles ne contiennent pas toutes les données nécessaires pour l'étude approfondie des objectifs fixés. En général, les études dans lesquelles on se sert de sources de données existantes sont de type descriptif et sont rétrospectives. C'est à ce genre de source qu'on s'est adressé dans de nombreuses études sur les différences géographiques présentées par la distribution de telle ou telle maladie.

4.2.1 Statistiques de mortalité

Dans certains cas, les statistiques de mortalité constituent le reflet exact de certains problèmes médicaux. Certaines affections comportent un taux de mortalité élevé, le décès intervenant rapidement; c'est ainsi que, dans le cas de deux cancers de la peau, les statistiques de mortalité donnent une vue quantitative relativement exacte du mélanome malin, mais absolument inexacte de l'épithélioma spinocellulaire. Des maladies qui ont une longue histoire naturelle offrent des possibilités de traitement ou comportent une mortalité variable : plus l'histoire naturelle est longue, moins les statistiques de mortalité sont révélatrices des facteurs étiologiques. De nombreuses affections qui sont gênantes pour le patient figurent rarement dans les statistiques de mortalité. Un exemple extrême est celui du rhume banal qui n'est pratiquement jamais mortel. Autre exemple, plus grave, celui de la polyarthrite rhumatoïde; là encore, la mortalité est si faible que les statistiques habituelles n'ont que peu d'intérêt pour l'étude de cette maladie. Par ailleurs, les systèmes de collecte régulière de données sont relativement rigides et permettent difficilement d'introduire de nouveaux éléments et de les exploiter, parallèlement aux données initiales. La seule méthode suffisamment souple consiste à effectuer une étude spéciale sur des données complémentaires recueillies hors du système habituel de statistiques sanitaires.

Par suite des différences dans les méthodes d'établissement des certificats de décès, ainsi que dans le diagnostic et le codage des causes de décès, les comparaisons

internationales risquent d'être biaisées. En outre, les certificats de décès n'indiquent, en règle générale, que le lieu de résidence et le lieu de décès, ce qui exclut la possibilité d'évaluer l'exposition de l'intéressé tout au long de sa vie, point d'importance cruciale pour l'étude de la mortalité due aux maladies chroniques. Les certificats de décès ne contiennent pas davantage de renseignements sur l'usage du tabac, l'exposition professionnelle, l'appartenance ethnique et divers autres facteurs caractérisant le sujet et l'environnement. En l'absence d'un codage de plusieurs causes ou d'une autopsie, la cause de décès consignée sur le certificat risque souvent d'induire en erreur (Moriyama et al., 1958). On dispose rarement de données sur les autres maladies présentes, sauf lorsque toutes les causes mentionnées sur le certificat font l'objet d'un codage spécial (enregistrement, parallèlement à la cause initiale, de la cause directe et des autres affections ayant contribué au décès). Néanmoins, les statistiques de mortalité relatives à un pays peuvent faire apparaître les grandes tendances.

Les statistiques de mortalité acquièrent une autre dimension quand les données sont ventilées par professions. Dans de nombreux pays, les questionnaires utilisés lors des recensements comportent une rubrique pour l'emploi tenu par les membres de chaque ménage, de sorte qu'on dispose ainsi du dénominateur nécessaire pour calculer les taux de mortalité par profession. Cependant, cette méthode appelle certaines réserves car l'apparition d'une maladie d'origine professionnelle peut s'accompagner d'une baisse de la capacité de travail et amener ainsi l'intéressé à changer d'emploi. Comme les taux de mortalité sont calculés pour le dernier emploi occupé, la véritable étiologie de la maladie risque de passer inaperçue. Cependant, les statistiques de mortalité par professions constituent une base très utile pour l'étude de la morbidité associée aux diverses professions, même si l'on peut parfois mettre en doute la validité des données (Alderson, 1972; Mason et al., 1975; Fox, 1977).

4.2.2 Statistiques habituelles de morbidité

On utilise deux indices pour décrire la morbidité : l'incidence et la prévalence. L'incidence correspond au nombre de nouveaux cas d'une maladie donnée diagnostiqués au sein d'une population définie pendant une durée déterminée. Elle est souvent exprimée sous forme d'un taux, en rapportant le nombre de nouveaux cas diagnostiqués pendant une année à un effectif de 100 000 personnes. Le second indice, la prévalence, correspond au nombre de personnes atteintes d'une maladie donnée et qui sont en vie à un instant déterminé (prévalence instantanée) ou pendant une certaine durée, par

exemple un an (prévalence au cours d'une période ou prévalence moyenne). Là encore, on peut exprimer la prévalence sous forme d'un taux (taux de prévalence), en la rapportant à l'effectif de la population étudiée au moment considéré.

En général, la morbidité est plus difficile à évaluer que la mortalité mais elle constitue bien souvent un indicateur plus sensible des effets de la pollution sur la santé. Les divers aspects de la collecte des statistiques de morbidité ont été étudiés dans divers rapports statistiques (OMS, 1967).

On dispose de statistiques de morbidité dans certains pays où les autorités sanitaires, nationales ou locales, effectuent régulièrement des enquêtes sanitaires par interrogatoire ou par examen.

a) Enquête sanitaire par interrogatoire

La méthode consiste à interroger les personnes constituant l'échantillon en leur posant des questions sur leur cadre social, leur connaissance des signes et symptômes de telle ou telle affection, leur attitude vis-à-vis de la maladie et de la santé et les rapports qu'ils ont pu avoir avec les services de santé. La méthode peut s'appliquer à un échantillon représentatif de la population globale, à un échantillon constitué par sondage dans des endroits soigneusement choisis du pays ou encore à des sous-populations choisies en fonction de certaines caractéristiques : localité, âge, profession, etc. L'intérêt d'une enquête sanitaire par interrogatoire est qu'elle permet d'obtenir des données sur un échantillon relativement important avec des ressources limitées (par comparaison à celles qu'exigent le recours à du personnel médical ou autre pour étudier les sujets). Dans certaines circonstances, les renseignements ainsi réunis sur les connaissances, les attitudes et les pratiques des membres d'une population peuvent donner, mieux que d'autres méthodes, une vision de la façon dont ils prennent en charge leur santé. En particulier, les réponses montrent dans quelle mesure les enquêtés sont conscients des diverses affections dont ils souffrent, comme ils y réagissent et quel degré d'incapacité il en découle. On peut également étudier comment les affections sont perçues selon divers points de vue tels que l'âge, le sexe, la situation socio-économique, la classe professionnelle, les habitudes en matière de boisson et de tabagisme et l'origine ethnique. Diverses méthodes sont possibles pour obtenir les réponses cherchées, par exemple l'emploi de questionnaires que les intéressés remplissent eux-mêmes, des interrogatoires directs, des interrogatoires par groupe ou la tenue d'un journal; comme on l'a indiqué à la section 4.1.2., il importe de s'interroger sur la validité et la fiabilité des données ainsi recueillies.

b) Enquête sanitaire par examens

Dans ce type d'enquête, divers examens sont pratiqués sur les sujets d'un échantillon. Certaines données sont obtenues en interrogeant chaque sujet mais il s'agit ici d'étudier des problèmes très différents au moyen d'un examen direct ou de compléter les réponses fournies par les observations et les examens. Il est essentiel que les résultats de l'épreuve initiale - qu'il s'agisse de tracés ECG, de mesures de la tension artérielle, d'indices de la fonction ventilatoire, de courbes débit-volume ou de mesures de l'épaisseur du pli cutané - soient conservés en vue de leur étude, parallèlement au diagnostic posé ou aux conclusions tirées de ces résultats. Ce type d'enquête soulève certains problèmes, par exemple l'importance des ressources nécessaires et le fait que la rumeur publique au sujet de l'étude peut avoir un effet sensible sur le taux de réponse. En étudiant les écarts par rapport aux normes physiologiques et psychologiques, l'enquêteur peut arriver à chiffrer la "morbidité" dans une population alors que les affections correspondantes ne sont pas perçues par les intéressés eux-mêmes ni par leur famille. Même dans le cas de paramètres quantitatifs tels que la tension artérielle, il existe une zone intermédiaire entre la normalité et les chiffres tensionnels à partir desquels un traitement est indiscutablement justifié.

c) Données de morbidité recueillies en médecine de ville

En l'absence d'enquête sanitaire par interrogatoire ou examen, au niveau national ou local, les renseignements rassemblés par les médecins de famille ou généralistes constituent parfois une source appropriée de données. Il existe une littérature abondante sur la tenue des dossiers en médecine générale, le codage des renseignements qui y sont consignés et leur exploitation en vue de déterminer la morbidité au sein d'une population; la question a fait l'objet d'une mise au point d'Alderson & Dowie (1979). Parallèlement à l'étude des problèmes que pose la mesure de la morbidité, il faut s'interroger sur la valeur du dénominateur disponible compte tenu du nombre de généralistes, cet élément étant essentiel pour le calcul des taux de morbidité par âge et par sexe. Parmi les études consacrées à la valeur des données consignées par les généralistes, on peut citer celles de Dawes (1972), de Hannay (1972), de Morrell (1972) et de Munro & Ratoff (1973).

d) Statistiques de morbidité recueillies en milieu hospitalier

Ces données sont précieuses dans le cas des affections

malignes (section 4.3.2.8). Pour de nombreuses autres maladies chroniques, les statistiques de sortie des hôpitaux sont moins utiles; par exemple, dans le cas d'un patient victime d'un accident cérébro-vasculaire aigu, de fortes pressions peuvent s'exercer, de la part du patient ou de sa famille, pour que les soins soient dispensés à domicile. Par suite, les statistiques de morbidité hospitalières ne reflètent pas toujours exactement l'importance de la pathologie au sein d'une communauté; si une proportion appréciable des patients bénéficie de soins en dehors de l'hôpital, les statistiques constituent une mesure incertaine de la prévalence. Par ailleurs, les statistiques de morbidité, qu'elles proviennent des hôpitaux ou des médecins généralistes, sont faussées du fait qu'elles traduisent l'utilisation qui est faite des soins de santé et non la prévalence des maladies. Titmuss (1968) a fait observer que les bénéficiaires de hauts revenus savent mieux tirer parti des services de santé : en général, ils font davantage appel aux spécialistes, occupent davantage de lits dans des hôpitaux mieux dotés en matériel et en personnel, bénéficient de soins chirurgicaux ou obstétricaux plus efficaces et sont a priori mieux à même d'obtenir les soins de psychiatres et psychothérapeutes que les membres des catégories à bas revenus. Forsyth & Logan (1960) ont fait remarquer qu'il existe un lien étroit entre le recours aux services hospitaliers et l'existence même de ces services : plus il existe de "lits aigus" dans une circonscription administrative, plus le taux des admissions est élevé et plus la durée de séjour est longue. Vaananen (1970) a émis l'idée que les hospitalisations en service d'urgence reflètent la structure démographique tandis que les hospitalisations planifiées varient en fonction des installations disponibles. Une évolution des statistiques de morbidité hospitalière peut traduire des transformations au niveau des installations et non une modification profonde de la distribution des maladies dans la population en cause.

e) Etudes par rapprochement des dossiers

La mise sur pied d'une étude par rapprochement des dossiers a été décrite par Acheson (1967) et par Baldwin (1972). Cette technique exige la constitution d'un registre cumulatif où sont réunis tous les événements intéressant la vie des divers patients. L'étude longitudinale décrite par l'Office of Population Censuses and Surveys of England and Wales (Office of Population Censuses and Surveys, 1973) a ainsi permis de rapprocher, pour les sujets d'un échantillon représentant un pour cent de la population globale, les données concernant l'enregistrement des naissances, les migrations intérieures, l'émigration vers l'étranger, le

recensement, la notification des cas de cancer et l'enregistrement des décès.

Pour rattacher à un individu les données concernant sa santé ou des données extraites d'autres dossiers, il faut lui affecter un élément d'identification qui lui soit propre. Certains pays essaient d'employer un numéro d'identification unique pour tous les habitants ou pour une partie de la population en vue de la gestion d'un système de sécurité sociale ou d'un service de santé. L'emploi de tels numéros représente une aide considérable même quand il est limité à certaines catégories, par exemple à la population active.

Absentéisme. On peut se servir des registres d'absence scolaire ou professionnelle pour une maladie donnée pour déterminer la part de la pollution dans cette pathologie. En général, il est difficile de connaître avec certitude les causes réelles de l'absentéisme. Il dépend plus directement du jour de la semaine, de la saison, des épidémies de certaines maladies transmissibles telles que la grippe, d'événements sociaux ou de facteurs comportementaux.

f) Etudes sur la morbidité professionnelle

On publie régulièrement au Royaume-Uni des statistiques sur le nombre et la durée des épisodes d'incapacité, ventilées par âge, sexe et cause. On peut en tirer une idée de la morbidité au sein de la population active, encore que l'incapacité subisse l'influence de nombreux paramètres : la profession, le milieu familial du travailleur et son accès aux soins médicaux, la sélection qui intervient dans une profession donnée (lors de l'embauche et lors du licenciement), les conséquences financières et sociales d'une maladie déclarée, le caractère plus ou moins complet des notifications, le niveau de chômage, le moral dans l'industrie et d'autres facteurs subculturels (Alderson, 1967). Il existe des statistiques particulières sur les accidents du travail dans l'industrie et sur certaines maladies professionnelles, fixées à l'avance, mais ces données n'échappent pas aux problèmes généraux des statistiques habituelles.

4.3 Cancer

4.3.1 Cancer et facteurs environnementaux

Au sens très large, il n'est pas impossible qu'environ 80 à 90% des cancers soient en rapport avec les facteurs environnementaux, comme on l'a souvent avancé (section 4.3.2.3). Mais, en réalité, seule une relativement faible proportion de cancers a pu, jusqu'ici, être rattachée à tel ou tel agent (Doil & Peto, 1981). Le facteur le plus important identifié à

ce jour est le tabagisme, qui favorise non seulement le cancer du poumon mais également des cancers ayant d'autres localisations, par exemple le larynx, la cavité buccale, le pancréas et la vessie. Quand elle est associée au tabagisme, une consommation excessive d'alcool accroît le risque de cancer de l'oesophage et de l'oropharynx, bien souvent de façon multiplicative. L'exposition professionnelle à des agents tels que l'amiante, les goudrons, les substances radioactives, les chromates et les produits associés à l'affinage du nickel contribue aussi à l'incidence du cancer pulmonaire, encore que l'influence des ces agents soit faible par rapport à celle du tabagisme.

Les études faites en particulier sur les migrants montrent que les facteurs alimentaires ont sans doute beaucoup d'importance s'agissant des cancers digestifs et des cancers des organes de la reproduction. La lumière du soleil joue un rôle étiologique important dans le mélanome malin et d'autres cancers cutanés chez les races dont la pigmentation est moins développée. Un petit nombre de cancers sont attribuables aux rayonnements ionisants et aux agents chimiothérapeutiques.

4.3.2 Mesure du cancer

4.3.2.1 Incidence et taux de mortalité

Pour évaluer la charge que représente le cancer, on détermine l'incidence et le taux de mortalité correspondants. A défaut de ces indices, on peut tirer d'utiles renseignements de la fréquence relative des divers organes atteints dans la totalité des cas de cancers diagnostiqués. Le taux de prévalence est rarement utilisé. Les diverses localisations du cancer sont réparties en grandes catégories dans la Classification internationale des maladies (CIM) (OMS, 1977) ainsi que dans la "Classification internationale des maladies. Oncologie (CIM-O)" (OMS, 1980a).

Les données sur l'incidence du cancer ne sont de qualité suffisante que dans un nombre relativement restreint de régions du monde (Waterhouse et al., 1982) et rares sont les registres du cancer qui remontent à plus de 20 ans. L'Organisation mondiale de la Santé tient une banque de données sur la mortalité par cancer qui fait l'objet d'analyses périodiques (Segi & Kurihara, 1972; Segi, 1978).

Les données sur l'incidence du cancer sont préférables aux statistiques de mortalité dont on dispose plus largement car la mortalité dépend des taux de guérison, lesquels varient d'un centre à un autre. Cependant, les données sur la fréquence relative permettent, quand on peut apprécier l'importance des sources possibles de biais, la distribution probable du cancer dans une région. C'est ainsi que la fréquence

élevée du cancer du rhinopharynx qu'on observe à Singapour chez la population originaire du sud de la Chine a été mise en évidence par des études sur la fréquence relative bien avant qu'on ait mis sur pied un système d'enregistrement des cas de cancer.

4.3.2.2 Variations de l'incidence avec l'âge

Toute théorie de la cancérogenèse doit être compatible avec les structures par âge observées. Cook et al. (1969) ont étudié la forme de la courbe âge-incidence pour de nombreuses tumeurs en utilisant les données provenant de 11 registres du cancer; ils sont arrivés à la conclusion que les tumeurs épithéliales résultent probablement d'un processus commun, consistant en partie dans une exposition permanente à un agent environnemental, et que, même s'il existe dans la population des sujets plus ou moins sensibles, rien n'indique que la proportion des sujets sensibles diminue avec l'âge.

Les cancers ne présentent pas tous la même évolution : la figure 4.1 illustre quelques formes possibles pour la courbe représentative de l'incidence en fonction de l'âge. Ces diverses formes doivent pouvoir s'expliquer par les facteurs étiologiques. Souvent, la CIM regroupe des néoplasmes qui ont une distribution par âges très différente, par exemple l'ostéosarcome et le chondrosarcome, de sorte que les courbes d'incidence par localisations ou par types histologiques sont sans doute plus révélatrices.

4.3.2.3 Différences géographiques

La comparaison de données provenant de différentes parties du monde comporte un risque de biais. Les valeurs de l'incidence du cancer (corrigées pour l'âge) qui sont reproduites dans les monographies Cancer Incidence in Five Continents (UICC, 1970; Waterhouse et al., 1982) montrent que l'incidence globale notifiée varie d'un pays à l'autre dans la proportion d'environ 1 à 3; quand on examine les chiffres relatifs aux différentes localisations anatomiques, l'écart peut aller du simple au centuple. Une telle différence est certes exceptionnelle mais, pour de nombreuses localisations telles que le sein, l'estomac et le col de l'utérus, le risque relatif varie de 10 à 30 (Muir, 1975).

Les différences observées dans la distribution géographique des cancers ont souvent été attribuées à des facteurs ethniques ou génétiques. Kennaway (1944) a étudié le cancer primitif du foie chez les Bantous d'Afrique du Sud et chez les Noirs des Etats-Unis d'Amérique et il est arrivé à la conclusion que "l'incidence très élevée du cancer primitif du foie qu'on observe chez les Noirs d'Afrique ne se retrouve pas

chez les Noirs des Etats-Unis d'Amérique, de sorte qu'il ne s'agit pas d'un caractère purement racial. C'est donc que la prévalence de ce type de cancer en Afrique s'explique certainement par un facteur intrinsèque, qu'il convient d'étudier".

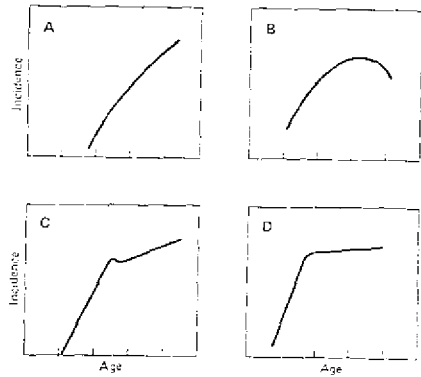


Fig. 4.1 Quelques formes caractéristiques de la courbe représentative de l'incidence du cancer chez l'homme avec l'âge. L'échelle des ordonnées est logarithmique et l'échelle des abscisses, arithmétique.

- A. Forme la plus courante, qui s'explique sans doute par l'action continue d'un agent exogène pendant une partie importante de la vie; cas, par exemple, du cancer pulmonaire.
- B. Cette courbe est susceptible de diverses interprétations : diminution de l'exposition chez les groupes âgés (effet de cohorte), sous-notification importante, élimination d'un groupe sensible ou modifications intervenant chez l'hôte, à l'âge mûr, par exemple vers la ménopause.
- C. Courbes bimodales observées dans le cancer du sein et évoquant la possibilité de stimulus différents avant et après la ménopause.
- D. Courbe avec plateau du type observé en Afrique pour le cancer primitif du foie et donnant à penser qu'un stimulus énergique opère pendant l'enfance et que, par la suite, il y a réduction de l'exposition ou diminution de la sensibilité.

Higginson (1960) est arrivé à la conclusion que ces différences s'expliquaient par des facteurs environnementaux. Pour essayer de généraliser cette conclusion, il a examiné les différences d'incidence pour les diverses localisations du cancer indiquées dans le premier volume de la série "Cancer Incidence in Five Continents". Partant de l'idée que la plus faible valeur indiquée pour un taux correspond à un niveau imputable à des facteurs génétiques, il a admis que l'écart entre ce taux et la plus forte valeur observée correspondait probablement à des cancers dus à des facteurs exogènes. Doll (1967), Boyland (1967) ainsi que Higginson & Muir (1976) ont présenté des arguments supplémentaires tendant à confirmer que la plupart des cancers chez l'homme ont une cause environnementale.

Ces études n'impliquent pas que les facteurs génétiques n'aient aucun rôle à jouer. Le cancer de la peau subit manifestement l'influence de la pigmentation, à déterminisme génétique, puisqu'il est particulièrement fréquent chez les Européens à la peau claire qui ont émigré du nord de l'Europe pour s'installer dans l'ouest de l'Australie. Cependant, pour la plupart des cancers, il n'existe pas de mesures objectives de la sensibilité d'origine génétique.

4.3.2.4 Cancer et mode de vie

Le mode de vie est difficile à apprécier de façon objective. L'appartenance ethnique peut avoir une influence indirecte du fait de l'influence qu'on attribue au régime alimentaire sur les taux d'hormones, les promoteurs et inhibiteurs. Certains facteurs comme l'âge de la première grossesse ou du premier rapport sexuel qui ont souvent un déterminisme social, ont un lien indiscutable avec le risque de cancer du sein ou du col.

Dans certains groupes religieux, la fréquence du cancer s'écarte notablement du taux observé dans la population générale. Wynder et al. (1959) ont signalé, les premiers, la faible valeur du taux de mortalité par cancers dans une population d'Adventistes du Septième Jour qui s'abstiennent de boire et de fumer et observent un régime ovo-lacto-végétarien. Phillips (1975) a confirmé ces observations en montrant que le taux de mortalité par cancer chez les Adventistes de Californie se situe, sur la vie entière, à 50-70% des valeurs constatées dans la population générale.

4.3.2.5 Cancer chez les migrants

On a signalé que l'incidence très élevée du cancer de l'estomac qu'on observe au Japon diminue lentement chez les Japonais qui émigrent à destination des Etats-Unis d'Amérique,

tandis que l'incidence du cancer du gros intestin augmente beaucoup plus rapidement pour atteindre un niveau proche de celui qu'on note chez les sujets nés aux Etats-Unis (Haenszel & Kurihara, 1968). Buell (1973) a également montré que le taux de morbidité par cancer du sein a sensiblement la même valeur chez les Japonaises nées aux Etats-Unis d'Amérique que chez la population non japonaise de ce pays, ce qui est peut-être le signe que l'environnement (le régime alimentaire ?) a exercé ses effets au cours des générations successives en modifiant le taux d'hormones et les risques de cancer.

4.3.2.6 Evolution avec le temps

Sur une durée de plusieurs années, l'incidence de certains cancers augmente tandis qu'elle diminue pour d'autres types de cancer. L'incidence accrue observée dans diverses localisations, par exemple le pancréas, a été interprétée comme la conséquence de l'introduction dans l'environnement de nouveaux agents dont l'identité précise est encore très mal connue. Il a été relativement facile d'établir un lien entre le développement du cancer pulmonaire et l'augmentation du nombre de personnes qui fument la cigarette. Ce lien a été confirmé, par exemple, par le fait que la diminution, en valeurs relatives, du nombre de fumeurs chez les médecins du Royaume-Uni a été suivie d'une baisse de fréquence du cancer pulmonaire dans cette catégorie professionnelle.

4.3.2.7 Etudes de corrélation

L'application des techniques de corrélation à des données descriptives a mis en évidence des associations statistiquement significatives entre, par exemple, le tabagisme à la cigarette et le cancer du poumon, la consommation d'alcool et le cancer de l'oesophage, la consommation de bière et le cancer du gros intestin (Breslow & Enstrom, 1974). Cependant, les lois des probabilités font qu'un certain nombre de ces corrélations apparentes sont sans doute le simple fait du hasard et que, dans d'autres cas, elles sont probablement "indirectes", c'est-à-dire liées à la véritable cause selon certaines modalités. Ainsi, une corrélation entre les cardiopathies coronariennes et le cancer pulmonaire traduit simplement le fait que ces affections ont l'une ou l'autre un lien très net avec le tabagisme à la cigarette. Comme ce que l'on compare, dans ce type d'étude, ce sont les observations cumulées sur plusieurs populations, l'effet d'une exposition intense dans un secteur limité de la population, par exemple une branche de l'industrie, risque a priori d'être dilué dans la masse des observations (Muir et al., 1976).

Cependant, les différences importantes constatées au sujet du risque de cancer au niveau international s'expliquent probablement davantage par l'existence d'une exposition généralisée dans une population, par rapport à une autre, que par la présence d'un petit groupe exposé à un risque très élevé. Les données environnementales dont on dispose pour les études de corrélation sont généralement de moins bonne qualité que les valeurs de l'incidence du cancer, sans compter qu'étant donné la longue période de latence de certains cancers, il faudrait déterminer les corrélations en rapprochant les statistiques actuelles sur le cancer de données environnementales remontant à 10, 20, 30 ou même 40 ans. Il est rare qu'on dispose d'informations remontant aussi loin en matière d'environnement.

Les résultats des études de corrélation ne doivent jamais être acceptés sans vérification plus poussée. Quand aucune corrélation n'apparaît, c'est probablement qu'il n'existe effectivement aucune association, encore que l'absence de lien apparent puisse être le seul fait du hasard.

4.3.2.8 Données hospitalières

Parmi les patients chez qui le médecin de famille soupçonne une affection maligne, rares sont ceux qui ne sont pas dirigés sur un hôpital, soit pour des raisons médicales, soit par suite du refus du malade. C'est ainsi qu'Alderson (1966) a constaté que 1,1% seulement des 540 patients ayant succombé à une affection maligne au sein d'une population déterminée n'avaient pas été envoyés à l'hôpital.

Reconnaître la présence d'une affection maligne fait encore problème, mais l'évolution de ce type de maladie est telle que la dégradation de l'état du patient entraîne habituellement l'hospitalisation. Bien que Heasman & Lipworth (1966) aient démontré qu'il existe des divergences appréciables entre le diagnostic clinique et le diagnostic nécropsique posés au sujet de patients décédés à l'hôpital, les statistiques de morbidité hospitalière donnent en général une bonne idée de la distribution du cancer dans la population.

4.3.2.9 Cancer et profession

En Angleterre et au Pays de Galles, l'Office of Population Censuses and Surveys publie depuis le début du siècle environ des statistiques sur le risque de cancer par professions (Office of Population Censuses and Surveys, 1978).

La fréquence d'une profession donnée - telle qu'elle ressort des recensements nationaux - est comparée à la fréquence de cette même profession pour une maladie déterminée notée sur les certificats de décès, ce qui permet, après correction pour l'âge, de calculer le taux comparatif de

mortalité ou risque relatif (RR). C'est ainsi qu'il existe chez les travailleurs du bois une surmortalité par cancer pulmonaire (RR : 113) et cancer de la vessie (RR : 145), tandis que les enseignants sont relativement peu exposés au cancer du poumon (RR : 32). Ces observations sont fort complexes à interpréter (Gaffey, 1976). Fox & Adelstein (1978) ont estimé à quelque 12% la proportion du risque excédentaire de cancers qui résulte de l'exposition à des agents cancérigènes sur les lieux de travail, le reste s'expliquant par le mode de vie qui est associé à telle ou telle profession. Ces auteurs s'appuient sur le fait que lorsqu'on corrige les chiffres pour éliminer l'influence de la classe sociale et du tabagisme à la cigarette, le risque devient identique ou du moins beaucoup plus voisin dans les différentes professions et, autre argument : quand un travailleur est fortement exposé au risque de cancer du fait de sa profession, il en va de même de son conjoint, comme le montre l'exemple du cancer de l'estomac chez les mineurs. Donc, même si les analyses de ce type effectuées par l'Office of Population Censuses and Surveys peuvent suggérer l'existence d'agents cancérigènes sur les lieux de travail, c'est par d'autres méthodes qu'il faut en démontrer la présence.

4.3.2.10 Rapports de cas

De temps à autre, des observations sont publiées au sujet d'un patient ou d'un petit groupe de patients présentant un cancer inhabituel, avec une profession ou une exposition peu courantes : adénocarcinome des voies nasales chez les fabricants de meubles ou de chaussures (Acheson et al., 1968, 1970), adénocarcinome vaginal chez les filles de femmes ayant reçu du diéthylstilboestrol à l'occasion d'un avortement (Herbst et al., 1971) et mésothéliome pleural chez les ouvriers des chantiers navals utilisant de l'amiante (Stumphius, 1971). Ce type d'observation, fondé sur des corrélations et attribuable à des cliniciens particulièrement vigilants, ne permet guère de découvrir des risques associés à des expositions courantes ou à l'origine de cancers fréquents. Par contre, c'est à ces observations qu'on doit la découverte des agents cancérigènes pour l'homme.

4.3.2.11 Applications épidémiologiques des observations anatomopathologiques

Le diagnostic histopathologique dans la population étudiée est fréquemment si peu rigoureux qu'il conduit à sous-évaluer la morbidité réelle. Pour la plupart des tumeurs, l'aspect microscopique est fort varié, allant d'une anaplasie prononcée à divers degrés de développement et d'organisation, avec une

différenciation, dans certains cas, qui aboutit à divers types. Ces différences peuvent se manifester d'un sujet à l'autre ou même à l'intérieur d'une même pièce tumorale. On a essayé de parvenir à un diagnostic majoritaire au sein de groupes d'experts chargés de formuler des conclusions en présence de coupes de tumeurs mésothéliales répondant à des critères fixés à l'avance (Greenberg & Lloyd-Davies, 1974). Des méthodes plus complexes ont été appliquées au diagnostic de l'angiosarcome par observation de coupes mélangées et interprétées en aveugle, une deuxième série d'observations permettant d'étudier les variations pour un même observateur (Baxter et al., 1980); cette méthode a également permis de réduire les écarts d'un observateur à l'autre. Les progrès du diagnostic pour une tumeur particulière, et la publicité qui l'accompagne, peut rendre plus vigilants les anatomopathologistes n'appartenant pas au groupe d'experts de sorte que l'augmentation du nombre de cas rapportés tient parfois en partie à cette capacité d'identification, point dont il faut tenir compte lorsqu'on essaie de déterminer l'augmentation réelle de l'incidence au cours du temps. On trouvera des discussions complémentaires sur l'apport de l'anatomopathologie à l'épidémiologie dans la mise au point de Muir (1982).

4.4 Effets respiratoires et cardio-vasculaires

Il y a beaucoup de confusion autour de la définition de la "bronchite" ou des affections diversement appelées maladies respiratoires chroniques non spécifiques ou pneumopathies obstructives chroniques. L'emploi de questionnaires normalisés, parallèlement à l'exploration fonctionnelle pulmonaire, a joué un rôle capital en ce sens qu'il permet d'adopter une définition commune et de mener des études de prévalence dans des groupes de la population générale ou professionnelle, selon des modalités comparables dans le monde entier. On a pu ainsi établir que l'apparition de cette pathologie est essentiellement conditionnée par le tabagisme. En outre, il existe des associations entre l'apparition des symptômes chez l'adulte et la survenue, à une époque antérieure, d'affections respiratoires aiguës. L'influence des agents environnementaux a été démontrée dans un double contexte, l'exposition aux polluants atmosphériques dans les villes (plus particulièrement l'ensemble dioxyde de soufre/particules) et à toute une série de poussières et fumées dans l'industrie.

De même, l'étude de l'étiologie des maladies cardio-vasculaires a largement bénéficié de l'emploi de questionnaires, parallèlement à l'étude des tracés ECG et à d'autres évaluations objectives. Dans ce cas, il est difficile

d'incriminer des agents environnementaux précis, mais il ressort de nombreuses études que l'usage du tabac, l'obésité et les facteurs alimentaires ont un effet nocif à cet égard tandis que l'exercice physique aurait un effet protecteur.

La présente section expose les diverses façons d'étudier la survenue des maladies respiratoires et des maladies cardio-vasculaires en vue de dégager des associations éventuelles avec des agents environnementaux, en examinant notamment les indices qui ont été mis au point, les méthodes de mesure et l'interprétation des résultats.

4.4.1 Questionnaires symptomatologiques

Les questionnaires normalisés sont une des méthodes utilisées pour déterminer quels agents environnementaux ont de l'importance dans l'apparition des maladies respiratoires ou cardio-vasculaires. Grâce aux précisions ainsi obtenues, on peut comparer la fréquence des symptômes dans des groupes de sujets exposés ou non exposés à tel ou tel agent environnemental.

L'évaluation des symptômes cliniques est importante pour les enquêtes épidémiologiques, car elle peut améliorer le dépistage des affections respiratoires ou cardio-vasculaires et fournir un indice de morbidité car les erreurs de mesure ne sont pas les mêmes avec ce type d'évaluation qu'avec les autres méthodes, telles que l'électrocardiographie ou l'exploration fonctionnelle pulmonaire.

Lors de la rédaction d'un questionnaire symptomatologique, il est essentiel de chercher à formuler des questions précises de façon à réduire les divergences qui peuvent se produire quand différents observateurs interrogent les enquêtés sur leurs symptômes respiratoires ou cardio-vasculaires. Il est indispensable de poser des questions identiques, ou du moins très voisines, si l'on veut pouvoir comparer les résultats des différentes études. Un progrès important a été accompli avec la publication par le Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis du British Medical Research Council de questionnaires recommandés pour l'enregistrement des symptômes respiratoires, accompagnés d'instructions sur leur mode d'utilisation (Medical Research Council's Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis, 1960; Medical Research Council, 1966, 1976). Un progrès similaire a été apporté par la mise au point du London School of Hygiene Standardised Cardiovascular Questionnaire (Rose, 1962, 1965). Ces questionnaires sur les symptômes respiratoires ou cardio-vasculaires ont été traduits dans plusieurs langues et utilisés lors d'enquêtes réalisées dans différents pays (Higgins, 1974; Rose et al., 1982). Récemment, l'American Thoracic Society et la Division of Lung Diseases de l'United

States National Heart and Lung Institute a mis au point et expérimenté un questionnaire type utilisable en épidémiologie des affections respiratoires (Ferris, 1978).

Il existe des versions de ces questionnaires qui sont à remplir par l'intéressé lui-même quand on tient à éviter les divergences entre enquêteurs, que les contacts personnels sont impraticables ou que cette méthode est plus économique que l'interrogatoire direct. Les épidémiologistes ont appliqué cette méthode avec plus ou moins de succès en vue de réunir des données sur la prévalence des symptômes respiratoires ou cardio-vasculaires. Fletcher & Tinker (1961) ont noté que les réponses fournies au sujet de la toux, de l'expectoration, de la dyspnée et des habitudes en matière de tabagisme n'étaient pas toujours les mêmes sur un questionnaire rempli par l'intéressé lui-même que sur un questionnaire rempli par un enquêteur. Par ailleurs, dans le premier cas, le questionnaire n'était pas renvoyé ou était incomplet dans quelque 25% des cas étudiés. Ce taux d'erreur n'était que de 7% dans un groupe d'employés de la poste, ce qui a conduit les enquêteurs à conclure que le questionnaire rempli par l'intéressé lui-même pourrait être particulièrement utile s'agissant de personnes qui ont une formation d'employé de bureau. Sharp et al. (1965) ont observé un recoupement satisfaisant entre les réponses fournies à ces deux types de questionnaires dans le cas d'une population industrielle de Chicago interrogée sur ses symptômes respiratoires. Higgins & Keller (1970) ont utilisé avec succès les deux types de questionnaire à Tecumseh (Michigan) tandis que Higgins et al. (1968) n'ont pas obtenu de bons résultats avec un questionnaire à remplir soi-même dans des collectivités minières du Comté de Marion, en Virginie occidentale.

Lebowitz & Burrows (1976) ont comparé entre eux des questionnaires confiés à un enquêteur, celui du British Medical Research Council et celui de l'US National Heart and Lung Institute, et ils les ont également comparés à un troisième auto-questionnaire qu'ils avaient eux-mêmes mis au point. Lors de cette expérience menée à Tucson (Arizona), ils ont observé un recoupement global à concurrence de 10% entre les réponses fournies dans deux quelconques de ces trois questionnaires pour toutes les questions relatives aux symptômes, la proportion étant plus élevée s'agissant de questions plus concrètes, concernant par exemple les habitudes en matière de tabagisme. Pour des questions libellées de façon semblable, le questionnaire britannique et le questionnaire des Etats-Unis d'Amérique ont donné des résultats tout à fait analogues du point de vue de la fréquence des réponses, de leur rapport avec les réponses fournies à un questionnaire indépendant et des corrélations entre les réponses positives. Quant au questionnaire rempli par les intéressés eux-mêmes à

Tucson, il s'est avéré satisfaisant dans la population enquêtée puisqu'il a révélé davantage d'anomalies que les questionnaires administrés par un enquêteur et qu'il a mieux permis de délimiter les "syndromes" toux et expectoration.

Zeiner-Henriksen (1976) a envoyé par la poste le questionnaire de la London School of Hygiene aux membres d'une série d'échantillons aléatoires nationaux constitués en Norvège, obtenant un taux de réponses de l'ordre de 80%. Les réponses manquantes ou incorrectes étaient relativement rares et les estimations de la mortalité prévue étaient en gros les mêmes que celles obtenues par Rose (1971) dans son étude fondée sur les résultats fournis par un questionnaire confié à des enquêteurs. En évaluant ces questionnaires sur les symptômes cardio-vasculaires, Rose et al. (1977) ont constaté que le nombre de réponses positives fournies au sujet des rubriques "angine de poitrine" et "antécédents d'infarctus possible" était environ deux fois plus élevé quand le questionnaire était administré par un enquêteur au lieu d'être rempli par les intéressés eux-mêmes mais que les groupes positifs obtenus par les deux techniques ne présentaient guère de différences des deux points de vue suivants : association avec les résultats de l'ECG et risque prévu de mortalité par maladies coronariennes à 5 ans. Il semble donc que l'auto-administration d'un questionnaire ne se traduise pas par une perte notable de spécificité ni par une dilution des cas graves dans ceux qui le sont moins.

D'autres travaux donnent à penser que les questionnaires à remplir par soi-même peuvent donner de bons résultats dans l'étude des effets de différents environnements sur les symptômes respiratoires ou cardio-vasculaires, à savoir les travaux effectués sur les immigrés et les ressortissants aux Etats-Unis d'Amérique (Krueger et al., 1970; Reid et al., 1977), chez les jumeaux en Suède (Cederlöf et al., 1966a,b) et sur un échantillon de sujets âgés de 37 à 67 ans au Royaume-Uni (Dear et al., 1978).

La validité et la reproductibilité sont des critères importants pour l'évaluation des questionnaires symptomatologiques. La reproductibilité peut être mise en cause en cas de modification de l'état pathologique des individus considérés ou en cas de variabilité au niveau des mesures. Cette variabilité d'un observateur à l'autre dans la même étude peut conduire à regrouper imprudemment des résultats hétérogènes. Elle peut également entraîner des différences systématiques entre les diverses études et faire croire que des différences imputables aux mesures sont inhérentes aux populations. Il convient donc de normaliser la façon de remplir le questionnaire et de donner une formation analogue à tous les enquêteurs en vue d'atténuer ces écarts systématiques.

Des contrôles peuvent être effectués en cours d'enquête en vue de faire ressortir la fiabilité des observateurs. Par exemple, on peut attribuer à chacun d'eux un groupe de sujets choisis au hasard et analyser les résultats de chaque observateur séparément en vue de déterminer la moyenne et l'écart-type de leurs estimations de prévalence. Si cela est faisable, on peut aussi étudier les mêmes sujets plusieurs fois en confiant les diverses études à des observateurs différents. Les techniques d'interrogatoire peuvent être analysées en écoutant les enregistrements sur bande magnétique.

Diverses études ont été consacrées à la reproductibilité des réponses fournies aux questionnaires sur les symptômes respiratoires et cardio-vasculaires (Fairbairn et al., 1959; Fletcher et al., 1959; Holland et al., 1966; Rose, 1968; Zeiner-Henriksen, 1972; Lebowicz & Burrows, 1976). Bien que la reproductibilité des symptômes soit excellente lors d'un second examen, l'utilisation d'estimations de la prévalence ne reposant que sur un seul interrogatoire peut soulever des problèmes d'interprétation. Souvent, une proportion appréciable des sujets qui ont signalé tel ou tel symptôme la première fois les passent sous silence lors d'un contrôle ultérieur. Il serait donc possible, moyennant une série régulière d'interrogatoires, de classer les sujets d'après le nombre de fois où ils ont été considérés comme présentant les symptômes étudiés.

Pour assurer la validité des questionnaires symptomatologiques, il faut définir avec précision les affections respiratoires et cardio-vasculaires étudiées et vérifier que les symptômes décrits sont bien les manifestations de ces entités morbides. L'un des problèmes auxquels on se heurte quand on essaie d'élaborer des critères de diagnostic plus rigoureux tient au fait que l'amélioration de la spécificité (autrement dit l'obtention d'un petit nombre de faux positifs) peut entraîner une moindre sensibilité (apparition de quelques faux négatifs). Pour comparer l'importance de la pathologie dans différentes populations, il est essentiel de maintenir le degré de sensibilité et de spécificité d'une population à l'autre.

Déterminer le nombre exact de faux positifs et de faux négatifs dans les questionnaires symptomatologiques est une opération délicate car il n'existe pas d'épreuve de référence absolument fiable. Par suite, la validation doit reposer sur des corrélations avec différents indices pathologiques, par exemple l'ECG, le VEMS, la mortalité, etc., qui constituent tous une mesure indirecte. Holland et al. (1966) ont montré que les réponses à des questions sur les symptômes respiratoires permettaient de différencier des catégories de sujets établies sur la base de mesures plus objectives, telles que le VEMS et le volume des expectorations en 1 h. Rose (1971) a

étudié les rapports entre les symptômes cardio-vasculaires, les tracés ECG et les cardiopathies coronariennes. L'électrocardiogramme a fait prévoir davantage de cas de cardiopathie coronarienne que les symptômes. Cependant, comme il existe une certaine indépendance entre les résultats de l'ECG et les symptômes, la combinaison de ces deux méthodes avait une plus forte valeur positive que chacune d'elles isolément.

De façon générale, les questionnaires symptomatologiques ont permis de mieux normaliser les résultats des différentes enquêtes, d'où une comparabilité accrue. Dans l'optique épidémiologique, il s'agit d'une technique utile car elle corrobore et met en relief les informations fournies par les autres épreuves et permet d'identifier les sujets à haut risque. Cependant, quand on se sert de tels questionnaires pour comparer des groupes d'appartenance culturelle ou nationale différente, il est bon de s'assurer que les résultats obtenus sont compatibles avec d'autres indices pathologiques comme le VEMS, l'ECG et la mortalité.

4.4.2 Epreuves fonctionnelles

Il existe des techniques de mesure qui permettent d'apprécier l'influence des agents environnementaux sur l'appareil cardio-vasculaire et l'appareil respiratoire. Dans les grandes études longitudinales sur l'incidence et la prévalence des cardiopathies coronariennes, par exemple la Framingham Heart Disease Epidemiological Study (Kannel, 1976) et la Tecumseh Health Study (Epstein et al., 1965), on s'est appuyé sur l'observation de l'ECG, de la tension artérielle et de divers dosages du cholestérol sérique. Rose et al. (1984) ont décrit ces méthodes épidémiologiques et d'autres techniques, par exemple la radiographie du thorax et la mesure des dimensions cardiaques.

Holland et al. (1979) ont passé en revue les épreuves fonctionnelles employées dans l'étude épidémiologique des maladies respiratoires, à savoir l'exploration fonctionnelle des voies aériennes au cours d'une manoeuvre d'expiration, la mesure des résistances bronchiques à l'aide d'un pléthysmographe et l'exploration des petites voies aériennes (volume de fermeture et variations de la compliance avec la fréquence). Higgins (1974) a étudié d'autres épreuves utilisables pour déterminer l'impact des facteurs environnementaux sur la fonction respiratoire, à savoir la toux en tant que mesure objective, le recueil et la mesure des expectorations ainsi que leur classification par catégories, la mesure des altérations morphologiques et la radiographie thoracique. Lebowitz (1981) a passé en revue d'autres techniques utilisées pour étudier les effets, tant aigus que chroniques, de la pollution atmosphérique sur la santé.

Des critères importants sont à prendre en considération lors du choix d'une épreuve particulière et de l'interprétation de ses résultats en vue de déterminer l'influence de l'environnement sur la fonction cardio-vasculaire et respiratoire. Ces critères sont les suivants :

- a) Les épreuves doivent être adaptées au problème étudié. Certaines épreuves permettent de déterminer une anomalie fonctionnelle tandis que d'autres sont mieux à même de faire apparaître l'endroit précis où se situe le trouble fonctionnel. Si l'exécution d'une étude exige un matériel complexe et coûteux, les chercheurs doivent mettre en balance l'importance relative du problème et le coût de l'étude.
- b) Est-ce que l'épreuve permet de mesurer un ou plusieurs aspects du fonctionnement d'un système de l'organisme, par exemple est-ce qu'elle rend compte d'une grandeur physiologique précise ou d'un ensemble de fonctions ? C'est ainsi que Bouhuys (1971) indique que, pour vérifier l'hypothèse selon laquelle la sarcoïdose se caractériserait aux stades précoces par une rigidité accrue des poumons, il convient de déterminer les courbes statiques de relaxation volume-pression. La mesure de la compliance pulmonaire constituerait une épreuve non spécifique étant donné qu'elle fait intervenir d'autres facteurs que la rigidité pulmonaire.
- c) Dans quelle mesure l'épreuve permet-elle de distinguer un fonctionnement normal d'un fonctionnement pathologique ? Les épreuves le plus souvent utilisées en épidémiologie des maladies respiratoires reposent sur l'étude d'une expiration forcée. Pour apprécier l'altération de la fonction pulmonaire, on peut utiliser le débit expiratoire de pointe, le volume expiratoire maximal et la résistance des voies aériennes. Cependant, ces épreuves sont inutilisables pour le dépistage d'une affection précise et elles risquent d'être insensibles aux petites altérations pouvant débiter au niveau des voies aériennes périphériques. Les autres indices de la fonction respiratoire qui font intervenir la réduction du débit expiratoire à 50% ou à 25% de la capacité vitale constituent des indicateurs plus sensibles d'une affection précoce des voies aériennes (Ingram & O'Cain, 1971). McFadden & Linden (1972) ont constaté que le débit expiratoire à 50% de la capacité vitale était réduit chez des fumeurs excessifs dont le volume expiratoire maximal, les résistances bronchiques et le débit expiratoire de pointe étaient normaux. Leeder et al. (1974) ont établi que les variations

du débit expiratoire maximal aux faibles volumes pulmonaires révèlent des différences plus importantes entre enfants normaux et enfants asthmatiques qu'avec la mesure du volume expiratoire maximal ou du débit expiratoire de pointe. Les épreuves fonctionnelles des petites voies aériennes sont importantes car il arrive que le débit expiratoire soit normal aux volumes pulmonaires élevés alors que la mesure du volume de fermeture et l'étude des rapports entre compliance et fréquence respiratoire révèlent des anomalies fonctionnelles précoces. Selon une étude de Buist et al. (1973), le volume de fermeture mesuré à l'azote différencie les sujets normaux des sujets anormaux de façon plus sensible que le volume respiratoire maximal ou les débits expiratoires. Cependant, l'épreuve du volume de fermeture pose un problème de reproductibilité (Martin et al., 1973). Le débit expiratoire de pointe est considéré comme un utile complément aux études cliniques mais n'est pas recommandé par ailleurs (Ferris, 1978). Ferris (1978) est arrivé à la conclusion qu'à part la spirométrie et, dans certains cas, en médecine du travail, le rapport de la capacité de diffusion à la capacité pulmonaire totale (DLco), les autres épreuves sont peu pratiques et sans intérêt en épidémiologie.

- d) Sont également importants pour le choix d'une épreuve épidémiologique, son degré de normalisation, la variabilité entre observateurs ou instruments, la relation établie entre le paramètre mesuré et diverses variables tels que l'âge, le sexe et la taille; et enfin, la possibilité de faire subir cette épreuve à un nombre important de sujets. Certains de ces points sont repris à la section 4.4.3.

4.4.3 Normalisation des méthodes

La normalisation des méthodes et des critères de définition de la maladie étudiée est essentielle car elle conditionne les possibilités de comparaison entre les diverses études. Le regroupement des données renforce la foi qu'on peut accorder à la relation établie entre les facteurs de risque environnementaux et l'apparition de maladies cardiovasculaires ou respiratoires. L'Epidemiology Standardization Project (Ferris, 1978) a constitué une tentative de premier plan en vue de normaliser les épreuves de la fonction pulmonaire et les radiographies du thorax destinées à une utilisation en épidémiologie, parallèlement à un questionnaire sur les symptômes respiratoires. L'intérêt de cette normalisation a été confirmé par le Pooling Project Research Group (1978) qui a regroupé les données provenant d'un certain

nombre d'importantes études longitudinales indépendantes sur divers facteurs de risque intervenant dans des cardiopathies coronariennes sévères, à savoir le taux de cholestérol sérique, la tension artérielle, le tabagisme, le poids et les anomalies de l'ECC.

Blackburn (1965) ainsi que Rose et al. (1982) ont décrit un système de classification, dont une variante révisée est aujourd'hui connue sous le nom de Code Minnesota 1982. Ce système permet d'évaluer les paramètres mesurés sur l'ECC en fonction de critères dimensionnels précis et il a été largement utilisé sous sa forme primitive dans les enquêtes épidémiologiques. Schwartz & Hill (1972) ont étudié le problème de la normalisation des dosages de cholestérol, problème qui tient à ce que les laboratoires n'utilisent pas tous les mêmes méthodes pour extraire le cholestérol du sérum et pour l'isoler, le titrage lui-même pouvant s'effectuer selon différentes techniques colorimétriques.

La comparabilité des résultats est réduite si les méthodes diffèrent selon les chercheurs. Des problèmes se posent aussi si ces derniers ne font pas effectuer le même nombre d'essais par le sujet, à titre préparatoire puis pour l'épreuve proprement dite, et s'ils utilisent des paramètres quantitatifs différents pour caractériser les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire. Le British Medical Research Council (Medical Research Council, 1966) a recommandé que lors d'une manoeuvre d'expiration forcée, on retienne trois expirations techniquement satisfaisantes après deux essais permettant au sujet de s'entraîner. Tager et al. (1976) ont comparé, sur un total de cinq manoeuvres d'expiration forcée, les trois dernières et les trois expirations les plus profondes et ils ont recommandé qu'on retienne ces trois-là. Les études épidémiologiques fondées sur une mesure unique de la tension artérielle risquent de donner une idée fautive de la prévalence de l'hypertension (Armitage et al., 1966; Carey et al., 1976; Hart, 1970). La moyenne établie à partir de mesures relativement espacées est plus représentative de la tension effective du sujet qu'une mesure unique (Armitage et al., 1966; Armitage & Rose, 1966).

L'aptitude d'une épreuve de la fonction cardio-vasculaire ou respiratoire à mettre en évidence une anomalie fonctionnelle peut être influencée par les modifications apportées aux critères diagnostiques. Par exemple, Rose & Blackburn (1969) indiquent que la prévalence de l'infarctus du myocarde tombe nettement au-dessous de 1%, même dans les pays où son incidence est élevée, si l'on retient comme définition de l'infarctus le Code Minnesota 1:1 (altérations Q/QS importantes).

Dans la prise de tension artérielle au moyen d'un sphygmomanomètre, les sources possibles de variabilité sont la dimension inégale du manchon, la vitesse plus ou moins grande

de dégonflage et les préférences de l'observateur pour certains chiffres terminaux, généralement 0 ou 5 (Rose et al., 1964). Plusieurs études (Blackburn, 1965; Higgins et al., 1965) ont été consacrées aux variations observées dans le codage de l'électrocardiogramme par divers observateurs, selon le Code Minnesota. Si les écarts tenant à l'observateur et à l'instrument sont importants, la petite différence qu'on observe au sein des sous-populations étudiées peut très bien n'avoir pas d'autre cause. Pour éliminer ces influences, qui risquent de fausser l'interprétation des résultats, il est conseillé d'utiliser des sphygmomanomètres à zéro aléatoire et de normaliser les bruits auxquels on note la valeur de la tension.

La variabilité des chiffres tensionnels pour un même sujet dépend de divers facteurs dont l'âge, le sexe, la saison et le rythme circadien, les contraintes subies, les caractéristiques génétiques et les médicaments consommés. La tension peut aussi varier selon l'heure, le repos précédemment pris, la tension physique et la douleur ou l'émotivité avant la mesure (Bevan et al., 1969). D'après Rose et al. (1984), les tracés ECG peuvent être influencés par les repas, l'administration de glucose, le tabagisme et un exercice physique intense au cours des 2 h précédant l'enregistrement.

Les débits expiratoires de pointe, le volume expiratoire maximal et la capacité vitale (volume maximal expiré après une expiration forcée) peuvent varier selon la saison (Morgan et al., 1964) et l'heure (Guberan et al., 1969). Green et al. (1974) ont étudié la variabilité des courbes débit expiratoire maximal-volume et ont constaté que, au-delà de 70% de la capacité vitale, les débits variaient notablement selon les individus, phénomène qu'ils ont attribué à l'effort plus ou moins intense selon le sujet considéré. Les mesures effectuées aux faibles volumes pulmonaires présentent également une certaine dispersion du fait que lors de manoeuvres répétées d'expiration, on ne parvient pas toujours au même volume pulmonaire minimal (Black et al., 1974).

Ce qui complique l'établissement de critères précis permettant de distinguer un fonctionnement normal d'un fonctionnement pathologique, c'est que les paramètres cardio-vasculaires et respiratoires varient en fonction de l'âge et du sexe entre autres facteurs. Des techniques ont été mises au point pour tenter de résoudre le problème posé par la correction de ces effets parasites. Ferris (1978) a étudié ces techniques dans le cas des épreuves respiratoires. Dans le cas de la tension artérielle (Tyroler, 1977), on peut notamment utiliser des valeurs-types de la tension artérielle qui sont rapportées à un âge commun et des écarts-types spécifiques de l'âge compte tenu de la valeur moyenne dans la strate considérée : c'est la méthode la plus fréquemment

utilisée et rapportée en vue de corriger la valeur de la pression artérielle des principaux effets résultant de l'âge, du sexe et de l'appartenance ethnique. Dans le cas de la fonction respiratoire, Black et al. (1974) et Knudson et al. (1976a,b) ont déterminé des valeurs "normales" sur la courbe volume-débit, pour certains volumes pulmonaires. Bien qu'ils aient établi des équations prédictives reposant sur la taille, l'âge et le sexe, les variations dans l'exécution de l'épreuve chez un même sujet peuvent rendre moins efficace la mesure du volume expiratoire comme moyen de distinguer le normal du pathologique.

4.4.4 Mesures radiographiques

L'utilisation de la radiographie en épidémiologie a fait des progrès considérables, spécialement dans l'étude des pneumoconioses. A l'origine, les méthodes mises au point étaient en rapport avec le diagnostic et la classification du degré d'incapacité pour quelques maladies bien déterminées. Dans la conception actuelle, les observateurs doivent décrire et chiffrer les opacités visibles sur un cliché du thorax sans les interpréter. Ces altérations peuvent certes varier de façon continue, mais la Classification internationale des radiographies de pneumoconioses, mise au point par l'OIT, fournit un moyen d'enregistrement et de classification systématiques, selon une méthode simple et reproductible, des images thoraciques résultant de l'exposition aux poussières (OIT, 1980). Cette étude contient à la fois un exposé et une série de clichés types qui définissent les limites de la normalité et fournit au radiologue des directives en vue de la classification et de l'évaluation quantitative des clichés. Il faut disposer d'un cliché aux dimensions de la plaque et en incidence postéro-antérieure, les conditions techniques exigées pour la radiographie étant précisées ainsi que les conditions de lecture. Chaque cliché doit être vu par plusieurs radiologues entraînés et soumis à des contrôles de qualité. L'établissement d'un score final pour chaque cliché est encore discuté (Fox, 1975), de même que l'étude séquentielle d'une série de clichés (Reger et al., 1973). Néanmoins, on a utilement tiré parti de la méthode dans les études épidémiologiques effectuées dans les houillères en vue de fixer des normes en matière d'empoussiérage (Jacobsen, 1972) et on l'a également utilisée dans d'autres industries par exemple l'Employment Medical Advisory Service, 1973 (amiante), Lloyd-Davies, 1971 (fonderies) ainsi que Fox et al., 1975 (poteries). On a pu mettre en évidence une interaction entre l'ambiance de travail et le tabagisme.

En revanche, les signes radiographiques caractéristiques des pneumopathies obstructives et leur rapport avec la

morphologie n'ont pas été très utiles ni standardisés (Higgins, 1974). Les radiographies du thorax permettent de déterminer la capacité pulmonaire totale mais ce n'est pas un paramètre déterminant du point de vue épidémiologique (Ferris, 1978). Les radiographies du thorax constituent encore un outil essentiel pour le dépistage du cancer du poumon.

4.4.5 Mesures d'hypersensibilité

Les réactions immunitaires sont des altérations fonctionnelles qui peuvent être induites par le milieu (Litvinov & Prokopenko, 1981). Des réponses d'hypersensibilité immédiate (médiatisées par les IgE) peuvent être associées, directement ou indirectement, aux polluants atmosphériques ou au tabagisme (Lebowitz, 1981). On pense que les particules qui, du fait de leurs dimensions, viennent se déposer au niveau du rhinopharynx, ou certains gaz comme le dioxyde de soufre, peuvent libérer des médiateurs selon diverses voies. Ces médiateurs peuvent déterminer une réaction de type asthmatique, généralement aiguë, mais pouvant s'accompagner d'effets chroniques. Il existe diverses épreuves cutanées permettant d'apprécier l'hypersensibilité immédiate, dont certaines utilisent l'histamine et d'autres des antigènes non spécifiques. On peut aussi effectuer le titrage sérologique des IgE. On s'est servi des résultats des épreuves cutanées comme variables dans l'étude des effets de la pollution atmosphérique (van der Lende, 1969). Ces épreuves sont faciles à exécuter et à interpréter selon des protocoles types, et elles ont permis d'étudier les réactions d'hypersensibilité immédiate à divers antigènes environnementaux (Pepys, 1968). Divers mécanismes immunitaires faisant intervenir les cellules B et les cellules T, peuvent utilement être étudiés en présence de réactions pathologiques, sous forme d'une atteinte pulmonaire chronique, aux agents environnementaux.

Une épreuve de stimulation bronchique fournit un autre moyen d'étudier le rôle de l'hypersensibilité immédiate et de la bronchoconstriction. Des protocoles types ont été définis à ce propos et comportent des mesures spirométriques avant et après la stimulation, par exemple par l'histamine (van der Lende et al., 1973).

4.4.6 Exemple : effets du manganèse sur les appareils respiratoire et cardio-vasculaire^a

Sarič et al. (1975, 1977a, 1977b) ont étudié les effets

^a D'après la communication du Dr M. Sarič, Institut de recherche médicale et de médecine du travail, Zagreb (Yougoslavie).

d'aérosols de manganèse à l'intérieur et à proximité d'une fonderie de ferro-manganèse fonctionnant en Yougoslavie depuis 1940 au moins. On avait admis que les ouvriers et la collectivité exposés devaient être plus fréquemment atteints d'affections respiratoires aiguës, spécialement de pneumonie et de bronchite, et que les ouvriers exposés devaient en outre présenter certains signes neurologiques et de l'hypertension. A titre de comparaison, on a choisi des ouvriers et des populations témoins non exposés. On a déterminé la concentration atmosphérique du dioxyde de soufre, des sulfates et du manganèse respirables à l'intérieur de l'usine, en cinq points situés au voisinage, et, à titre de référence, en un point distant de 25 km. La concentration du dioxyde de soufre s'est révélée faible partout, avec une moyenne annuelle de 13-27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et un maximum de 47-122 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ tandis que la concentration des sulfates était de l'ordre de 9,9-3,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Quant au manganèse, il avait une concentration atmosphérique moyenne de 0,3-20,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'usine considérée (400 ouvriers) et de 0,002-0,302 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans les usines témoins (employant environ 800 ouvriers). Dans diverses zones autour de l'usine, on a relevé une concentration moyenne de manganèse atteignant 0,236-0,39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (8 700 personnes), 0,164-0,243 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (17 100 personnes) et de 0,042-0,099 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5 300 personnes) tandis qu'elle s'élevait à 0,024-0,041 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à l'endroit choisi à titre de comparaison.

Une étude rétrospective sur l'absentéisme professionnel dû à la pneumonie et à la bronchite, effectuée à partir des dossiers médicaux du personnel, a révélé une augmentation de l'incidence corrélée avec l'exposition. Pour effectuer l'étude transversale des travailleurs en question, on a utilisé le questionnaire du British Medical Research Council (Medical Research Council, 1966) ainsi qu'un questionnaire sur les symptômes neurologiques et on a effectué des mesures spirométriques et des mesures de tension artérielle. Chez les fumeurs exposés, on a observé des affections respiratoires chroniques plus fréquentes que chez les fumeurs non exposés, tandis qu'il n'y avait aucune différence par rapport aux non-fumeurs exposés.

L'étude spirométrique a fourni des valeurs plus faibles chez les ouvriers exposés depuis plus de 10 ans. Des signes neurologiques étaient présents chez 16,8% des ouvriers exposés et moins de 6% des témoins, mais aucun cas de manganisme clinique n'a été relevé dans les divers groupes. En outre, la tension diastolique était plus élevée chez les ouvriers exposés que chez les témoins. Une étude prospective effectuée sur les habitants de la ville à partir des données disponibles dans le dispensaire local de pneumologie a révélé une augmentation de l'incidence de la bronchite et de la péribronchite

aiguës (mais non de la pneumonie) en rapport avec la zone de résidence. Les enfants de moins de 4 ans étaient particulièrement touchés. Une étude spirométrique a été effectuée sur les écoliers et leurs familles et complétée par les réponses fournies à un questionnaire sur les maladies aiguës (administré par Shy et al., 1970). Dans la ville exposée, on a constaté une tendance à l'abaissement des chiffres spirométriques et une incidence plus élevée des affections respiratoires aiguës.

4.5 Effets sur le système nerveux et les organes sensoriels

4.5.1 Système nerveux central et système nerveux périphérique

Les troubles du système nerveux sont dus à une altération structurale ou fonctionnelle des divers éléments du système nerveux central, des éléments moteurs et sensoriels du système nerveux périphérique ainsi qu'à des lésions fonctionnelles ou organiques du système neuro-végétatif. Les agents environnementaux peuvent agir directement sur le système nerveux ou déterminer des lésions secondaires à des troubles circulatoires ou à des accidents vasculaires.

Certains signes sont observables cliniquement, notamment une désorientation spatiale et des troubles sensoriels. L'atteinte du parasympathique peut se traduire par des troubles fonctionnels au niveau de l'appareil cardiovasculaire (par exemple arythmie cardiaque et spasmes vasculaires). Les spasmes vasculaires se traduisent cliniquement par la décoloration de la peau qui est froide. En pratique, si l'on observe parfois des effets dus à une lésion unique siégeant dans une région précise du système nerveux central, des troubles complexes peuvent se produire et s'accompagner de transformations symptomatiques et comportementales suffisamment prononcées pour apparaître à l'examen clinique ou par des altérations plus subtiles exigeant, pour être dépistées, un examen électrophysiologique et une analyse comportementale très fine.

Friedlander & Hearne (1980) ont fait le bilan des méthodes d'examen neurologique utilisées dans les études épidémiologiques : l'électroencéphalographie (EEG) pour l'étude du styrène et des mélanges solvants, la mesure de la vitesse de conduction nerveuse pour le styrène et les mélanges solvants, la mesure de la vitesse de conduction des nerfs sensitifs pour les mélanges solvants, la mesure de la vitesse de conduction des fibres nerveuses lentes pour le plomb et le trichloréthane, l'électromyographie (EMG) pour le trichloréthane, l'hexanone-2 (méthylbutylcétone), les mélanges

solvants et le plomb, l'électroneuromyographie pour les mélanges solvants, l'emploi de questionnaires spécifiques pour les chlordécones (Képone) (tremblements, nervosité), le méthylmercure (paresthésie), le trichloréthane (céphalées, nervosité) et le manganèse (tremblements et symptômes divers).

Les méthodes neurologiques utilisées pour une étude épidémiologique portant sur des ouvriers exposés au plomb et sur des témoins (Baloh et al., 1979) ont comporté un examen neurologique clinique, des épreuves de la fonction oculomotrice, l'étude de la conduction nerveuse et des mesures de la capacité auditive. L'examen neurologique clinique a été effectué, bien qu'on sache qu'il n'est pas suffisamment sensible, pour mettre en évidence les effets précoces d'une absorption accrue de plomb, en vue d'éliminer l'influence des variables parasites. Le neurologue avait été invité à prêter une attention particulière aux signes précoces de neuropathie périphérique. Le but des épreuves de la fonction oculomotrice était d'effectuer des mesures précises sur les muscles oculaires externes et sur leur système de contrôle cérébral. La batterie de tests utilisée comportait des tests de poursuite saccadée et régulière et l'étude du nystagmus optocinétique. Les études de conduction nerveuse ont permis de mesurer la vitesse de conduction motrice lente et rapide dans le nerf cubital et le nerf péronier, ainsi que le temps de latence sensitive des nerfs cubital et saphène externe. La température ambiante et la température cutanée ont été soigneusement contrôlées au cours de ces examens. Par ailleurs, une batterie de tests a été appliquée dans les conditions acoustiques types en vue de déterminer l'importance du déficit auditif et de différencier la localisation des lésions.

Dans une enquête effectuée chez des ouvriers de l'industrie du cuir et de la chaussure exposés à des solvants, on a observé par comparaison avec une population témoin, une très forte prévalence de polynévrite chez des sujets apparemment normaux d'après examen clinique du tonus musculaire, des réflexes tendineux, de la force musculaire et du caractère normal des sensations (Buiatti et al., 1978). Une électroneuromyographie a été effectuée à l'aide d'électrodes du type aiguille et l'on a mesuré la vitesse de conduction motrice dans le nerf médian et le nerf poplité externe. On a estimé que la vitesse de conduction se situait dans la zone pathologique quand elle était inférieure à la limite de confiance à 95% dans une population témoin normale du même âge. Pour poser le diagnostic de polynévrite, on a considéré la présence d'une activité spontanée, de polyphasie et de potentiels irréguliers ainsi qu'un tracé interférentiel appauvri et une altération de l'ampleur des réponses motrices et des potentiels d'action sensitifs. L'étude de la vitesse maximale de conduction neuromotrice a montré que non seulement la

vitesse maximale de conduction diminuait avec l'âge, mais que l'exposition aux solvants intensifiait l'abaissement physiologique qui se produit à mesure que le sujet vieillit. En analysant cette baisse de la vitesse maximale de conduction en fonction de l'âge chez le groupe des ouvriers considérés comme indemnes de polynévrite, les auteurs ont pu constater une différence entre ce groupe et la population témoin normale. Cependant, ce critère ne permet pas de diagnostiquer la polynévrite à coup sûr quand il est appliqué isolément. Ces méthodes ne sont pas toujours jugées adaptées au travail de terrain. Pour des raisons d'ordre social, les électrodes de surface sont préférables aux électrodes du type aiguille.

On s'est également servi de l'EMG et de l'EEG dans les études épidémiologiques de l'exposition à des organophosphorés (Roberts, 1979; Duffy & Burchfield, 1980).

S'agissant des effets de facteurs physiques, on a pratiqué certaines épreuves neurologiques. Dans une étude épidémiologique portant sur le "doigt blanc", phénomène imputable aux vibrations (Pelmeur et al., 1975), on a utilisé, comme épreuve objective, l'esthésiométrie profonde, la discrimination de deux points et le seuil vibrotactile. Dans une autre étude épidémiologique portant sur les effets des vibrations, Vaskevich (1978) s'est servi d'un électro-esthésiomètre pour mesurer l'affaiblissement de la sensation électrotactile et l'élévation du seuil douloureux ainsi que la durée de réponse réflexe. Il a étudié d'autres méthodes de mesure et la façon dont on pourrait les appliquer à la différenciation des lésions neurologiques fonctionnelles selon leur localisation. Il existe toute une série d'épreuves électrophysiologiques qui permettent d'étudier la conduction nerveuse sensorimotrice ainsi que la puissance motrice et les mouvements physiologiques et parasites des yeux et des membres. Cependant, les électroneurophysiologistes ne sont pas toujours d'accord sur la batterie de tests à appliquer ni sur l'interprétation des résultats.

4.5.2 Oreille : influence du bruit

L'étude de la fréquence et de l'importance du déficit auditif se prête à des études de terrain, moyennant l'emploi d'audiomètres de dépistage ou de diagnostic et de cabines insonorisées transportables. Il existe des normes nationales et internationales couvrant la quasi-totalité des aspects de la surveillance de l'audition. Ces normes vont de spécifications applicables à la conception et au fonctionnement des audiomètres et à la pratique de l'audiométrie, à l'étalonnage et aux essais d'étalonnage, à la conception et aux performances des cabines acoustiques en passant par le dessin des casques et leur essai. Depuis une dizaine d'années, diverses

modifications ont été apportées à ces normes. Par conséquent, avant de se lancer dans une étude audiométrique, il est bon de se référer aux publications de l'organisme national de normalisation ou à celles de l'Organisation internationale de Normalisation (ISO). Sur la base de ces normes, il est possible de mettre au point des méthodes adaptées aux études épidémiologiques d'audiométrie (Health and Safety Executive, 1978). Quand il y a lieu, on peut avoir recours à des épreuves complémentaires en laboratoire pour localiser la lésion de façon précise et évaluer le degré d'incapacité (Baloh et al., 1970).

Comme exemple d'étude de grande ampleur conduite avec des installations mobiles et des techniques d'analyse relativement peu complexes, on peut citer une étude de surveillance du bruit dans les ambiances de travail qui a donné lieu en Autriche à l'exécution de 165 000 épreuves (Raber, 1973). Il existe maintenant des appareils qui permettent d'enregistrer les audiogrammes sur bande ou disque magnétiques et de les stocker en mémoire dans un micro-ordinateur en vue de faciliter la manipulation et l'analyse ultérieure des données.

A côté de l'énergie sonore, les agents neurotoxiques peuvent altérer la perception et le sens de l'équilibre - c'est le cas du plomb et du monoxyde de carbone - de la même façon qu'un barotraumatisme ou un choc électrique. Les agents qui déterminent des lésions inflammatoires chroniques obstructives au niveau du rhinopharynx peuvent perturber la conduction auditive et provoquer des troubles de l'équilibre.

4.5.3 Oeil et vision

Il existe diverses catégories d'affections oculaires d'origine professionnelle et environnementale : a) l'irritation de la cornée et de la conjonctive (aiguë ou chronique) produite par toute une série de gaz, vapeurs et poussières (par exemple le brome, le dioxyde de chlore, le sulfure d'hydrogène) et entraînant une sensation de gêne et une altération visuelle temporaire du fait de la présence d'un halo coloré; b) la dystrophie cornéenne, par exemple en cas d'exposition professionnelle au brai de houille, aboutissant à la déformation de la cornée, à un kératocône et à un astigmatisme progressif; c) la formation de taches sur la cornée, sous l'action des quinones et d'autres composés organiques, qui peuvent être suffisamment intenses pour gêner la vision et entraîner des dyschromatopsies; d) la déformation du cristallin par suite de dépôts métalliques ou l'altération des éléments constitutifs du cristallin aboutissant à la formation d'opacités (par exemple sous l'influence des ultra-violets ou des infrarouges) allant de formes asymptomatiques à la cataracte cécitante; e) des lésions de la rétine, qui peuvent être

asymptomatiques ou, quand la macula est touchée, entraîner une perte de la vision centrale et l'affaiblissement du pouvoir séparateur; f) une névrite optique (par exemple sous l'action de l'alcool ou du tabac) aux effets allant d'un rétrécissement du champ visuel périphérique à une cécité totale; g) l'atrophie du cortex visuel, sous l'effet des alkylmercuriels, avec atteinte visuelle plus ou moins poussée; h) des troubles de l'accommodation sous l'influence de composés organiques; i) la diplopie, provoquée par le monoxyde de carbone, le chlorure de méthyle ou les alkylétains; j) le rétrécissement du champ visuel associé à l'exposition au sulfure de carbone, au monoxyde de carbone ou à l'éthylglycol; et k) le nystagmus provoqué par un éclairage insuffisant.

L'un des premiers effets oculaires qu'on a observés chez les victimes des explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki a été la présence d'opacités au niveau du cristallin. On a relevé un petit nombre de cataractes très avancées mais, le plus souvent, les lésions consistaient en un voile à la partie postérieure du cristallin ou en petites plaques sous-capsulaires sans atteinte de la vision (Finch & Moriyama, 1980).

La fatigue oculaire constitue, chez nombre de sujets atteints, l'aspect le plus manifeste. Même en l'absence de troubles de la réfraction ou quand ces troubles ont été corrigés, une fatigue oculaire peut survenir dans diverses circonstances : éclairage insuffisant, contraste médiocre, reflets, présentation visuelle imparfaite souvent aggravée par des facteurs psychologiques, notamment une mauvaise organisation. Si cette fatigue oculaire ne menace pas la vue, c'est une source de fatigue nerveuse et elle peut se traduire par des céphalées symptomatiques d'intensité variable; on observe parfois également des signes de conjonctivite.

L'étude des lésions organiques de l'oeil exige les services d'un ophtalmologue : les appareils nécessaires et les conditions de l'examen ne se prêtent pas facilement à une étude sur le terrain. Des épreuves simples de vision proche et lointaine sont utilisables et elles permettent de déterminer la capacité de distinguer des objets présentant, par rapport à l'oeil, une distance angulaire particulière. Ces épreuves ont été conçues à l'usage aussi bien de personnes sachant lire que d'illettrés mais il est nécessaire de normaliser les conditions d'épreuve, notamment l'éclairage. Des épreuves relativement simples permettent d'évaluer la vision stéréoscopique et colorée et sont à recommander dans les études de terrain; cependant, leur exécution et leur interprétation peuvent présenter des difficultés. On a mis au point des instruments transportables et portatifs qui permettent d'exécuter une batterie d'épreuves de la fonction visuelle dans des conditions normalisées, à des fins de

dépistage. L'étude des champs visuels prend beaucoup de temps et l'application actuelle de la méthode est limitée à la clinique.

Quand on essaie de mesurer l'effet de l'environnement sur une maladie fonctionnelle ou organique au sein d'une population donnée, il faut en connaître l'incidence ou la prévalence dans une population témoin sauf si la surmorbidité est particulièrement accusée ou si les lésions présentent un caractère particulier. Par exemple, il est impossible, avec les quelques données dont on dispose au sujet de l'exposition humaine aux radiations du spectre électromagnétique, d'indiquer une relation/réponse concernant les opacités du genre cataracte au niveau du cristallin et d'établir si les affections oculaires sont plus fréquentes dans les populations exposées. Cependant, une étude a permis d'établir la contribution de cette exposition aux affections oculaires courantes : il s'agit de l'étude de HANES qui a porté sur environ 10 000 personnes et s'est appuyée sur un questionnaire symptomatologique et sur un examen ophtalmologique normalisé (US National Health and Nutrition Examination Survey, 1972; US Department of Health, Education and Welfare, 1973). Pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'énergie radiante (lumière solaire) est un facteur important dans l'étiologie des cataractes, Hiller et al. (1977) se sont servi des résultats de l'étude de HANES ainsi que d'un ensemble de registres de la cécité concernant les Etats-Unis d'Amérique et ils ont établi une relation entre le nombre annuel moyen d'heures d'ensoleillement dans chaque zone géographique et la prévalence en prenant comme témoins des patients atteints d'une autre affection que la cataracte. Une technique qui permet d'étudier les sujets exposés et les témoins en faisant appel à deux ophtalmologues afin de réduire au minimum l'effet de l'équation personnelle est indiquée par Elofsson et al. (1980) ainsi que la marche à suivre pour l'examen ophtalmologique.

4.6 Effets comportementaux

4.6.1 Effets de l'exposition environnementale

Les effets des agents environnementaux sur la santé mentale se rangent en deux grandes catégories. La première englobe les effets attribuables à une lésion organique ou fonctionnelle du système nerveux central (SNC), cas des intoxications par le sulfure ou le monoxyde de carbone. La deuxième catégorie recouvre les effets qui se manifestent sous forme d'une réponse comportementale (ou psycho-sociale) générale de l'individu à une atteinte physiologique provoquée par un facteur nocif : c'est ainsi qu'on observe un syndrome

d'irritabilité, de dépression et de désintérêt chez le porteur d'une maladie pulmonaire chronique contractée à la suite d'une exposition prolongée à des poussières dans l'industrie.

Il existe un précédent classique en matière d'épidémiologie, à savoir l'étude de l'étiologie de la pellagre (Goldberger, 1914) dans laquelle un relevé épidémiologique des cas de psychose associés à la pellagre et la distribution des régimes alimentaires dans la population ont permis de mettre en évidence les causes environnementales d'une maladie que l'on croyait jusqu'alors d'origine endogène.

Pour obtenir les meilleurs résultats possibles quand on applique des méthodes épidémiologiques, il faut être familiarisé avec les manifestations cliniques des réponses du SNC à des agressions exogènes et avec les diverses façons dont le sujet s'accommode de l'atteinte subie. Ces réponses, qui constituent la première des catégories évoquées plus haut, ont reçu le nom de "types de réactions exogènes" (Bonhoeffer, 1909) ou de "syndromes psycho-organiques" (Bleuler, 1951) et peuvent être présentées sous la forme du tableau 4.1.

Tableau 4.1 Manifestations cliniques des lésions organiques du système nerveux central (SNC)

<u>Réactions du SNC</u>	<u>Manifestations principales</u>	
	<u>Généralisées</u>	<u>Focales</u>
Aigu	Etat de confusion (1)	Crise d'épilepsie Autres manifestations neurologiques
Chronique	Psychose de type Korsakoff (2) Démence (4)	Syndrome du lobe frontal (3) Syndrome du lobe temporal (5) Syndrome du lobe pariétal (6)

- 1) Désorientation, excitation ou stupeur, langage incohérent, hallucinations, anxiété ou euphorie aiguës.
- 2) Troubles de la mémoire, affabulations.
- 3) Troubles de la personnalité, comportement désordonné.
- 4) Affaiblissement de la capacité d'apprentissage, dégradation intellectuelle, apathie, isolement de la société.
- 5) Troubles du langage, apraxie, instabilité émotionnelle.
- 6) Difficulté de la lecture et du calcul arithmétique et perturbation du schéma corporel.

La classification retenue dans ce tableau n'est pas exhaustive étant donné l'extrême diversité des manifestations cliniques des lésions organiques causées au système nerveux central, mais les affections énumérées constituent des exemples caractéristiques. Les distinctions entre atteintes aiguës/chroniques et généralisées/focales ne sont jamais nettement tranchées et il existe de nombreux phénomènes qui font la transition entre ces formes extrêmes.

La deuxième catégorie, mentionnée plus haut, d'effets exercés sur la santé mentale regroupe toute une série de réponses comportementales à prédominance névrotique ou émotionnelle, souvent accompagnées de troubles physiologiques caractéristiques (réactions psychosomatiques). Ces réactions peuvent se manifester soit sous l'influence de stimuli environnementaux désagréables ou agressifs (cas du bruit, par exemple) soit sous forme d'un comportement qui est l'expression (symbolique) de l'atteinte physique. Dans les deux cas, les réactions sont modulées par le vécu antérieur, les attitudes et l'aptitude à faire face selon la personnalité, ainsi que par l'environnement social.

Jusqu'à une époque récente, ce qu'on savait des effets sur la santé mentale des agents environnementaux provenait principalement d'études cliniques effectuées après une exposition brève ou prolongée à des agents tels que le plomb, le mercure et les organomercuriels, le manganèse, le thallium, le bromure de méthyle, le plomb tétraéthyle et le monoxyde de carbone. La synthèse de ces connaissances a été faite par Lishman (1978). Bien souvent, les études de toxicologie comportementale ont été axées sur les effets de métaux lourds ou de produits chimiques courants dans l'industrie comme les fractions de distillation du pétrole, les carburateurs (Klave et al., 1978), les solvants organiques (Hänninen et al., 1976; Lindström, 1973) et le sulfure de carbone (Hänninen, 1971). Une mise au point récente a été publiée par Horvath (1976). La pollution environnementale de nature physique a également donné lieu à certains travaux : c'est ainsi qu'on a étudié les effets sur la santé mentale du bruit des aéronefs à proximité des aéroports (Gattoni & Tarnopolsky, 1973; Jenkins et al., 1979; Shepherd, 1974).

4.6.2 Indicateurs et mesures des effets

L'approche épidémiologique exige des indicateurs convenables et des mesures plus ou moins normalisées, encore que des méthodes moins élaborées, fondées sur l'étude des dossiers cliniques et des registres d'hospitalisation, aient également été utilisées (Edmonds et al., 1979). Les indicateurs des effets exercés sur le comportement par les

agents environnementaux nocifs relèvent de deux grandes catégories, comme l'indique le tableau 4.2.

Tableau 4.2 Indicateurs des effets sur le comportement des agents environnementaux nocifs

Indicateurs	Exemples de méthodes de mesure
1. Mesure des fonctions psychologique et psycho-physiologique	Tests psychologiques et psychophysiologiques (par exemple tests de performance, tests verbaux et tests d'apprentissage; variations de la conductance cutanée sous l'effet de stimuli types)
2. Mesure de l'état mental et du comportement	Questionnaires de dépistage psychologiques et psychiatriques; interrogatoires psychiatriques normalisés.

Remarque : Il faut commencer par élucider les effets neurologiques, en appliquant les méthodes décrites précédemment (section 4.5).

Les tests psychologiques se sont révélés efficaces pour le dépistage et l'évaluation des lésions cérébrales organiques et des techniques relativement simples, par exemple les matrices progressives de Raven et les tests de vocabulaire et de mémoire, peuvent être à la fois fiables et commodes dans les études de terrain portant sur un grand nombre d'individus. On trouvera dans la mise au point de Lishman (1978) un guide concis sur les tests psychométriques les plus utilisés.

Les instruments employés pour l'évaluation normalisée de l'état mental et du comportement se rangent dans deux groupes :

a) Instruments de dépistage

Dans la plupart des cas, il s'agit de questionnaires relativement courts qui peuvent être remplis par l'intéressé lui-même ou employés par un assistant de recherche, lors d'un interrogatoire direct; c'est le cas du General Health Questionnaire (GHQ) mis au point par Goldberg (1972) qui existe maintenant en plusieurs langues. Sous une forme modifiée, il a été utilisé dans plusieurs études psychiatriques transculturelles coordonnées par l'OMS. Il est facile de coter les réponses données par oui ou par non à un certain nombre de questions, et l'on indique également la ligne de démarcation qui permet de trier les enquêtés en deux groupes, selon qu'ils risquent ou non de présenter un trouble psychologique. Il s'agit donc d'un outil extrêmement utile dans une premier stade, qui permet de repérer les sujets à soumettre à une analyse plus approfondie.

b) Instruments d'évaluation de l'état mental et du fonctionnement psychosocial

Parmi ces instruments, il faut citer l'Examen de l'état actuel (EEA) qui a été le principal outil d'évaluation employé dans d'importantes études transculturelles des psychoses fonctionnelles (OMS, 1974; OMS, 1979) et qui existe dans 19 langues différentes. L'EEA est un guide destiné aux interrogatoires structurés, fondés sur des concepts cliniques et qui a été mis au point en vue de son utilisation par des psychiatres ayant reçu une brève formation spécialisée avant d'employer cet instrument dans des projets de recherche. Il permet d'obtenir et de consigner des données sur la présence ou l'absence de 140 symptômes cliniques dont les définitions opérationnelles sont fournies dans un glossaire (Wing et al., 1974). Ces données peuvent être traitées sur ordinateur selon un programme d'étude du diagnostic (CATEGO) qui permet d'obtenir une classification diagnostique type des cas. L'EEA existe aussi sous une version abrégée dont l'utilisation, entre les mains d'un enquêteur non psychiatre mais ayant reçu une formation particulière, prend de 10 à 45 min (selon le nombre de symptômes présents). Si l'EEA couvre systématiquement tous les grands domaines de la psychopathologie, il n'a pas été expressément conçu pour l'étude des syndromes cérébro-organiques. Il convient de combiner l'interrogatoire EEA avec l'application de quelques épreuves simples caractéristiques de lésions cérébrales organiques si l'on soupçonne la présence de cette pathologie au sein de la population étudiée.

Parmi les autres instruments disponibles pour la recherche épidémiologique, il faut citer le Disability Assessment Schedule (DAS) mis au point par l'Organisation mondiale de la Santé pour l'enregistrement uniforme des données sur les troubles du comportement social et des mécanismes d'adaptation. Il s'agit d'un questionnaire pour interrogatoire semi-structuré utilisable pour compléter l'EEA et dont l'administration peut être confiée à une assistante sociale ou à un assistant de recherche.

4.6.3 Interprétation des données

Il convient de suivre des procédures qui permettent d'obtenir durablement une fiabilité élevée, pour un même observateur ou d'un observateur à l'autre, dans l'évaluation des paramètres psychologiques et comportementaux (section 4.1.2).

Souvent, les effets interactifs sont la règle en matière de recherche comportementale, et il faut en tenir compte, tant dans la conception de l'étude que dans l'analyse des données

(Cooper & Morgan, 1973). Les effets des agents environnementaux sur la santé mentale sont influencés non seulement par la durée et l'intensité de l'exposition mais aussi par divers facteurs tels que l'âge, le sexe, la personnalité antérieure, le niveau d'études et le vécu social ainsi que par la sensibilité, plus ou moins importante selon les sujets. Le choix d'une population témoin pose donc un problème plus complexe quand on étudie les effets comportementaux. Pourtant, il ne faut pas, sous prétexte qu'on a conscience de la multiplicité des facteurs qui interagissent, aboutir à une prolifération inutile des items dans les instruments de recherche qui rendrait impossible une analyse valable des données recueillies.

4.7 Effets hématopoïétiques

Le système hématologique subit l'influence de nombreux agents environnementaux, tant chimiques que physiques. Ces agents peuvent en gros être répartis en deux catégories selon la façon, plus ou moins directe, dont ils exercent une action toxicologique sur le système hématologique.

4.7.1 Agents environnementaux exerçant des effets toxiques directs sur le système hématologique

Parmi ces agents figurent le benzène et les rayonnements ionisants, qui ont une action, au niveau des organes hématopoïétiques, sur les précurseurs des différentes lignées cellulaires. Dans une évaluation rétrospective récente des antécédents professionnels de patients présentant une leucémie non lymphoblastique aiguë, effectuée parallèlement à des observations cytogénétiques, on a estimé que 50% peut-être de ces leucémies avaient pour cause un agent environnemental (Mitelman et al., 1978); cependant, cette affirmation demande à être confirmée. Divers agents environnementaux ont un effet nocif direct sur les érythrocytes circulants. Ainsi, l'inhalation d'arsine (AsH_3) à une concentration relativement faible détermine une hémolyse aiguë, fréquemment fatale.

Une méthémoglobinémie peut être la conséquence de l'exposition à certains hydrocarbures aromatiques ou à leurs dérivés comme les colorants du groupe de l'aniline et les sulfamides. La toxicité de certains agents environnementaux peut également se traduire par l'altération de la capacité de l'hémoglobine à fixer ou libérer l'oxygène. Les oxydants peuvent déterminer des anémies hémolytiques avec présence de corps de Heinz. Il existe un certain nombre d'anomalies héréditaires de la fonction érythrocytaire qui accroissent la sensibilité individuelle aux agents environnementaux, d'où l'apparition d'une méthémoglobinémie ou d'anémies hémolytiques avec corps de

Heinz. Figurent parmi cette catégorie les hémoglobinopathies instables, par exemple une carence en méthémoglobine-réductase et un déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase (G-6-PD). Ce dernier déficit est relativement fréquent sous sa forme bénigne et correspond peut-être à une défense générale contre le paludisme. Cependant, il existe des variétés plus graves de ce déficit en G-6-PD dans lesquelles l'exacerbation provoquée par les agents environnementaux risque d'avoir des conséquences graves.

De nombreux agents environnementaux ont également une influence sur les immunoglobulines circulantes qui jouent un rôle important dans la sensibilisation, les réactions allergiques et la résistance générale de l'hôte.

4.7.2 Agents environnementaux exerçant des effets toxiques indirects sur le système hématologique

Le système hématopoïétique peut subir une atteinte indirecte du fait de pratiquement n'importe quel état morbide chronique. Par exemple, les phénomènes environnementaux provoquant une maladie pulmonaire chronique peuvent entraîner une polycytémie secondaire, tandis que ceux qui déterminent une néphropathie chronique entraînent généralement une anémie. L'élévation du nombre de polynucléaires constitue la réponse habituelle à une lésion organique de n'importe quel appareil ou système. De plus, certains agents ont des effets directs sur le système hématologique alors que leurs effets toxiques principaux s'exercent au niveau d'autres organes. On peut donner l'exemple du plomb : l'anémie et des altérations relativement spécifiques du métabolisme héminique présentent un intérêt diagnostique et permettent d'éclairer en partie le mécanisme de l'effet produit. Cependant, les signes les plus importants de dysfonctionnement se produisent au niveau du système nerveux central ou périphérique et varient selon l'âge au moment de l'exposition et selon la nature et l'intensité de l'exposition à des composés du plomb.

4.7.3 Mesures et interprétation

Les globules sanguins constituent l'un des tissus humains les plus accessibles de sorte qu'on est relativement bien renseigné sur ces cellules, tant du point de vue des mécanismes biomoléculaires fondamentaux que des altérations qui se produisent du fait des processus pathologiques. Les résultats des analyses de sang sont intéressants aussi bien pour les troubles du système hématologique que pour des maladies dont les principaux effets s'exercent au niveau de nombreux autres organes, les altérations globulaires constituant seulement une manifestation secondaire. L'accessibilité du tissu sanguin,

sans risque appréciable pour le sujet considéré, permet d'inclure dans les études de populations un examen relativement simple des globules sanguins matures. Grâce aux progrès récents de la technologie médicale, on peut effectuer en routine des études hématologiques à la fois reproductibles, rapides et peu coûteuses. C'est ainsi que de nombreuses techniques qu'on n'utilisait autrefois que dans des laboratoires extrêmement spécialisés sont maintenant disponibles pour les études épidémiologiques.

Dans le cas de l'étude des érythrocytes circulants, au niveau d'une population, et lorsqu'on ne dispose pas d'un équipement automatisé complexe, un micro-hématocrite effectué sur environ 0,1 ml de sang par centrifugation en tube capillaire est probablement préférable aux dosages spectrophotométriques de l'hémoglobine et en tout cas préférable à la numération manuelle des globules rouges. Des progrès ont été récemment accomplis en matière de numération automatisée grâce aux appareils qui permettent d'établir la formule blanche. Il serait prématuré de chercher à évaluer l'efficacité relative de cette méthode, mais la connaissance des proportions précises des divers types de leucocytes, parallèlement au nombre total de globules blancs, peut être intéressante pour l'étude, dans une population, de certains polluants environnementaux. C'est ainsi qu'on sait que la lymphopénie est une conséquence de l'exposition au benzène et l'on a des raisons de penser que le nombre de lymphocytes peut être modifié dans différentes circonstances, par exemple en cas de carence en zinc ou sous l'effet toxique des polybromobiphényles.

Des appareils modernes ont par ailleurs été mis au point en vue de l'évaluation rapide d'autres paramètres hématologiques spécifiques, d'application plus restreinte. Deux très bons exemples récents sont fournis par les instruments utilisables pour étudier l'absorption du plomb et l'hyperbilirubinémie néonatale. Il suffit de déposer une seule goutte de sang sur du papier filtre qui est ensuite automatiquement positionné dans un fluorimètre compact, fixe et de faible poids, pour obtenir immédiatement l'affichage numérique des taux de protoporphyrine liée au zinc, libre ou érythrocytaire. Ces trois taux augmentent après absorption du plomb et devraient donc constituer un excellent instrument pour l'étude, au niveau d'une population, des effets du plomb minéral (Eisinger et al., 1978). L'interprétation des résultats exige la connaissance parfaite de la chimio-biocinétique du plomb. Par ailleurs, un instrument dont le principe repose sur la fluorescence spécifique de la bilirubine permet de mesurer des quantités infimes de bilirubine libre dans le sang du nouveau-né. Un dosage largement adopté, relativement simple et reproductible devrait permettre d'exécuter le type d'études comparatives susceptibles de conduire à

l'identification des facteurs environnementaux en cause dans l'hyperbilirubinémie néonatale.

4.7.4 Exemple : effets de faibles concentrations de plomb sur la santé des travailleurs^a

Diverses études ont été consacrées en URSS à des ouvriers des deux sexes faiblement exposés au plomb du fait de leur métier, celui de soudeur, ainsi qu'à des femmes non exposées servant de témoins. En général, les soudeurs (64%) étaient exposés à une concentration de plomb inférieure à 0,01 mg/m³ (qui constitue en URSS le niveau maximal admissible); dans 95% des échantillons, on a trouvé une teneur inférieure à 0,02 mg/m³. Sur la peau, les chiffres allaient de 0,043 mg/100 cm² (avant le poste de travail) à 0,057 mg/100 cm² (en fin de poste) tandis que, sur les vêtements, la dose surfacique moyenne était de 0,22 mg/100 cm². On a estimé que l'apport par ingestion et absorption au niveau d'une surface externe était moins élevé que l'apport par inhalation et que ces trois modes d'apport de plomb sur les lieux de travail avaient moins d'importance que l'apport alimentaire de plomb (0,3 mg/jour).

Pour déterminer les effets possibles de l'exposition au plomb, on a mesuré divers paramètres hématologiques et biochimiques. Les résultats ont fait apparaître des troubles du métabolisme de la porphyrine et des altérations de l'activité enzymatique, des fractions protéiques du sérum sanguin, de la fonction hépatique et de l'hématopoïèse. Il apparaît donc que l'exposition à des concentrations relativement faibles, c'est-à-dire inférieures au niveau fixé pour le plomb dans la norme en vigueur, aboutit à des transformations hématomorphologiques et biochimiques complexes que l'on doit considérer comme les signes avant-coureurs des effets exercés par le plomb.

Avec l'interruption de l'exposition au plomb, les paramètres biochimiques et hématologiques sont redevenus normaux chez les ouvrières étudiées et l'on a observé des valeurs également normales pour le métabolisme de la porphyrine et les autres paramètres étudiés.

4.8 Effets sur l'appareil musculo-squelettique et sur la croissance

4.8.1 Effets de l'exposition environnementale

Les troubles musculo-squelettiques n'ont que rarement une

^a D'après une communication du Professeur A.V. Roščin, Ordre de Lénine, Institut central des Hautes-Etudes médicales, Moscou, URSS.

issue fatale de sorte que la quasi-totalité des études portent sur la morbidité, évaluée d'après les anomalies ou perturbations structurales et fonctionnelles. A part certains troubles professionnels, l'organe-cible le plus important est l'os. Le développement physique peut être contrarié par l'exposition à certains agents chimiques.

Certains des effets environnementaux rapportés au niveau de l'appareil musculo-squelettique sont résumés ci-dessous (dans la plupart des cas, l'association est en rapport avec une exposition accidentelle ou une exposition professionnelle particulièrement intense, sans commune mesure avec l'exposition résultant normalement de l'environnement général) : rayonnements ionisants, plus précisément isotopes ostéotropes, pouvant aboutir à une nécrose ou à un sarcome osseux (cas du strontium); rayons ultraviolets, pouvant précipiter un lupus disséminé par activation des enzymes lysosomales; choc électrique, avec risque de dégénérescence traumatique des disques cervicaux; ultrasons, pouvant entraîner une nécrose osseuse; pression barométrique excessive, pouvant, à la suite d'une embolie gazeuse, aboutir à une nécrose aseptique (tête de l'humérus et du fémur) dans la maladie des caissons et les affections apparentées; sensibilité thermique, associée au syndrome de Raynaud et à l'aggravation de syndromes rhumatismaux; vibrations, pouvant déterminer un syndrome de Raynaud, une décalcification des carpes, parfois des lésions des tissus mous (bursite, atrophie musculaire, maladie de Dupuytren) ou une arthrose (spécialement au niveau du coude); exposition aux fluorures, déterminant un fluorose squelettique; exposition au fer, entraînant une sidérose évoluant vers une ostéoporose spinale, des lésions destructives et une arthropathie (spécialement au niveau des mains) comme on l'a observé chez les Bantous; exposition au plomb, déterminant une goutte associée à une intoxication saturnine; exposition à l'arsenic, entraînant une ostéoarthropathie; exposition au cadmium, déterminant une ostéomalacie secondaire à des lésions rénales; exposition au chlorure de vinyle, entraînant une ostéolyse; exposition à l'amiante, donnant naissance à une ostéoarthropathie hypertrophique accompagnée de pneumopathie; exposition au phosphore, donnant naissance à une nécrose osseuse (ostéite nécrosante des maxillaires); exposition aux polychlorobiphényles (PCB), limitant la croissance chez de jeunes garçons ayant consommé de l'huile de riz contaminée par les PCB (Yoshimura, 1971) et une taille inférieure à la normale chez les enfants nés de mères atteintes de cette maladie (Yamaguchi et al., 1971).

4.8.2 Identification des effets

Bien souvent, le diagnostic des troubles musculo-

squelettiques est vague : il n'existe pas de signe ou d'épreuve qui soit pathognomonique de sorte qu'il s'agit parfois de catégories hétérogènes, des effets similaires ayant des causes différentes. Les méthodes de dépistage ne sont pas très au point. Il convient d'être vigilant devant la multiplicité des syndromes qu'on peut être appelé à rencontrer, mais une recherche systématique serait fort lourde. Quand on adopte une méthode de dépistage, on peut se limiter à la recherche de trois caractéristiques, dont chacune pose malheureusement des problèmes qui lui sont propres. La première, la présence d'algies et d'asthénie, peut être mise en évidence au moyen de questionnaires, mais avec toutes les difficultés qui sont inséparables des phénomènes comportementaux en rapport avec une expérience subjective. Pour faire ressortir la deuxième, les altérations fonctionnelles, on peut procéder à des examens physiques et à des épreuves fonctionnelles qui portent souvent sur d'autres systèmes ou appareils car les troubles musculo-squelettiques peuvent être secondaires à d'autres lésions (voir plus haut).

La troisième caractéristique consiste en altérations structurales, particulièrement au niveau de l'os, et elle pose des problèmes d'éthique - quand un examen radiographique est indispensable - et exige des moyens techniques complexes (à savoir des appareils à rayons X, des installations de développement et tirage des clichés, etc.) et plus coûteux. Par exemple, le dépôt de plomb au niveau des épiphyses peut être mis en évidence chez les enfants par la radiographie qui révèle des lignes opaques. L'utilisation épidémiologique de la radiographie dans l'étude de la pathologie osseuse quand l'élément prédominant est la présence de petites zones de raréfaction ou de réactions à la nécrose, mérite la même attention scrupuleuse que dans le cas de la radiographie du thorax, qu'il s'agisse de la fixation de normes d'interprétation, de la formation de personnel de contrôle de qualité ou de l'amélioration des techniques de traitement des clichés. Des déformités telles qu'une lordose ou une cyphose ou une limitation de la mobilité articulaire, peuvent être mesurées objectivement selon un protocole type (Russe & Gerhardt, 1975).

Des mesures indirectes, telles que la fréquence des nouveaux cas d'incapacité ou les statistiques d'absentéisme, ne sont pas suffisamment spécifiques car elles sont associées à des facteurs multiples, de même que les taux de prévalence dans une population (Bennett & Burch, 1968a,b). Bennett & Wood (1968) ont étudié des méthodes épidémiologiques normalisées, des techniques diagnostiques et les examens sérologiques applicables aux maladies rhumatismales.

4.8.3 Exposition intrinsèque

Du fait de facteurs biologiques et génétiques, les individus offrent une sensibilité inégale aux facteurs extérieurs. La morbidité présente manifestement des différences en fonction de l'âge, du sexe mais, le plus souvent, on n'en tient pas compte. Certains groupes HLA et certaines hémoglobinopathies du génotype SS ou SC ont été associées, ces dernières années, à des troubles musculo-squelettiques. D'autres affections telles que, par exemple, une spondylo-listhésis, peuvent prédisposer à l'apparition d'altérations musculo-squelettiques graves, par exemple une lombalgie incapacitante (Wood, 1972).

4.8.4 Influences extérieures

Les observations peuvent être faussées par l'influence d'aspects très généraux et non spécifiques de l'environnement de l'individu, notamment en cas de perturbation particulièrement importante de ces facteurs. C'est tout à fait manifeste s'agissant des variations géographiques : on s'interroge sur l'importance relative de l'appartenance ethnique (culturelle ou génétique), du mode de vie et d'agents spécifiques présents dans des compartiments particuliers de l'environnement, par exemple de minéraux contenus dans l'eau d'approvisionnement. Le caractère ubiquitaire de nombreuses affections rhumatismales pose également des problèmes. D'où l'idée que la fréquence d'entités morbides bien définies peut être augmentée dans certains types d'environnement. Comme dans d'autres situations, l'existence de variations progressives, sans véritable solution de continuité, rend l'analyse moins précise et l'établissement d'une relation causale plus difficile.

4.8.5 Stades de développement

Dans le cas des études sur le développement, on peut ranger les sujets en plusieurs catégories sur la base de relations poids/taille. Dans certaines populations, il est plus commode de ne pas exiger des sujets qu'ils retirent leurs chaussures auquel cas une correction s'impose. De même, il faut faire adopter une posture uniforme pendant la mesure. Une autre méthode, pour la mesure de l'épaisseur du pli cutané, consiste à se servir de compas d'épaisseur normalisée, avec ressort taré, et à effectuer la mesure en des points bien déterminés (Billewicz et al., 1962).

Des indices du développement sexuel et des normes relatives à l'âge biologique ont été établis pour les applications

cliniques : une adaptation est possible à des fins épidémiologiques. Des études sur l'influence de l'environnement sur le développement physique de l'enfant ont été effectuées en URSS (Melekhina & Bustueva, 1979) et en Pologne (Pilawska, 1979). Lorsqu'on étudie les effets des polluants sur la croissance et la nutrition, il faut veiller à tenir compte des facteurs ethniques et culturels (Chandra, 1981).

4.8.6 Exemple : la fluorose endémique^a

Depuis quelques années, on note dans plusieurs régions de l'Inde (par exemple au Pendjab, en Andhra Pradesh et au Karnataka) des signes et symptômes de fluorose endémique chez la population résidente. Plusieurs études épidémiologiques ont été effectuées dans des groupes de villages où la population était touchée. On a observé chez les sujets atteints de fluorose squelettique un mouchetage très fréquent (50-70%) de l'émail dentaire. Les sujets en question présentaient des arthralgies, une fonte musculaire et des difformités osseuses sévères, notamment une sclérose, une cyphose et des calcifications visibles à la radiographie. L'examen a révélé une compression nerveuse, avec des signes de radiculomyélopathie. Les études épidémiologiques ont fait apparaître des taux plus élevés chez les hommes que chez les femmes dans des régions au sol sableux où les puits constituent la source d'eau pendant l'été. Des échantillons de sang et d'urine ont révélé des concentrations élevées de fluorures (6 mg/litre et jusqu'à 20 mg/litre respectivement, alors que les taux normaux^b se réduisent à des traces dans le sang et à moins de 1 mg/litre dans les urines). Dans certains échantillons osseux, la concentration atteignait 7 g/litre (les chiffres normaux^b se situant à moins de 300 mg/litre). Dans des échantillons d'eau prélevés dans la collectivité, on a relevé des teneurs pouvant atteindre 14 mg/litre (Siddiqui, 1955; Singh et al., 1961; Singh & Jolly, 1962).

^a D'après une communication du Professeur S.R. Kamat, K.E.M. Hospital, Bombay, Inde.

^b Chiffres fournis par le National Institute of Occupational Health, Ahmedabad, Inde.

4.9 Effets sur la peau

4.9.1 Maladies de la peau d'origine environnementale

A l'exception du cancer cutané, les maladies de peau engagent rarement le pronostic vital mais elles peuvent être extrêmement gênantes, soit par l'importance des effets chez l'individu, soit par le nombre de sujets touchés. Les effets observés peuvent être la conséquence directe de l'action locale de l'action en cause ou être secondaires à une affection générale. Des facteurs propres à l'hôte peuvent avoir un rôle causal, par exemple s'il s'agit d'une idiosyncrasie, d'une hyperréactivité ou d'une hypersensibilité.

Les effets indésirables observés après exposition à des agents physiques ou chimiques sont les suivants : pigmentation anormale ou dépigmentation; sénescence prématurée avec altération du tissu conjonctif subépithélial; inflammation, nécrose et atrophie; dermatite eczémateuse, sensibilisation photo-actinique; cancer cutané (épithélioma basocellulaire, épithélioma et mélanome malin), altération cutanée précancéreuse et affection similaire de la muqueuse buccale; acnée; dessiccation; macération; chute ou dystrophie des cheveux et altération de la pilosité corporelle; atteinte des ongles.

Des infections peuvent compliquer le tableau en aggravant une lésion cutanée locale ou en déterminant à distance des effets indésirables à médiation immunologique.

Les agents à l'origine de ces troubles peuvent faire partie de l'environnement général, de l'environnement professionnel ou se rencontrer dans les aliments, les médicaments, les cosmétiques et d'autres produits de consommation. Dans l'environnement général, le rayonnement ultraviolet est responsable de cancers de la peau chez les sujets à faible pigmentation habitant des pays ensoleillés (section 4.3.2.3). Les rayonnements appartenant aux autres domaines du spectre électromagnétique et qu'on rencontre dans l'environnement général, n'ont pas de rôle appréciable dans l'étiologie des troubles cutanés, sauf idiosyncrasie ou sensibilisation sous l'effet de produits chimiques. Une faible humidité relative et le froid, là encore en association avec une hypersensibilité individuelle, sont responsables, sur les territoires cutanés exposés, de lésions érythémateuses sèches et desquamantes. De son côté, le froid peut déterminer des lésions au niveau des doigts et des orteils (engelures) et des autres parties exposées.

Les additifs alimentaires, les médicaments et les cosmétiques sont parfois responsables d'éruptions cutanées résultant d'une sensibilisation locale relativement simple ou

encore d'une photo ou d'une actino-sensibilisation. Les additifs qui contribuent à prolonger la durée de conservation ou d'autres caractéristiques des denrées alimentaires peuvent être à l'origine d'épidémies de dermatite. Les colorants comme la tartrazine qu'on emploie dans diverses formes galéniques et denrées alimentaires, peuvent induire une sensibilisation. Certains produits utilisés à des fins cosmétiques peuvent avoir des propriétés allergènes; tel est le cas de la poudre d'iris, de la bergamote, de l'alcool de bois, de l'acide parahydroxybenzoïque et de l'éosine.

En milieu professionnel se produit parfois une exposition à toute une série d'agents irritants, sensibilisants ou cancérigènes. C'est ainsi que les dérivés du goudron de houille peuvent avoir ces trois effets avec, en plus, une photosensibilisation. Parmi les produits les plus intéressants qu'on ait récemment observés, il faut citer le chlorure de vinyle qui, outre ses autres effets généraux, est associé à des lésions cutanées du type sclérodémie, accompagnées d'altérations micro-vasculaires (Maricq et al., 1976). Une exposition excessive aux rayonnements ionisants s'accompagne d'effets inflammatoires aigus qui peuvent être suivis d'altérations atrophiques et de tumeurs cutanées. Les rayons ultraviolets à fortes doses - il s'en produit accessoirement dans des opérations comme le soudage et ils jouent un rôle essentiel dans un processus tel que la polymérisation des résines - peuvent être phototoxiques ou photoallergènes (OMS, 1980b). Le formaldéhyde provoque, lui aussi, une sensibilisation cutanée en cas d'exposition industrielle ou domestique (Gupta et al., 1982).

Il existe plusieurs affections prédisposantes qui déterminent une hypersensibilité aux agents environnementaux. Il s'agit de la diathèse qui prédispose à la sensibilisation et de plusieurs affections héréditaires. Le xeroderma pigmentosum, affection autosomale récessive caractérisée par l'absence des enzymes intervenant dans la réparation de l'ADN, détermine chez les patients une sensibilité excessive aux ultraviolets et aboutit à une fréquence très élevée des cancers de la peau. L'association d'éruption cutanée à une maladie générale représente une forme héréditaire de photosensibilité chez les Indiens d'Amérique du Nord et d'Amérique du Sud. Apparemment, il s'agit d'un état dominant autosomal provoquant de légères éruptions polymorphes qui sont secondairement infectées par des micro-organismes néphritogènes et deviennent dangereuses pour le patient.

Les erreurs du métabolisme des porphyrines où des crises peuvent être provoquées par des médicaments ou les rayons ultraviolets, ont également de l'importance dans certaines populations ou chez certains sujets. La malnutrition,

couramment accompagnée de carences multiples, est associée à une dystrophie cutanée et muqueuse.

4.9.2 Méthodes épidémiologiques d'étude

Les examens dermatologiques sont essentiellement cliniques mais ils peuvent faire l'objet d'une approche normalisée, selon un protocole bien codifié destiné à faciliter l'analyse ultérieure. C'est ainsi qu'un nombre important de personnes exposées par inadvertance à des polybromobiphényles (PBB) ont fait l'objet de toute une série d'examen : examen approfondi des phanères et recherche de lésions cutanées générales, de la présence d'acné et de lésions de la cavité buccale (Selikoff & Anderson, 1979). Diverses études consacrées au cancer cutané ont été étudiées à la section 4.3.2.

La cuti-réaction est utilisée surtout en clinique; pour des raisons pratiques, son application est en principe limitée dans les études sur le terrain. Dans les études au niveau d'une population, il est fréquent qu'on découvre pour certaines maladies une prévalence supérieure à celle qui ressort des déclarations spontanées des patients. Par suite, si l'étude des dossiers des généralistes et des services de consultation externe des hôpitaux ont leur intérêt pour l'étude des cancers de la peau, l'évaluation complète de la pathologie associée aux autres lésions cutanées exige l'étude systématique de la population exposée et d'une population témoin soigneusement appariée.

4.10 Effets sur la reproduction

4.10.1 Effets sur les gonades

Toute une série de facteurs environnementaux ont une action directe, sur les gonades, ou une action indirecte, par perturbation des mécanismes régulateurs complexes des fonctions sexuelles et reproductives. Les agents physiques les plus souvent mentionnés à propos des troubles génétiques sont les rayonnements ionisants, les ondes électromagnétiques non ionisantes, les vibrations et les températures élevées. Quant aux agents chimiques qui risquent le plus de déterminer des troubles génitaux, il s'agit des métaux lourds et des solvants organiques.

a) Femmes

Le seul indice courant et facilement décelable dont on dispose pour les femmes et qui peut être obtenu par l'emploi de questionnaires, concerne les troubles de la menstruation - dysménorrhée, oligoménorrhée ou aménorrhée. Les autres

évaluations plus complexes sont inadaptées aux études épidémiologiques.

b) Hommes

Des symptômes comme l'affaiblissement de la libido et des troubles fonctionnels peuvent être révélés par simple interrogatoire mais ils ne sont pas suffisamment spécifiques pour avoir grand intérêt. Le taux sanguin de testostérone renseigne davantage sur la production hormonale. La pratique d'un spermogramme systématique en vue de l'évaluation précoce de l'influence des agents environnementaux sur la fonction de reproduction, ne constitue pas une méthode adaptée aux études environnementales.

4.10.2 Effets génétiques

Des facteurs environnementaux comme les rayonnements ionisants et certains composés chimiques peuvent déterminer chez l'homme des altérations au niveau des cellules germinales et somatiques. L'évaluation des effets mutagènes au niveau de ces cellules doit être effectuée séparément car les méthodes applicables aux deux lignées cellulaires diffèrent sensiblement.

Les agents mutagènes peuvent provoquer divers types de lésions au niveau génétique. Les méthodes de dépistage de agents chimiques mutagènes ont été décrites par Hollaender (1971-1976), Hollaender & de Serres (1978) et Kilbey et al. (1977). La durée qui s'écoule entre la mutation proprement dite et sa manifestation dépend du mode de transmission héréditaire.

Les mutations peuvent être responsables d'une proportion importante des avortements spontanés, des malformations congénitales et des déficiences mentales et physiques, de sorte que certains ont émis l'idée qu'on devrait surveiller dans les populations humaines certaines maladies "sentinelles" du fait qu'elles ont un déterminisme génétique ou résultent d'une mutation. Celles qui sont reconnaissables à la naissance seront probablement repérées par un système d'enregistrement des anomalies néonatales (section 4.10.4). D'autres, qui apparaissent ultérieurement, doivent être décelées par d'autres méthodes - par exemple la modification ou le dépistage des cas "nouveaux" au moment où ces derniers commencent à fréquenter un établissement médical - centre de soins primaires ou hôpital.

L'évaluation des effets mutagènes déterminés par les facteurs environnementaux dans les cellules germinales suppose la comparaison de la fréquence des maladies chromosomiques ou géniques dans un groupe exposé et dans un groupe témoin. Les

études les plus complètes consacrées aux effets génétiques des rayonnements ionisants concernent les habitants d'Hiroshima et de Nagasaki, qui avaient été exposés lors des bombardements atomiques (Neel et al., 1974). Chez les descendants des survivants, on a relevé une modification sensible de la proportion des sexes (mutations létales récessives au niveau du chromosome X), de la fréquence des maladies chromosomiques ou du taux de mortalité (section 5.6.8.5). En URSS, la fréquence des avortements spontanés est considérée comme l'indice essentiel des mutations pathologiques (Bochkov, 1971). Shandala & Zvinjackovskij (1981) ont signalé que la fréquence des avortements spontanés augmentait avec l'intensité de la pollution de l'air ambiant.

De nombreux produits chimiques peuvent induire des aberrations chromosomiques dans les cellules somatiques. On peut citer le chlorure de vinyle monomère (Funes-Cravioto et al., 1975; Purchase et al., 1978) et un certain nombre d'autres produits chimiques industriels et de médicaments (Evans & Lloyd, 1978).

4.10.2.1 Evaluation des risques génétiques

Les méthodes qui permettent actuellement d'évaluer la présence d'agents mutagènes dans l'organisme humain sont peu nombreuses (Sobels, 1977). Ehrenberg et al. (1977a,b) ont mis au point une méthode qui permet d'estimer la fréquence des mutations induites en déterminant, chez les sujets exposés, la proportion des substitutions électrophiles au niveau de protéines telles que l'hémoglobine. Dans une étude de Strauss & Albertini (1977), on a présenté une méthode autoradiographique qui permet de déceler les lymphocytes résistant à la thio-6 guanine. La méthode devrait avoir l'avantage de permettre le dépistage des mutations au niveau des cellules somatiques in vivo.

Une autre méthode consiste à étudier des échantillons de sang ou d'urine en présence de systèmes microbiens sensibles (Legator et al., 1978). On a également pu mettre en évidence une activité mutagène sur les matières fécales ou le lait maternel. Des signes de cassures chromosomiques peuvent apparaître dans des épreuves de culture lymphocytaire de courte durée, effectuées à partir d'échantillons de sang périphérique. Cependant, il n'est pas possible d'établir une corrélation entre le nombre et les aberrations dans les cellules somatiques et la fréquence des translocations prévisibles au niveau des cellules germinales. D'autres indicateurs de l'activité génétique sont le taux des échanges entre chromatides-sœurs dans les cellules du sang périphérique et la proportion de spermatozoïdes anormaux (pour cette dernière question, voir Wyrobeck & Bruce, 1978). C'est ainsi

qu'on a constaté que l'augmentation du taux d'azoospermie était en rapport direct avec la consommation de cigarettes (Viczian, 1969). Les enquêtes épidémiologiques qui cherchent à établir un lien entre les lésions héréditaires chez l'homme et l'exposition à des produits chimiques mutagènes n'ont pas donné de résultat statistiquement convaincant, sauf peut-être dans le cas de l'usage de la cigarette (Mau & Netter, 1974).

4.10.3 Effets foetotoxiques

Certaines substances absorbées par la mère franchissent la barrière placentaire, mais ce n'est pas toujours le cas. De ce fait, les substances transportées jusqu'au fœtus n'ont pas nécessairement la même distribution dans les tissus fœtaux que dans les tissus maternels. Il se peut qu'une substance administrée à la mère ou pénétrant dans sa circulation sanguine ne soit pas elle-même suffisamment concentrée pour léser le fœtus mais que les métabolites apparus au cours de l'élimination de la substance de l'organisme maternel passent la barrière placentaire et soient nocifs pour le fœtus (Longo, 1980). Il faut distinguer les effets indésirables sur le fœtus des effets indésirables exercés au niveau des cellules germinales avant la fécondation. Un symposium, dont Boué a rendu compte (1976) a fait le point des connaissances jusqu'à cette date sur la question.

Pour pouvoir interpréter les données sur la toxicité foetale, il serait souhaitable de mesurer l'efficacité reproductrice des couples (Levine et al., 1980) et le nombre d'avortements spontanés par opposition à celui des IVG. Les difficultés rencontrées en matière d'épidémiologie de la reproduction ont été bien étudiées par Buffler (1978) ainsi que par Erickson (1978) tandis que les méthodes disponibles ont fait l'objet de mises au point de la part de Hemminki et al. (1983) et de Leck (1978). Toutes ces études montrent qu'il est indispensable de recueillir des données fiables sur l'exposition aux substances potentiellement toxiques pour le fœtus.

4.10.3.1 Mesure des effets foetotoxiques

Pour effectuer une étude quantitative sur l'expulsion des produits de conception, il faut avant tout recenser les femmes enceintes à un stade précoce de la grossesse.

La fréquence des avortements intervenant au cours du premier trimestre est difficile à chiffrer car, chez de nombreuses femmes, l'irrégularité de la menstruation permet difficilement d'affirmer la grossesse dans les premiers temps. L'avortement est plus facilement repéré quand il intervient pendant le troisième mois du fait des règles

manquantes et parce qu'il est plus probable que la grossesse ait été déclarée à un médecin. Cependant, il existe un risque important d'avortement sans que l'intéressée en soit consciente ou qu'elle ait reçu des soins médicaux. Il est probable que l'observation et la notification des avortements spontanés sont fort variables selon les femmes, de sorte que les études par interrogatoire sur ces avortements risquent d'être faussées. Même lorsqu'on ne trouve aucune mention d'avortement spontané précoce dans les dossiers médicaux, il est conseillé d'en rechercher confirmation dans des sources telles que les études sur les avortements spontanés (Hemminki et al., 1983).

Les avortements légaux risquent de fausser les études où l'on essaie de mesurer les avortements spontanés et il faut prévoir une méthode permettant de chiffrer l'influence de cette catégorie si l'on veut étudier les avortements précoces avec précision. L'élimination du fœtus n'est pas toujours la conséquence des seuls problèmes de la mère. L'avortement spontané est fréquent en cas de fœtus anormal (Alberman, 1976). Par suite, pour mesurer le nombre d'anomalies dans les fœtus expulsés, il faut obtenir le fœtus en vue de son examen ultérieur. Les taux d'avortement et la proportion des fœtus présentant une anomalie particulière peuvent être mesurés et analysés en fonction de divers facteurs, par exemple l'usage des médicaments, la nature des substances utilisées en milieu professionnel, les aliments, l'eau et d'autres facteurs environnementaux susceptibles de porter atteinte à la santé du fœtus.

Au cours du deuxième trimestre, on distingue trois principaux types d'avortement : les avortements spontanés, les avortements (légaux et quasi-légaux) provoqués en cas de naissance non désirée et les avortements thérapeutiques légaux après diagnostic d'anomalies fœtales. Là encore, il est essentiel de bien différencier ces trois groupes si l'on veut distinguer les effets toxiques des effets chromosomiques. Malgré les grandes difficultés que cela soulève, il faut s'efforcer d'examiner les fœtus morts provenant des trois types d'avortement et déterminer le nombre des malformations en cherchant à distinguer les fœtus porteurs de lésions génétiques et ceux qui ont été lésés par des substances toxiques in utero.

Au troisième trimestre (vers la fin de la 24^e semaine), un travail prématuré ou une interruption de grossesse légale ou quasi-légale ont toutes les chances de se terminer par la mise au monde d'un enfant vivant et, dans de nombreux pays, il se pose le problème de savoir si le fœtus mis au monde à la suite d'une IVG doit être compté parmi les naissances vivantes. Les fœtus morts doivent faire l'objet d'un examen en vue de distinguer le type d'anomalie, chromosomique ou

autre, dont ils sont porteurs. De plus, il faut distinguer les anomalies diverses de celles qui résultent d'une lésion au cours d'un examen prénatal ou pendant l'accouchement. Il arrive qu'une lésion subie au cours de la période intra-utérine ne se manifeste que tardivement, pendant l'enfance.

Quand il existe des malformations suffisamment rares, l'examen rétrospectif des facteurs environnementaux présents au cours de la grossesse peut faciliter l'identification d'un agent étiologique (Bakketeig, 1978). C'est cette méthode qui a permis d'attribuer à la thalidomide administrée aux futures mères les difformités observées chez les nouveaux-nés (Lenz, 1962).

Les études longitudinales sur les grossesses, comportant un exposé détaillé des antécédents, donnent une bonne vue d'ensemble des effets toxiques, malgré le grand nombre d'années qui peuvent s'être écoulées au moment de la collecte et du traitement des données. Souvent, ces études font apparaître les effets "importants" mais faute d'observations en double, elles nécessitent d'autres investigations (Rumeau-Rouquette et al., 1978). Pour tourner la difficulté, les données réunies lors d'une étude longitudinale effectuée en République fédérale d'Allemagne, de 1964 à 1972, et portant sur 14 774 femmes ayant accouché dans 21 maternités, ont été analysées en deux séries, la seconde série servant à confirmer ou infirmer les conclusions tirées de la première (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1977). L'étude a comporté l'enregistrement de nombreuses précisions sur les grossesses normales ce qui a permis d'obtenir des données sur les grossesses, relativement peu nombreuses, qui se sont terminées par un avortement spontané ou par la mise au monde d'un enfant porteur d'anomalies.

Une autre méthode consiste à rassembler des données auprès des mères d'enfants anormaux et d'une mère, servant de sujet témoin, qui a donné le jour à un enfant normal (Saxen et al., 1974; Greenberg et al., 1977). Si les données sont systématiquement consignées pour toutes les grossesses, l'examen des dossiers permet de retrouver les mères d'enfants anormaux et d'identifier une mère témoin appariée; cette méthode permet de réduire notablement le risque de biais introduit par l'issue de la grossesse.

Les études de cancérogénèse transplacentaire effectuées jusqu'ici permettent seulement une conclusion indiscutable, à savoir que l'administration de diéthylstilbestrol à fortes doses à des femmes enceintes, au premier trimestre de la grossesse, explique la présence, chez les filles de ces femmes, d'une tumeur rare, l'adénocarcinome vaginal à l'âge de 14-22 ans (Herbst & Scully, 1970).

La méthode sans doute la plus probante pour vérifier qu'un facteur environnemental donné provoque des malformations

consiste à réaliser une étude dans laquelle le facteur en question est exclus dans le cas de certaines des mères, autrement dit de pratiquer un "essai par exclusion sélective". Quand l'incidence de l'anomalie est inférieure à 5%, il faut que l'essai porte sur un effectif suffisant pour qu'on puisse faire apparaître une différence significative entre les femmes exposées au facteur en cause et les femmes soustraites à son influence. Cependant, quand les femmes étudiées courent un risque important, et connu, d'avoir un enfant anormal, l'essai d'exclusion est utilisable sans qu'on ait besoin de mères témoins, conformément à la méthode de Nevin & Merrett (1975). Ces auteurs ont étudié des femmes ayant déjà donné des naissances à des enfants porteurs d'anomalies du système nerveux central et qui se sont abstenues de manger des pommes de terre au cours de leurs grossesses ultérieures et ils ont constaté que l'exclusion de cet aliment ne diminuait pas le risque de naissance anormale.

4.10.4 Registre des maladies et des malformations congénitales génétiques

L'enregistrement des avortements spontanés, des déficiences congénitales et de la mortalité périnatale ne reflète peut-être pas toujours les influences génétiques car ces phénomènes sont la conséquence à la fois de modifications dans les structures héréditaires, au niveau des gamètes, et d'un certain nombre de causes non génétiques.

A ce jour, seuls quelques programmes ont comporté l'établissement d'un registre génétique volumineux relatif à une population bien définie. C'est ainsi que les troubles génétiques dans la population sont consignés dans le Birth Defects Registry, créé en 1952 en Colombie-Britannique (Canada). A l'origine, ce Registre des déficiences congénitales visait la prestation de services médicaux, mais il comporte maintenant des statistiques sur l'incidence et la prévalence des maladies incapacitantes dans tous les groupes d'âges qui constituent la base d'activités de surveillance et de conseil génétique. On s'y est efforcé d'évaluer et de consigner tous les cas relevant de cette catégorie d'affections en Colombie-Britannique, bien que leur enregistrement ne soit pas obligatoire. Des indications sont fournies sur certaines affections génétiques telles que les fentes labiopalatines, le pied bot et le syndrome de Down. Ce dernier syndrome concerne 1,42 naissances vivantes sur 1000.

Borgaonkar et son équipe ont créé à la North Texas State University (Etats-Unis d'Amérique) un International Registry of Abnormal Karyotypes - rebaptisé plus tard Repository of Chromosomal Variants and Anomalies (Borgaonkar, 1980; Borgaonkar et al., 1982). Ces chercheurs sont entrés en

contact avec tous les laboratoires de cytogénétique existant de par le monde et ils appliquent une politique de recrutement sans limitation. Avec l'appui de l'Organisation mondiale de la Santé, ils ont distribué plusieurs listes cumulatives du Repository. La dernière, la Neuvième Liste, fournit des données sur environ 200 000 cas provenant de 140 sources. Le mode d'évaluation des cas et le nombre total des cas étudiés figurent dans le rapport. Tous les types de variations et d'anomalies sont systématiquement présentés selon un cadre utilisé précédemment pour la préparation d'un catalogue sur les variants et anomalies chromosomiques - le Chromosomal Variation in Man. L'analyse des données figurant dans le Repository et dans le catalogue a permis de dégager quelques conclusions sur l'origine de certains troubles chromosomiques.

Certains types particuliers de mutations chromosomiques nouvelles sont pratiquement toujours d'origine "environnementale". Des chromosomes circulaires et des isochromosomes ont été signalés plus de 600 fois dans le Repository et l'on compte environ 500 autres cas signalés dans la littérature. L'étude de leur origine montre qu'à de rares exceptions près il s'agit toujours de mutations nouvelles en ce sens que l'examen des parents révèle des chromosomes nouveaux. La plupart de ces cas sont en outre des "individus génétiquement létaux" puisqu'ils ne se reproduisent pas. La mort précoce ne semble pas caractériser ces sujets. Presque tous les cas sont découverts à l'occasion de problèmes médicaux, notamment des anomalies du développement et de la maturation. Ils sont très rarement décelés à l'occasion d'enquêtes dans la population générale. L'utilisation du Repository en vue de la mise au point de schémas de croissance uniformes et de la délimitation des syndromes, a été bien exposée (Mulcahy, 1978).

L'application des méthodes cytogénétiques à la surveillance des ouvriers de l'industrie a été mise au point, vraisemblablement à la suite du développement systématique des registres. Les observations consignées avant l'embauche et pendant la période d'emploi peuvent fournir des données permettant d'évaluer les effets génétiques de l'exposition professionnelle (Kilian et al., 1975).

Il existe dans un certain nombre de pays des registres des déficiences congénitales. Par exemple, il existe en Finlande un registre où est consignée la totalité des malformations congénitales signalées à l'occasion de toutes les grossesses ayant eu lieu en milieu hospitalier, avec indication des divers facteurs environnementaux en cause. Cette base de données a été utilisée pour l'étude des rapports entre l'exposition aux solvants du père et de la mère et les anomalies congénitales du système nerveux (Holmberg & Nurminen, 1980).

L'étude des malformations congénitales effectuée dans le cadre de la Communauté Economique Européenne (CEE), et dont il

est rendu compte ci-dessous, constitue un exemple d'étude concertée internationale sur l'enregistrement de ces malformations.

4.10.5 Exemple : étude de la CEE sur les malformations congénitales^a

En 1974, le Comité de la recherche médicale et de la recherche en santé publique de la CEE a décidé de promouvoir, sous forme d'une action concertée, une étude internationale sur l'enregistrement des malformations congénitales.

A la suite d'une étude de faisabilité conduite en 1975 et en 1976, une Action concertée sur les anomalies congénitales et les naissances multiples a été lancée en février 1978. L'étude est placée sous le contrôle d'un comité d'orientation dont les membres sont désignés par les pays membres participants. Au départ, on a proposé la mise en place de 15 régions d'étude réparties dans les 9 pays de la Communauté (République fédérale d'Allemagne, Belgique, Danemark, France, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas et Royaume-Uni). En 1979, on a approuvé la participation de la Grèce, avec une région supplémentaire. Le projet désormais connu sous le nom de Projet d'action concertée sur l'enregistrement des anomalies congénitales et des naissances gemellaires est connu sous le nom de projet EUROCAT.

L'objectif à long terme de l'étude est de voir s'il serait possible d'effectuer une surveillance épidémiologique dans les pays de la CEE en prenant comme exemple la surveillance des anomalies congénitales et des naissances multiples.

Plus précisément, les objectifs de l'étude sont les suivants :

a) Mettre en place, dans chacune des régions choisies dans chaque pays, un registre, fondé sur la population, des anomalies congénitales et des accouchements multiples. Pour que l'enregistrement soit complet, l'idéal serait que l'on connaisse l'issue de toutes les conceptions intervenant chez les résidentes de la zone correspondante. Il faut pour cela rechercher les malformations congénitales et les anomalies biochimiques et chromosomiques chez les foetus expulsés avant

^a Section rédigée sur la base de la communication du Professeur M.F. Lechat, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique, avec l'aide du Dr J.A.C. Weatherall, Office of Population Censuses and Surveys, Londres, Angleterre.

terme, chez les nouveaux-nés vivants ou morts, chez les enfants décédés après la naissance et au cours de l'enfance. Les nourrissons correspondant à une grossesse multiple doivent être enregistrés dès leur naissance.

b) Etudier les méthodes de collecte des données dans chacun des centres, évaluer l'influence de ces méthodes sur l'introduction de biais dans les données recueillies, proposer et expérimenter des méthodes qui permettraient de tourner ces difficultés.

c) Suivre les taux d'incidence rapportés dans les différents groupes de population à différentes époques en vue d'identifier d'éventuels facteurs étiologiques.

d) Créer, dans chaque pays, une zone où la notification soit fiable. On pourrait ainsi déterminer des taux de référence permettant d'étalonner les systèmes nationaux d'alerte mis en place. Ceux-ci auraient pour rôle de dépister les influences environnementales nocives grâce à la possibilité d'interpréter l'augmentation des taux.

e) Evaluer l'efficacité et le rendement des programmes de dépistage et des mesures préventives.

f) Identifier, au sein d'une population bien définie, une série de sujets pour lesquels on dispose d'une documentation précise ce qui permettrait des études complémentaires spéciales, par exemple le suivi des cas présentant telle ou telle malformation, en vue de la comparaison des résultats obtenus avec les différents traitements.

g) Etablir les méthodes permettant d'enregistrer efficacement les naissances multiples dès la naissance et de déterminer, de façon fiable et peu onéreuse, le caractère homozygote ou hétérozygote de la grossesse.

Une étude de faisabilité a révélé des différences considérables dans l'enregistrement des malformations selon les pays, de même que dans la collecte des statistiques de morbidité et de mortalité ou d'autres données épidémiologiques pertinentes concernant les enfants. Ces différences tiennent à la fois aux définitions utilisées et à la façon de traiter les données. Pour comparer valablement les données, il a été décidé de commencer par des régions géographiques bien définies à l'intérieur de chaque pays.

Au début, l'étude a principalement porté sur l'enregistrement des malformations congénitales. Des études spéciales sont en cours en vue de mesurer l'efficacité de la

notification des cas parmi les nouveaux-nés de femmes habitant chacune des zones. Dès que l'on obtiendra une couverture satisfaisante à la naissance, on étendra les observations à l'enregistrement de toutes les anomalies découvertes ultérieurement chez les enfants nés dans la région. Il sera également pris note des anomalies découvertes chez les foetus lors d'un avortement spontané ou d'un avortement provoqué légal. En 1980, l'enregistrement des naissances multiples était effectué dans quelques-unes seulement des zones, mais il sera bientôt étendu à d'autres zones, à mesure que l'enregistrement du caractère homozygote ou hétérozygote aura été institué dans chacune d'elles.

4.11 Effets sur les autres principaux viscères

Les facteurs environnementaux peuvent exercer des effets bénéfiques ou nocifs sur les organes internes. C'est au niveau de l'appareil gastro-intestinal que s'exercent les principaux effets bénéfiques de métaux essentiels et d'autres minéraux provenant de l'environnement. En revanche, certains métaux et de nombreux autres produits chimiques sont dangereux pour ces organes, quand leur concentration est suffisamment élevée.

4.11.1 Appareil urinaire

Des lésions rénales peuvent être provoquées par de nombreux produits chimiques ou facteurs physiques. Selon la nature et la concentration des agents nocifs et selon l'intensité et la durée de l'exposition, la néphropathie peut être aiguë ou chronique. Une insuffisance rénale aiguë est possible sous l'effet de produits néphrotoxiques tels que le mercure, le chrome, l'arsenic et l'éthylène-glycol.

Des affections rénales subaiguës et chroniques sont provoquées par des facteurs environnementaux fort variés et peuvent, en général, être imputées à une lésion glomérulaire ou tubulaire. Les agents néphrotoxiques peuvent avoir une action quantitative ou qualitative, en modifiant le taux de filtration ou en perturbant celle-ci du fait de leur influence sur la perméabilité glomérulaire. Cette perméabilité augmente sous l'action du mercure minéral, du cadmium, du perchlorate de potassium et de différents agents chélateurs. Les solvants à base d'hydrocarbures et les dérivés du pétrole peuvent déterminer une glomérulonéphrite à anticorps anti-membrane basale (Van Der Laan, 1980).

Le type le plus courant d'atteinte rénale chronique d'origine toxique consiste dans une lésion tubulaire limitant la réabsorption à ce niveau. Des lésions tubulaires proximales sont produites par la totalité des métaux lourds

néphrotoxiques, comme le plomb, le mercure, le cadmium, l'uranium et le bismuth. Les rayons X déterminent des troubles rénaux, principalement du type tubulaire.

4.11.1.1 Dépistage des néphropathies

Pour la plupart, les épreuves dont on dispose pour les études épidémiologiques ne fournissent que peu de renseignements sur les causes précises de l'insuffisance rénale mais elles permettent d'en apprécier l'importance approximative. Aux stades précoces, les lésions rénales sont rarement symptomatiques. Par suite, les questionnaires sont sans intérêt pour la mise en évidence précoce d'une atteinte rénale, et des examens complémentaires sont absolument nécessaires.

a) Altérations fonctionnelles

L'une des épreuves les plus simples consiste dans l'évaluation de la capacité de concentration rénale par mesure de la densité des urines après une période de restriction de l'apport liquidien. Les résultats peuvent être faussés par la présence dans les urines de glucose, de protéines ou d'autres substances ainsi que par des facteurs extrarénaux, par exemple une hypertension ou un régime alimentaire pauvre en protéines.

b) Etude du sédiment urinaire

L'analyse du sédiment urinaire peut mettre en évidence une atteinte rénale généralisée, par exemple en présence de nombreuses cellules épithéliales excrétées dans l'urine. Une hématurie, même microscopique, doit faire évoquer un cancer des voies urinaires, spécialement dans les groupes à haut risque.

c) Epreuve de la fonction glomérulaire

Sauf dans certaines conditions physiologiques caractérisées par une augmentation provisoire des protéines, les urines normales n'en contiennent que de petites quantités. Une protéinurie appréciable est toujours pathologique et traduit généralement une lésion glomérulaire caractérisée par une fuite de protéines de masse moléculaire relative élevée. L'apparition dans les urines de protéines de faible masse moléculaire relative doit être interprétée comme un signe d'atteinte tubulaire. La protéinurie est considérée comme un signe précoce de lésion rénales, précédant d'autres signes telles qu'une aminoacidurie ou une glycosurie. Ces épreuves sont utilisables dans les enquêtes épidémiologiques.

d) Etude de la fonction tubulaire

Toutes les substances excrétées ou réabsorbées au niveau des tubes peuvent fournir un indice de la fonction tubulaire. Des résultats normaux de l'épreuve à la phénylsulfone-phtaléine ou de l'épreuve d'hippuricurie provoquée (sécrétion de para-aminohippurate) sont le signe d'une intégrité fonctionnelle tubulaire. En général, une épreuve de clairance rénale ne peut se faire que dans un contexte clinique, ce qui en exclut l'application dans les enquêtes de masse sur l'insuffisance rénale. Cependant, si l'on procède par comparaison avec la créatinine urinaire, des épreuves de clairance sont possibles en ambulatoire, comme l'on fait, par exemple, Nogawa et al. (1980).

Un syndrome du type Fanconi réunissant glycosurie, phosphaturie et amino-acidurie, survient rapidement dans la plupart des intoxications par les métaux lourds. L'excrétion de l'ion ammonium après charge à l'acide sert d'indicateur du fonctionnement tubulaire distal. Chez les sujets recevant du cadmium en excès, les lésions tubulaires rénales s'accompagnent d'une augmentation de l'excrétion urinaire de bêta-2-microglobuline. De nos jours, il existe des méthodes immunologiques quantitatives qui permettent de doser dans l'urine la bêta-2-microglobuline (Evrin et al., 1971) et la protéine de transport du rétinol (Bernard et al., 1982) et facilitent le dépistage d'une atteinte tubulaire. Les méthodes de diagnostic de la protéinurie induites par le cadmium ont fait l'objet d'une mise au point de Piscator (1982). Il faut accorder la préférence au dosage des protéines, par rapport à de simples épreuves qualitatives sur papier (Lauwerys et al., 1979; Roels et al., 1981). Divers autres facteurs ont été signalés à propos des effets du cadmium sur la fonction rénale (Friberg et al., 1974; Tsuchiya, 1979; Commission des Communautés Européennes, 1982).

e) Epreuves d'enzymurie

L'éclatement des cellules rénales sous l'action des agents néphrotoxiques se traduit par la libération d'enzymes rénales spécifiques dans la lumière du néphron. Souvent, les enzymes présentes à la fois dans le sérum et dans le tissu rénal peuvent être distinguées les unes des autres sous forme d'iso-enzymes puis séparés par électrophorèse. Etant donné que les profils enzymatiques sont bien caractérisés au niveau des différentes parties du néphron, l'enzymurie permet souvent de localiser la lésion (par exemple une élévation de la phosphatase acide urinaire (EC 3.1.3.2) est le signe de lésions glomérulaires tandis que celle de la phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1) témoigne d'une lésion tubulaire proximale probable).

Les lésions tubulaires distales s'accompagnent de l'apparition dans les urines de lactate-déshydrogénase (EC 1.1.1.27) ou d'anhydrase carbonique (EC 4.2.1.1). D'autres enzymes qui sont absentes du sérum apparaissent dans les urines à la suite de lésions rénales d'origine toxique, par exemple la bêta-N-acétylglucosaminidase (EC 3.2.1.30), la glycine amidino-transférase (EC 2.6.1.4), etc. L'activité aminopeptidasique (EC 3.4.11.1) augmente dans de nombreuses affections pathologiques du rein, spécialement en cas de lésion tubulaire comme en provoquent de nombreux produits chimiques. L'enzymurie est un critère extrêmement sensible et spécifique permettant une évaluation précoce de l'atteinte rénale, et elle précède tous les autres symptômes, fonctionnels ou morphologiques. Mais l'évaluation de l'enzymurie dans les enquêtes épidémiologiques n'a qu'un intérêt limité du fait de son coût élevé et de l'intervention, indispensable, de laboratoires spécialisés.

4.11.2 Vessie

Le cancer vésical est un risque connu dans de nombreuses industries où il découle principalement de l'exposition à des amines cancérogènes. Pour dépister le développement précoce d'une tumeur on peut doser la bêta-glucuronidase (EC 3.2.1.31) dans les urines ou établir un cytodiagnostics sur la base des cellules tumorales présentes dans les urines à la suite de leur exfoliation. Cependant, la seconde méthode exige un haut degré de qualification et une grande expérience si l'on veut que le diagnostic soit fiable; malgré tout, sa valeur est reconnue comme méthode de dépistage.

4.11.3 Voies digestives

Le tractus gastro-intestinal est particulièrement sensible aux maladies d'origine environnementale car c'est à ce niveau que se produit le premier contact avec les produits chimiques contenus dans les aliments et les boissons. En outre, par l'intermédiaire du foie et de l'appareil biliaire, l'intestin constitue la voie d'excrétion des produits chimiques toxiques, des médicaments et des produits du métabolisme.

Il existe de nombreuses épreuves de dépistage des maladies gastro-intestinales installées et quelques épreuves pour l'identification des sujets exposés à ces maladies. Ces épreuves ne sont pas toutes adaptées à leur utilisation à l'échelle épidémiologique car elles mettent en oeuvre des équipements complexes, des doses élevées de rayonnement ou exigent un personnel si nombreux qu'elles sont trop coûteuses. Les méthodes mentionnées plus loin représentent le minimum nécessaire pour l'identification de ces maladies.

Toutes sont décrites en détail dans les manuels classiques (Russell, 1978; Sleisinger & Fordtran, 1978; Bateson & Bouchier, 1982). Ces manuels fournissent des renseignements sur d'autres épreuves plus détaillées, utilisables dans des groupes moins nombreux à condition de disposer de ressources suffisantes.

4.11.3.1 Oesophage

La principale maladie oesophagienne d'origine environnementale est le cancer. Il est facile à mettre en évidence en associant l'anamnèse à une radiographie ou une fibroscopie. Cette méthode s'est révélée acceptable en Iran à l'échelle d'une population (Crespi et al., 1979) où l'on a pu repérer dans l'oesophage des altérations inflammatoires constituant un signe précurseur, souvent chez de très jeunes sujets. En Chine, on a largement recours à la radiographie pour les examens de dépistage dans les populations exposées (Coordinating Group, 1975). La cytologie exfoliative de l'oesophage constitue elle aussi une épreuve de dépistage intéressante pour les néoplasmes siégeant à ce niveau. Il suffit d'un appareillage simple pour prélever l'échantillon mais son examen doit être confié à un cytologiste qualifié. L'épreuve est positive dans 70-94% des cas et comporte seulement 1-2% de faux positifs.

4.11.3.2 Estomac et duodénum

Le cancer de l'estomac compte parmi les tumeurs malignes fatales les plus courantes dans le monde entier. Le meilleur moyen de dépistage est la radiographie qui constitue l'épreuve la plus précise dans le cas de la maladie installée. La fibroscopie gastrique est également une méthode diagnostique utile, parfois essentielle pour distinguer un ulcère gastrique étendu d'un ulcère malin. En pareil cas, il faut procéder à des biopsies multiples; 80-90% des tumeurs malignes sont mises en évidence de la sorte. On a consacré de nombreux travaux, spécialement au Japon, au dépistage des néoplasmes gastriques à un stade précoce, en vue de prévenir ces maladies. On a largement eu recours à un dépistage par radiographie à l'échelle de la population (Nagayo & Yokoyama, 1974).

La cytologie exfoliative est également utile et peut être confiée à un auxiliaire médical. On procède à un lavage gastrique généralement par la chymotrypsine chez le patient à jeun, l'épreuve ne nécessitant en tout et pour tout qu'une petite sonde stomacale, une seringue et une centrifugeuse. Selon certains auteurs, le diagnostic serait exact dans 90% des cas pour les tumeurs démontrées, avec seulement 1-2% de faux positifs (Brandborg, 1978).

4.11.3.3 Intestins

Le grêle joue un rôle vital dans la digestion et l'absorption mais on connaît peu de maladies de cette partie de l'intestin qui aient une cause environnementale. En revanche, le gros intestin constitue dans de nombreux pays industrialisés l'une des localisations importantes du cancer.

L'épreuve la plus simple et la plus largement applicable pour l'étude de la pathologie du gros intestin est la coprologie. Selon le degré de coopération de la population étudiée, on peut obtenir un échantillon de selles allant d'un simple échantillon aléatoire à la totalité des matières évacuées pendant 5 jours. Dans ces études sur l'étiologie du cancer du gros intestin, on a recueilli des échantillons de selles auprès de membres du grand public choisis au hasard (Centre international de recherche sur le cancer; Intestinal Microecology Group, 1977). On a ainsi pu mesurer la concentration fécale des acides biliaires et étudier la microflore fécale. Une autre épreuve intéressante est la recherche de sang occulte dans les selles. Cette épreuve peut être employée pour la détection précoce du cancer de l'intestin dans une population nombreuse, sous réserve qu'elle soit effectuée dans des conditions de régime alimentaire soigneusement contrôlées.

4.11.4 Foie

Il est fréquent que les tumeurs hépatiques, en particulier les tumeurs primitives, n'entraînent aucune modification des épreuves fonctionnelles classiques. Elles peuvent être révélées par scintigraphie, en utilisant l'un des radio-isotopes dont on dispose aujourd'hui, mais la dose exigée est considérable dans tous les cas. L'échographie hépatique constitue une autre méthode utile, atraumatique, tandis que la tomодensitométrie constitue une solution de rechange intéressante, malgré son coût. L'alpha-1-fétoprotéine sérique apparaît dans le sang des sujets porteurs d'une tumeur hépatique primitive. La proportion des sujets positifs varie de 30 à 40% selon la zone étudiée.

Il existe un grand nombre d'épreuves de la fonction hépatique mais il faut les adapter à l'objectif particulier de l'étude épidémiologique. On consultera les manuels classiques sur la question (Schiff, 1975; Sherlock, 1975). Certaines de ces épreuves sont simples et exactes tandis que d'autres exigent des ressources abondantes et sont dangereuses en soi.

Les analyses d'urines peuvent être extrêmement utiles dans le cas des maladies du foie. La présence de bilirubine conjuguée ou d'urobilinogène est souvent un indice précoce de

la maladie. La coprologie est beaucoup moins utile. Les épreuves sériques de la fonction hépatique sont très accessibles et d'exécution facile. Elles portent sur la bilirubine, l'aspartate (EC 2.6.1.1.) et les autres aminotransférases (EC 2.6.1), la gamma-glutamyltransférase (EC 2.3.2.2.), la phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1), la 5'-nucléotidase (EC 3.1.3.5), les protéines sériques, le cholestérol sanguin et l'ammoniaque.

4.11.5 Pancréas

Des facteurs environnementaux, par exemple le tabagisme et la consommation d'alcool ou de café, ont souvent été incriminés dans le cancer du pancréas et la pancréatite (Wynder et al., 1973; Lin & Kessler, 1981; MacMahon et al., 1981).

Cependant, le pancréas est l'un des viscères les moins facilement accessibles de sorte que son étude est difficile. Il n'existe pas d'épreuve simple utilisable dans les études épidémiologiques, encore qu'on puisse se servir de certaines épreuves de la fonction pancréatique (Mottaleb et al., 1973; Mitchell et al., 1977); par ailleurs, le dosage de l'amylase et de la lipase sériques peuvent fournir la preuve indirecte d'une affection pancréatique.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMSON, J.H. (1979) Survey methods in community medicine, 2è éd., Edimbourg, Churchill Livingstone, 229 pp.

ACHESON, E.D. (1967) Medical record linkage, Londres, Oxford University Press, for Nuffield Provincial Hospital Trust, 213 pp.

ACHESON, E.D., HADFIELD, E., & MACBETH, R.G. (1968) Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. Br. med. J., 2: 587.

ACHESON, E.D., COWDELL, R.H., & JOLLES, B. (1970) Nasal cancer in the Northamptonshire boot and shoe industry. Br. med. J., 1: 385.

ALBERMAN, E. (1976) The epidemiology of spontaneous abortion and their chromosomal constitution. In: Bouf, A. & Thibault, C., réd. Chromosomal errors in relation to reproductive failure. Paris, INSERM.

ALDERSON, M.R. (1966) Referral to hospital amongst a representative sample of adults who die. Proc. R. Soc. Med., 59: 719-721.

ALDERSON, M.R. (1967) Data on sickness absence in some recent publications of the Ministry of Pensions and National Insurance. Br. J. prev. soc. Med., 21: 1-6.

ALDERSON, M.R. (1972) Some sources of error in British occupational mortality data. Br. J. ind. Med., 29: 245-254.

ALDERSON, M.R. (1977) An introduction to epidemiology, Londres, Macmillan, 226 pp.

ALDERSON, M.R. & DOWIE, R. (1979) Health surveys and related studies, Oxford, Pergamon, 356 pp.

ARMITAGE, P. & ROSE, G.A. (1966) The variability of measurements of casual blood pressure: I. A laboratory study. Clin. Sci., 30: 325-335.

ARMITAGE, P., FOX, W., ROSE, G.A., & TINKER, C.M. (1966) The variability of measurements of casual blood pressure: II. Survey experience. Clin. Sci., 30: 337-344.

BAKKETEIG, L.S. (1978) Detection of teratogens by monitoring human births. Contr. Epidem. Biostat. (Basle), 1: 53-56.

BALDWIN, J.A. (1972) Linked record health data systems. Statistician, 21: 325-331.

BALOH, R.W., SPIVEY, G.H., BROWN, C.P., MORGAN, D., CAMPION, D.S., BROWDY, B.L., VALENTINE, J.L., GONICK, H.C., MASSEY, F.J., & CULVER, B.D. (1979) Subclinical effects of chronic increased lead absorption - A prospective study. J. occup. Med., 21: 490-496.

BATESON, M.C. & BOUCHIER, I.A.D. (1982) Clinical investigation of gastrointestinal function, 2è éd., pp. 1-232, Blackwell Scientific Publications, Oxford.

BAXTER, P.J., ANTHONY, P.P., MACSWEEN, P.N.M., & SCHEUER, P.J. (1980) Agiosarcoma of the liver: Annual occurrence and aetiology in Great Britain. Br. J. ind. Med., 37: 213-221.

BENNETT, A.E. & RITCHIE, K. (1975) Questionnaires in medicine: A guide to their design and use, Londres, Oxford University Press, 110 pp.

BENNETT, P.H. & BURCH, T.A. (1968a) The epidemiology of rheumatoid arthritis. Med. Clin. N. Am., 52: 479-91.

BENNETT, P.H. & BURCH, T.A. (1968b) The distribution of rheumatoid factor and rheumatoid arthritis in the families of Blackfeet and Pima Indians. Arth. Rheum., 11: 546-53.

BENNETT, P.H. & WOOD, P.H.N. (réd.) (1968) Population studies of rheumatic diseases. In: Proceedings of the Third International Symposium, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation.

BERNARD, A.M., MOREAU, D., & LAUWERYS, R.R. (1982) Comparison of retinol-binding protein and β_2 -microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. Clin. Chim. Acta, 126: 1-7.

BEVAN, A.T., HONOUR, A.J., & SCOTT, F.H. (1969) Direct arterial pressure recording in unrestricted man. Clin. Sci., 36: 329-344.

BILLEWICZ, W.Z., KEMSLEY, W.F.F., & THOMSON, A.M. (1962) Indices of adiposity. Br. J. prev. soc. Med., 16: 183-188.

BLACK, L.F., OFFORD, K., & HYATT, R.E. (1974) Variability in the maximal expiratory flow volume curve in asymptomatic

smokers and non-smokers. Am. Rev. resp. Dis., 110: 282-292.

BLACKBURN, H. (1965) The electrocardiogram in cardiovascular epidemiology: Problems in standardized applications. Ann. N. Y. Acad. Sci., 126: 882-905.

BLEULER, M. (1951) Psychiatry of cerebral diseases. Br. med. J., 2: 1233-1238.

BOCKOV, N.P. (1971) [Chromosomes humains et rayonnements.] Moscou, Atomizdat, 180 pp (en russe).

BONHOEFFER, K. (1909) Exogenous psychoses. In: Hirsch, S.R. & Shepherd, M., réd. Themes and variations in European psychiatry, pp. 499-505, Bristol, J. Wright.

BORGAONKAR, D.S. (1980) Chromosomal variation in Man. A catalog of chromosomal variants and anomalies, 3è éd., New York, Alan R. Liss, 714 pp.

BORGAONKAR, D.S., SHAFFER, R., REED, W.C., JACKSON, L.G., BRESNAHAN, K., BORGAONKAR, M., ELEUTERIO, M., HUNTINGTON, C., LEVITSKY, K., & SOKOLOFF, B. (1982) Repository of chromosomal variants and anomalies in man - An international registry of abnormal karyotypes. Neuvième liste. Philadelphie, Thomas Jefferson University Press, 513 pp.

BOUE, A., réd. (1976) Prenatal diagnosis. Paris, INSERM, 329 pp (Colloques, Vol. 61).

BOUHUYS, A. (1971) Pulmonary function measurements in epidemiological studies. Bull. Physiopathol. Respir., 6: 561-578.

BOYLAND, E. (1967) A chemist's view of cancer prevention. Proc. R. Soc. Med., 60: 93-99.

BRANDBORG, L.L. (1978) Polyps, tumours and cancer of the stomach. In: Sleisenger, M.H. & Fordtran, J.S., ed. Gastro-intestinal disease, 2è éd., Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique, W.B. Saunders, pp. 752-776.

BRESLOW, N.E. & ENSTROM, J.E. (1974) Geographic correlations between cancer mortality rates and alcohol-tobacco consumption in the United States. J. Natl Cancer Inst., 53: 631-639.

BUELL, P. (1973) Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. J. Natl Cancer Inst., 51: 1479-1483.

BUFFLER, P.A. (1978) Some problems involved in recognising teratogens used in industry. Contr. Epidemiol. Biostat. (Basle), 1: 118-137.

BUIATTI, E., CECCHINI, S., RONCHI, O., DOLARA, P., & BULGARELLI, G. (1978) Relationship between clinical and electromyographic findings and exposure to solvents, in shoe and leather workers. Br. J. ind. Med., 35 (2): 168-173.

BUIST, A.S., VAN FLEET, D.L., & ROSS, B.B. (1973) A comparison of conventional spirometric tests and the test of closing volume in an emphysema screening centre. Am. Rev. respir. Dis., 107: 735-743.

BUSTUEVA, K.A. & SLUČANKO, I.S. (1979) [Méthodes et critères d'évaluation de la santé de la population en rapport avec la pollution de l'environnement.] Moscou, Meditsyna (en russe).

CAREY, R.M., REID, R.A., AYERS, C.R., LYNCH, S.S., MCLAIN, W.L., III, & VAUGHAN, E.D., Jr (1976) The Charlottesville blood pressure survey. Value of repeated blood pressure measurements. J. Am. Med. Soc., 236: 847-851.

CEDERLÖF, R., FRIBERG, L., JONSSON, E., & KAIJ, L. (1966a) Respiratory symptoms and "angina pectoris" in twins with reference to smoking habits. An epidemiological study with mailed questionnaires. Arch. environ. Health, 13: 743-748.

CEDERLÖF, R., JONSSON, E., & LUNDMAN, T. (1966b) On the validity of mailed questionnaires in diagnosing "angina pectoris" and "bronchitis". Arch. environ. Health, 13: 738-742.

CHANDRA, R.K. (1981) Immuno-complex as a functional index of nutritional status. Br. med. Bull., 37: 89.

COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPEENNES (1982) La toxicologie du cadmium. Rapport présenté par R.R. Lauwers à la section toxicologie du Comité consultatif scientifique, Commission des Communautés Européennes (EUR 7649 EN), Luxembourg, 82 pp.

COOK, P.J., DOLL, R., & FELLINGHAM, S.A. (1969) A mathematical model for the age distribution of cancer in man. Int. J. Cancer, 4: 93-112.

COOPER, B. & MORGAN, G. (1973) Epidemiological psychiatry. Springfield, Illinois, Thomas, 211 pp.

COORDINATING GROUP FOR RESEARCH ON ETIOLOGY OF OESOPHAGEAL CANCER IN NORTH CHINA (1975) The epidemiology and etiology of oesophageal cancer in China: A preliminary report. Chinese med. J., 1 (3): 167-183.

GRESPI, M., GRASS, A., AMIRI, G., MUNOZ, N., ARAMESH, B., MOJTABAI, A., & CASALE, V. (1979) Oesophageal lesions in Northern Iran: a premalignant condition? Lancet, 2: 217-220.

DAWES, K.S. (1972) Survey of general practice records. Br. med. J., 3: 219-223.

DEAR, G., LEE, P.N. TODD, G.F., WICKEN, A.J., & SPARKS, D.N. (1978) Factors related to respiratory and cardiovascular symptoms in the United Kingdom. J. Epidemiol. community Health, 32: 82-96.

DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (1977) [Déroulement de la grossesse et développement de l'enfant.] Harald Boldt. Verlag KG, Boppard (en allemand).

DOLL, R. (1967) Prevention of cancer - pointers from epidemiology. The Rock Carling Fellowship 1967 - Nuffield Provincial Hospitals Trust. Londres, Whitefriars Press, 144 pp.

DOLL, R. & PETO, R. (1981) The causes of cancer. Oxford, Oxford University Press, 116 pp.

DUFFY, F.H. & BURCHFIELD, J.L. (1980) Long-term effects of the organophosphate sarin in EEG's in monkeys and humans. Neurotoxicology, 1: 667-689.

EDMONDS, L.D., LAYDE, P.M., & ERICKSON, J.O. (1979) Airport noise and teratogenesis. Arch. environ. Health, 34: 243-247.

EHRENBERG, L. & OSTERMAN-GOLKAR, D. (1977a) Reaction kinetics of chemical pollutants as a basis of risk estimates in terms of rad-equivalence. In: Chanet, R., réd. Radiological protection. First European Symposium on rad-equivalence. Luxembourg. Commission des Communautés Européennes. pp. 199-205 (Eur. 5725e).

EHRENBERG, L.S., OSTERMAN-GOLKAR, D., SEGERBACK, K., SVENSSON, K., & CALLEMAN, C.J. (1977b) Evaluation of the genetic risks of alkylating agents. III. Alkylation of haemoglobin after metabolic conversion of ethene to ethene oxide in vivo. Mutat. Res., 45: 175-184.

EISINGER, J., BLUMBERG, W.E., FISHBEIN, A., LILIS, R., & SELIKOFF, I.J. (1978) Zinc protoporphyrin in blood as a biological indicator of chronic lead intoxication. J. environ. Pathol. Toxicol., 1: 897-910.

ELOFSSON, S.A., GAMBERALE, F., HINDMARSH, T., IREGREN, A., ISAKSSON, A., JOHNSON, I., KNAVE, B., LYDAHL, E., MINDUS, P., PERSSON, H.E., PHILIPSON, B., STEBY, M., STRUWE, G., SODERMAN, E., WENNERBERG, A., & WIDEN, L. (1980) Exposure to organic solvents. Scand. J. Work Environ. Health, 6: 239-273.

EMPLOYMENT MEDICAL ADVISORY SERVICE (1973) Occasional Paper 3. A study of asbestos workers. Londres, Department of Employment, 21 pp.

EPSTEIN, F.H., OSTRANDER, L.D., JOHNSON, B.C., PAYNE, M.W., HAYNER, N.S., CELLER, J.B., & FRANCIS, R., Jr (1965) Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community - Tecumseh, Michigan, Ann. intern. Med., 62: 1170-1187.

ERICKSON, J.D., COCHRAN, W.M., & ANDERSON, C.E. (1978) Parental occupation and birth defects. Contr. Epidemiol. Biostat. (Basle), 1: 107-117.

EVANS, H.J. & LLOYD, D.C., r d. (1978) Mutagen-induced chromosome damage in man. Edimbourg, Edinburgh University Press, 355 pp.

EVRIK, P.E., PETERSON, P.A., WIDE, L., & BERGGARD, I. (1971) Radioimmunoassay of beta-2-microglobulin in human biological fluids, Scand. J. clin. lab. Invest., 28: 439.

FAIRBAIRN, A.A., WOOD, C.W., & FLETCHER, C.M. (1959) Variability in answers to a questionnaire on respiratory symptoms. Br. J. prev. soc. Med., 13: 175-193.

FERRIS, B.G. (1978) Epidemiology standardization project. Am. Rev. Res. Dis., 118 (6): 1-120.

FINCH, S.C. & MORIYAMA, I.M. (1980) The delayed effects of radiation exposure among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1945-79: A brief summary. pp. 16-78 (Radiation Effects Research Foundation Technical Report).

FLETCHER, C.M. & TINKER, C.M. (1961) Chronic bronchitis. A further study of simple diagnostic methods in a working population. Br. med. J., 1: 1481-1498.

FLETCHER, C.M., ELMES, P.C., FAIRBAIRN, A.S., & WOOD, C.W. (1959) The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. Br. med. J., 2: 257-266.

FORSYTH, G. & LOGAN, R.F.L. (1960) The demand for medical care: a study of the case load in the Barrow-in-Furness group of hospitals. Londres, Oxford University Press for Nuffield Provincial Hospital Trust, 153 pp.

FOX, A.J. (1975) Classification of radiological appearance and the derivation of a numerical score. Br. J. ind. Med., 32: 273-282.

FOX, A.J. & ADELSTEIN, A.M. (1978) Occupational mortality: work or way of life? Epidemiol. community Health, 32: 73-78.

FOX, A.J., GREENBERG, M., RITCHIE, C.L., & BARRACLOUGH, R.N.J. (1975) A survey of respiratory disease in the pottery industry, Londres, HMSO, 20 pp.

FOX, J. (1977) Occupational mortality: a new study. Population Trends, 9: 8-15.

FRIBERG, L., PISCATOR, M., NORDBERG, G.F., & KJELLSTROM, T. (1974) Cadmium in the environment, 2è éd., Cleveland, CRC Press.

FRIEDLANDER, B.R. & HEARNE, F.T. (1980) Epidemiologic consideration in studying neurotoxic disorders. In: Spencer, P.S. & Schaumburg, H.H., réd. Experimental and clinical neurotoxicology, Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 650-662.

FUNES-CRAVIOTO, F., LAMBERT, B., LINDSTEN, J., EHRENBERG, L., NATARAJAN, A.T., & OSTERMAN-GOLKAR, S. (1975) Chromosome aberrations in workers exposed to vinyl chloride. Lancet, 1: 459-461.

GAFFEY, W.R. (1976) A critique of the standardized mortality ratio. J. occup. Med., 18: 157-160.

GATTONI, F. & TARNOPOLSKY, A. (1973) Aircraft noise and psychiatric morbidity. Psychol. Med., 3: 516.

GOLDBERG, D. (1972) The detection of psychiatric illness by questionnaire. London, Maudsley Monograph, 156 pp.

GOLDBERGER, J. (1914) The etiology of pellagra. Public Health Reports, 29: 26.

GREEN, M., MEAD, J., & TURNER, J.M. (1974) Variability of maximum expiratory flow-volume and curves. J. appl. Physiol., 26: 121-125.

GREENBERG, G., INMAN, W.J., WEATHERALL, J.A.C., ADELSTEIN, A.M., & HASKEY, J.C. (1977) Maternal drug history and congenital abnormalities. Br. med. J., 11: 853-856.

GREENBERG, M. & LLOYD-DAVIES, T.A. (1974) Mesothelioma Register, 1967-68. Br. J. ind. Med., 31: 91-104.

GUBERAN, E., WILLIAMS, M.K., & WALFORD, J. (1969) Circadian variation of FEV in shift workers, Br. J. ind. Med., 26: 121-125.

GUPTA, K.C., ULSAMER, A.G., & PREUSS, P.W. (1982) Formaldehyde in indoor air; sources and toxicity. Environ. Int., 8: 349-358.

HAENSZEL, W. & KURIHARA, M. (1968) Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J. Natl Cancer Inst., 40: 43-68.

HANNAY, D.R. (1972) Accuracy of health centre records. Lancet, 2: 371-373.

HÄNNINEN, H. (1971) Psychological picture of manifest and latent carbon disulfide poisoning. Br. J. ind. Med., 28: 374.

HÄNNINEN, H., ESKELINEN, L., HUSMAN, K., & NURMINEN, M. (1976) Behavioural effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. Scand. J. Work environ. Health., 2: 240-255.

HART, J.T. (1970) Semicontinuous screening of a whole community for hypertension. Lancet, 2: 233-266.

HEALTH AND SAFETY EXECUTIVE (1978) Audiometry in industry: Report of the HSE Working Group on Audiometry, Londres, HMSO, 18 pp.

HEASMAN, M.A. & LIPWORTH, L. (1966) Accuracy of certification of cause of death. Londres, HMSO, 133 pp. (General Register Officer Studies on Medical Population Subjects, N°20).

HEMINKI, K., AXELSON, O., NIEMI, M., & AHLBORG, G. (1983) Assessment of methods and results of reproductive occupational

epidemiology: Spontaneous abortions and malformations in the offspring of working women. Am. J. ind. Med., 4: 293-307.

HERBST, A.L. & SCULLY, R.E. (1970) Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas. Cancer, 25: 745-757.

HERBST, A.L., ULFELDER, H., & POSKANZER, D.C. (1971) Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumour appearance in young women. New Engl. J. Med., 284: 878.

HIGGINS, I.T.T. (1974) Epidemiology of chronic respiratory disease; a literature review. Research Triangle Park, NC, Environmental Protection Agency, 129 pp (Environmental Health Effects Research Series EPA - 650/1 - 74-007).

HIGGINS, I.T.T. & KELLER, J.B. (1970) Predictions of mortality in the adult population of Tecumseh; Respiratory symptoms, chronic respiratory disease and ventilatory lung function. Arch. environ. Health, 21: 418-424.

HIGGINS, I.T.T., HIGGINS, M.W., LOCKSHIN, M.D., & CANALE, N. (1968) Chronic respiratory disease in mining communities in Marion County, West Virginia. Br. J. ind. Med., 25: 165-176.

HIGGINS, I.T.T., KANNEL, W.B., & DAWBER, T.R. (1965) The electrocardiogram in epidemiological studies: reproductibility, validity and international comparison. Br. J. prev. soc. Med., 19: 53-68.

HIGGINSON, J. (1960) Population studies in cancer. Acta. Um. Int. Cancrum, 16: 1667-1670.

HIGGINSON, J. & MUIR, C.S. (1976) The role of epidemiology in elucidating the importance of environmental factors in human cancer. Cancer Prev. Det., 1: 79-105.

HILLER, R., GIACOMETTI, L., & YUEN, K. (1977) Sunlight and cataract: An epidemiological investigation. Am. J. Epidemiol., 105: 450-459.

HOLLAENDER, A. (1971-1976) Chemical mutagens. Principles and methods for their detection, New York, Plenum Press. Vol. 1-2, 610 pp, Vol. 3, 304 pp, Vol. 4., 364 pp.

HOLLAENDER, A. & DE SERRES, F.J. (1978) Chemical mutagens. Principles and methods for their detection, New York, Plenum Press, Vol. 5, 348 pp.

HOLLAND, W.W., ASHFORD, J.R., COLLEY, J.R.T., MORGAN, D.C., & PEARSON, N.J. (1966) A comparison of two respiratory symptom questionnaires. I. Methodology and observer variation. Br. J. prev. soc. Med., 20: 76-96.

HOLLAND, W.W., BENNET, A.E., CAMERON, I.R., FLOREY, C. du V., LEEDER, S.R., SHILLING, R.S.F., SWAN, A.V., & WALLER, R.E. (1979) 7. Tests of lung function. Special issue on particulate air pollution. Am. J. Epidemiol., 110: 635-650.

HOLMBERG, P.C. & NURMINEN, M. (1980) Congenital effects of the central nervous system and occupational factors during pregnancy. Am. J. ind. Health, 1: 167-176.

HORVATH, M., ed. (1976) Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs. Amsterdam, Elsevier, 334 pp.

INGRAM, R.H. & O'CAIN, C.F. (1971) Frequency dependence of compliance in apparently healthy smokers versus non-smokers. Bull. Physiopathol. Respir., 7: 195-210.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; INTESTINAL MICROECOLOGY GROUP (1977) Dietary fibre, transit-time faecal bacteria, steroids, and colon cancer in two Scandinavian populations. Lancet, 2: 207-212.

JACOBSEN, M. (1972) The basis for the new coal dust standards. Mining Engineer, 131: 269-279.

JENKINS, L.M., TARNOPOLSKY, A., HAND, D.J., & BARKER, S.M. (1979) Comparison of three studies of aircraft noise and psychiatric hospital admissions conducted in the same area. Psychol. Med., 9: 681-693.

KANNEL, W.B., (1976) Some lessons in cardiovascular epidemiology from Farmingham. Am. J. Cardiol., 37: 269-282.

KENNAWAY, E.L. (1944) Cancer of the liver in the negro in Africa and America. Cancer Res., 4: 571-577.

KILBEY, B.J., LEGATOR, M., NICHOLS, W., & RAMEL, C. (1977) Handbook of mutagenicity test procedures, Amsterdam, Elsevier, 485 pp.

KILIAN, D.J., PICCIANO, D.J., & JACOBSON, C.B. (1975) Industrial monitoring: a cytogenetic approach. Ann. N.Y. Acad. Sci., 269: 4-11.

KNAVE, B., OLSE, B.A., ELOFSSON, G., CAMBERALE, F., ISAKSSON, A., MINDUS, P., PERSSON, H.E., STRUWE, G., WENNERBERG, A., & WESTERHOLM, P. (1978) Long-term exposure to jet fuel. II. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed industrial workers with special reference to the nervous system. Scand. J. Work environ. Health, 4: 19-45.

KNUDSON, R.J., BURROWS, B., & LEBOWITZ, M.D. (1976a) The maximum expiratory flow-volume curve: Its use in the detection of ventilatory abnormalities in a population study. Am. Rev. respir. Dis., 114: 871-879.

KNUDSON, R.J., SLATIN, R.C., LEBOWITZ, M.D., & BURROWS, B. (1976b) The maximum expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. Am. Rev. respir. Dis., 113: 587-600.

KRUEGER, D.E., ROGOT, E., BLACKWELDER, W.C. & REID, D.D. (1970) The predictive value of a postal questionnaire on cardio-respiratory symptoms. J. chronic. Dis., 23: 411-421.

LAUWERYS, R.R., ROELS, H., BUCHET, J.P., BERNARD, A., & STANESCU, D. (1979) Investigations on the lung and kidney functions in workers exposed to cadmium. Environ. health Perspect., 28: 137-145.

LEBOWITZ, M.D. & BURROWS, B. (1976) Comparison of questionnaires: The BMRC and NHLI Respiratory Questionnaires and a new self-completion questionnaire. Am. Rev. respir. Dis., 113: 627-635.

LEBOWITZ, M.D. (1981) Respiratory indicators. Environ. Res., 25: 225-235.

LECK, I. (1978) Teratogenic risks of disease and therapy. Contr. Epidem. Biostat. (Basle), 1: 23-34.

LEEDER, S.R., WOOLCOCK, A.J., PEAT, J.K., & BLACKBURN, C.R.B. (1974) Assessment of ventilatory function in an epidemiological study of Sydney schoolchildren. Bull. Physiopathol. Respir., 10: 635-641.

LEGATOR, M., TRUONG, L., & CONNOR, T.H. (1978) Analysis of body fluids including alkylation of macromolecules for detection of mutagenic agents. In: Holleander, A. & De Serres, F.J., éd. Chemical mutagens. Principles and methods for their detection. New York, Plenum Press, Vol. 5, pp. 1-23.

LENZ, W. (1962) Thalidomide and congenital abnormalities (Letter). Lancet, 1: 7219: 45-46.

LEVINE, R.J., SYMONS, M.J., BALOCH, S.A., ARNDT, D.M., KASWANDIK, N.T., & GENTILE, J.W. (1980) A method for monitoring the fertility of workers. J. occup. Med., 32: 781-791.

LIN, R.S. & KESSLER, I.I. (1981) A multifactorial model for pancreatic cancer in man: epidemiologic evidence J. Am. Med. Assoc., 245: 147-52.

LINDSTRÖM, K. (1973) Psychological performance of workers exposed to various solvents. Work Environ. Health, 10: 151-155.

LISHMAN, W.A. (1978) Organic psychiatry. The psychological consequences of cerebral disorder. Oxford, Blackwell, 996 pp.

LITVINOV, N.N. & PROKOPENKO, Ju.I. (1981) [Evaluation de l'importance des risques pour la santé humaine associés aux facteurs environnementaux.] Gig. i Sanit., 10: 71-74 (en russe).

LLOYD-DAVIES, T.A. (1971) Respiratory disease in foundrymen, Londres, HMSO, 73 pp.

LONGO, L.D. (1980) Environmental pollution and pregnancy; Risks and uncertainties for the fetus and infant. Am. J. Obstet. Gynecol., 137: 162-73.

MACMAHON, B., YEN, S., TRICHOPOULOS, D., WARREN, K., & NARDI, G. (1981) Coffee and cancer of the pancreas. New England J. Med., 304: 630-633.

MARICQ, H.R., JOHNSON, M.N., WHETSTONE, C.L., & LEROY, E.C. (1976) Capillary abnormalities in polyvinyl chloride production workers. J. Am. Med. Assoc., 236 (12): 1368-1371.

MARTIN, R.R., LEMELIN, C., ZUTTER, M., & ANTHONISEN, N.R. (1973) Measurement of closing volume: Application and limitations. Bull. Physiopathol. Respir., 9: 979-995.

MASON, T.J., MCKAY, F.W., HOOVER, R., BLOT, W.J., & FRAUMENI, J.F., Jr (1975) Atlas of cancer mortality for U.S. countries: 1950-1969. Bethesda, US Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health, 103 pp.

MAU, G. & NETTER, P. (1974) [Effets du tabagisme à la cigarette chez les parents sur la mortalité périnatale et la fréquence des malformations.] Dtsch Med. Wochenschr., 99: 1113-1118 (en allemand).

MCFADDEN, E.R., Jr & LINDEN, D.A. (1972) A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spiographic manifestation of small airway disease. Am. J. Med., 52: 725-737.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL (1966) Questionnaire on respiratory symptoms and instructions for its use (1966), Londres, Medical Research Council, 30 pp.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL (1976) Questionnaire on respiratory symptoms and instructions for its use (1976), Londres, Medical Research Council, 6 pp.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (1960) Standardised questionnaire on respiratory symptoms. Br. med. J., 2: 1665.

MELEHINA, V.P. & BUŠTUEVA, K.A. (1979) [Valeur informative de différents indices du développement physique dans les études sur les effets sanitaires de la pollution atmosphérique chez les enfants.] Gig. i Sanit., 9: 8-10 (en russe).

MITCHELL, C.J., HUMPHREY, C.S., BULLEN, A.W., & KELLEHER, J. (1977) Diagnostic value of the oral pancreatic function test (PFT). Gut, 19: A979-A980.

MITELMAN, F., BRANDT, L., & NILSSON, P.G. (1978) Relation among occupational exposure to potential mutagenic/carcinogenic agents, clinical findings, and bone marrow chromosomes in acute nonlymphocytic leukaemia. Blood, 52: 1229-1237.

MORGAN, D.C., PASQUAL, R.S.H., & ASHFORD, J.R. (1964) Seasonal variations in the measurement of ventilatory capacity and in the answers of working coal miners to a respiratory symptoms questionnaire. Br. J. prev. soc. Med., 18: 88-97.

MORIYAMA, I.M., BAUS, W.S., HAENZEL, W.M., & MATTISON, B. (1958) Inquiry into diagnostic evidence supporting medical certification of death. Am. J. public Health, 48: 1376-87.

MORRELL, D.C. (1972) Symptom interpretation in general practice. J.R. Coll. gen. Pract., 22: 297-309.

MOSER, C.A. & KALTON, G. (1971) Survey methods in social investigation. Londres, Heinemann, 549 pp.

MOTTALEB, A., KAPP, F., NOGUERA, E.C.A., KELLOCK, T.D., WIGGINS, H.S., & WALLER, S.L. (1973) The Lundh test in the diagnosis of pancreatic disease: A review of five years' experience. Gut, 14: 835-841.

MUIR, C.S. (1975) International variation in high-risk populations. In: Fraumeni, J.F., réd. Persons at high risk for cancer: An approach to cancer etiology and control. New York, Academic Press. pp. 293-305.

MUIR, C.S. (1982) The pathologist's role in cancer epidemiology. In: Grundmann, E., réd. Cancer campaign, Vol. 6, Cancer epidemiology, New York, Gustav Fischer Verlag, pp. 259-273.

MUIR, C.S., MAC LENNAN, R., WATERHOUSE, J.A.H., & MAGNUS, K. (1976) Feasibility of monitoring populations to detect environmental factors, In: Rosenfield, C. & Davis, N., réd. Environmental pollution and carcinogenic risk. Publications scientifiques du CIRC N°13 : Série des symposiums de l'INSERM, 52: Paris, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, pp. 279-293.

MULCAHY, M.T. (1978) Another case of 9P-syndrome. Ann. Genet., 21: 47-49.

MUNRO, J.E. & RATOFF, L. (1973) The accuracy of general practice records. J. R. Coll. gen. Pract., 23: 821-826.

NAGAYO, T. & YOKOYAMA, H. (1974) Cancer of gastrointestinal tract. Early phases and diagnostic features. J. Am. Med. Assoc., 228: 888.

NEEL, J.V., KATO, H., & SCHULL, W.L. (1974) Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. Genetics, 76: 311-326.

NEVIN, N. C. & MERRETT, J.D. (1975) Potato avoidance during pregnancy in women with a previous infant with either anencephaly and/or spina bifida. Br. J. prev. soc. Med., 29: 111-115.

NOGAWA, K., KOBAYSAHI, E., HONDA, R., ISHIZAKI, A., KAWANO, S., & MATSUDA, H. (1980) Renal dysfunctions of inhabitants in a cadmium-polluted area. Environ. Res., 23: 13-23.

OFFICE OF POPULATION CENSUSES AND SURVEYS (1973) Cohort studies, new developments. Studies on Medical and Population Subjects No.25: Londres, HMSO, 13 pp.

OFFICE OF POPULATION CENSUSES AND SURVEYS (1978) Occupational mortality. The Registrar General's Decennial Supplement for England and Wales, 1970-1972. Londres, Her Majesty's Stationery Office, 274 pp (Series DS No.1).

OIT (1980) Classification internationale des radiographies de pneumoconioses. Genève, Organisation internationale du Travail, 56 pp (Édition révisée, Série Sécurité, hygiène et médecine du travail, N°22).

OMS (1967) Etude de la morbidité et de la mortalité : tendances actuelles. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 209 pp (Cahiers de Santé publique, N°27).

OMS (1974) International Pilot Study of Schizophrenia, Genève, Organisation mondiale de la Santé, Vol. 1, 427 pp (OMS, Publication offset N°2).

OMS (1977) Manuel de la Classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès, (Neuvième révision) Genève, Organisation mondiale de la Santé, Vol. I & II. 781 and 641 pp.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (1979) Schizophrenia. An international follow-up study, Chichester, Wiley 436 pp.

OMS (1980a) Classification internationale des maladies. Oncologie (CIM-O). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 169 pp.

OMS (1980b) Critères d'hygiène de l'environnement 14, Rayonnement ultraviolet, Genève, Organisation mondiale de la Santé, pp. 82-84.

PELMEAR, P.L., TAYLOR, W., & PEARSON, J.C.G. (1975) Clinical objective tests for vibration white finger. In: Taylor, W. & Pelmeare, P.L., réd. Vibration white finger in industry, Londres, Academic Press, pp.53-81.

PEPYS, J. (1968) Immunological mechanisms in allergic diseases of the lungs, J. clin. Pathol., 21: 127-131.

PHILLIPS, R.L. (1975) Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among Seventh-Day Adventists. Cancer Res., 35: 3513-3522.

PILAWSKA, H. (1979) Le développement physique des enfants à Szczecin, Pologne. In: Holland, W., Ibsen, J., & Kostrzewski, J., réd. Measurement of levels of health,

Copenhagen, Bureau régional de l'Europe de l'Organisation mondiale de la Santé, pp. 373-379 (Publications régionales, Série européenne, N°7).

PISCATOR, M. (1982) Cadmium and cancer of the prostate. In: Cadmium 81, Proceedings of the Third International Cadmium Conference, Miami, February 1981, Londres, Cadmium Association, pp. 135-137.

POOLING PROJECT RESEARCH GROUP (1978) Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the Pooling Project. J. chron. Dis., 31: 201-306.

PURCHASE, I.F.H., RICHARDSON, G.R., ANDERSON, D., PADDLE, G.M., & ADAMS, W.G.F. (1978) Chromosomal analysis in vinyl chloride-exposed workers. Mutat. Res., 57: 325-334.

RABER, A. (1973) The incidence of impaired hearing in relation to years of exposure and continuous sound level (preliminary analysis of 26,179 cases). Proceedings of an International Congress on Noise, Dubrovnik, pp. 115-138.

REGER, R.B., BUTCHER, D.F., & MORGAN, W.K.C. (1973) Assessing changes in the pneumoconioses using serial radiographs. Am. J. Epidemiol., 98: 243-254.

REID, D.D., CORNFIELD, J., MARKUSH, R.E., & SIEGEL, D. (1966) Studies of disease among migrants and native populations, Great Britain, Norway and the United States. III. Prevalence of cardiorespiratory symptoms among migrants and native born in the United States. Natl Cancer Inst. Mon., 19: 321-346.

ROBERTS, D.V. (1979) A longitudinal electromyographic study of six men occupationally exposed to organophosphorus compounds. Int. Arch. occup. environ. Health, 38: 221-229.

ROELS, H.A., LAWERYS, R.R., BUCHET, J.P., & BERNARD, A. (1981) Environmental exposure to cadmium and renal function of aged women in three areas of Belgium. Environ. Res., 24: 117-130.

ROSE, G.A. (1962) The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. Bull. OMS, 27: 645-686.

ROSE, G.A. (1965) Ischaemic heart disease chest pain. Millbank Mem. Fund. Q., 43: 32-39.

ROSE, G.A. (1968) Variability of angina. Some implications for epidemiology. Br. J. prev. soc. Med., 22: 12-15.

ROSE, G.A. (1971) Predicting coronary heart disease from minor symptoms and electrocardiographic findings. Br. J. prev. soc. Med., 25: 94-97.

ROSE, G.A. & BLACKBURN, H. (1969) Méthodes d'enquête sur les maladies cardio-vasculaires. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 200 pp. (Série des monographies, N°56).

ROSE, G.A., BLACKBURN, H. GILLUM, R.A., & PRINEAS, R.J. (1984) Méthodes d'enquête sur les maladies cardio-vasculaires. 2è éd., Genève, Organisation mondiale de la Santé, 188 pp. (Série des monographies, N°56).

ROSE, G.A., HOLLAND, W.W., & CROWLEY, E.A. (1964) A spygamomanometer for epidemiologists. Lancet, 1: 296.

ROSE, G.A., MCCARTNEY, T., & REID, D.D. (1977) Self administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. Br. J. prev. soc. Med., 32: 42-48.

RUMEAU-ROUQUETTE C., GOUJARD J., HUEL, G., & KAMINSKI, M., réd. (1978) Malformations congénitales. Risques périnataux, Paris, INSERM, 491 pp.

RUSSE, O.A. & GERHARDT, J.J. (1975) International S.F.T.R. method of measuring and recording joint motion. Berne, Hans Huber, 81 pp.

RUSSEL, R.I. (1978) Clinics in gastroenterology. Vol. 7, Investigative tests and techniques, pp 1-552, New York, Saunders.

ŠANDALA, M.G. & ZVINJACKOVSKIJ, Y.I. (1981) [Identification du rôle des divers facteurs intervenant dans l'exposition complexe de la population humaine aux facteurs environnementaux.] Gig. i Sanit., pp. 4-6 (en russe).

SARIČ, M. & HRUSTIC, O. (1975) Exposure to airborne manganese and arterial blood pressure. Environ. Res., 10: 314-318.

SARIČ, M., MARKICEVIC, A., & HRUSTIC, O. (1977a) Occupational exposure to manganese. Br. J. ind. Med., 34: 114-116.

SARIĆ, M., OFNER, E., & HOLETIĆ, A. (1977b) Acute respiratory diseases in a manganese contaminated area. Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in Environment, Toronto 1975, Institute of Environmental Studies, University of Toronto, Symp. Proc., III: 389-398.

SAXEN, L., KLEMETTI, A., & HARO, A.S. (1974) A matched-pair register for studies of selected congenital defects. Am. J. Epidemiol., 100: 297-306.

SCHIFF, L. (1975) Disease of the liver, 4è éd., pp 1-1461. Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique, J.B. Lippincott Co.

SCHWARTZ, M.K. & HILL, P. (1972) Problems in the interpretation of serum cholesterol values. Prev. Med., 1: 167-177.

SEGI, M. (1978) Age-adjusted rates for cancer for selected sites (A-classification) in 52 countries in 1973, Institut Segi d'épidémiologie du cancer, Nagoya, Japon, 30 pp.

SEGI, M. & KURIHARA, M. (1972) Cancer mortality for selected sites in 24 countries. No.6 (1966-1967), Institut Segi d'épidémiologie du cancer, Nagoya, Japon, 137 pp.

SELIKOFF, I.J. & ANDERSON, H.A. (1979) A survey of the general population of Michigan for health effects of polybrominated biphenyl exposure. Report to the Michigan Department of Public Health. Environmental Sciences Laboratory, Mt. Sinai School of Medicine, N.Y. 264 pages.

SHARP, J.T., PAUL, O., & LEPPER, M.H. (1965) Prevalence of chronic bronchitis in an American male urban industrial population. Am. Rev. respir. Dis., 91: 510-520.

SHEPHERD, M. (1974) Pollution and mental health, with particular reference to the problem of noise. Psychiatr. Clin., 7: 226-236.

SHERLOCK, S. (1975) Diseases of the liver. 5è éd., Oxford, Blackwell, pp 1-821.

SHY, M.C., CREASON, J.P., PERLMAN, M.E., MCCLAIN, K.E., & BENSON, F.B. (1970) The Chattanooga School Children Study: Effects of community exposure to nitrogen dioxide, I. Methods, description of pollutant exposure, and results of ventilatory function testing. J. Air. Pollut. Control Assoc., 20: 539-545. II. Incidence of acute respiratory illness. J. Air. Pollut. Control Assoc., 20: 582-588.

SIDDIQUI, A.H. (1955) Endemic fluorosis. Br. med. J., 2: 1408.

SIDORENKO, G.I. (1978) [Problèmes modernes en hygiène de l'environnement.] Gig. i Sanit., 10: 9-15 (en russe).

SINGH, A. & JOLLY, S.S. (1962) Endemic fluorosis. Ind. J. med. Res., 50: 387.

SINGH, A., JOLLY, S.S., & BANSAL, C.C. (1961) Skeletal fluorosis and its neurological complications. Lancet, 1: 197.

SLEISENGER, M.H. & FORDTRAN, J.S. (1978) Gastrointestinal disease. 2è éd., pp 1-1977, Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique, W.B. Saunders.

SOBELS, F.H. (1977) Some problems associated with the testing for environmental mutagens and a perspective for studies in "Comparative Mutagenesis". Mutat. Res., 46: 245-260.

STRAUSS, G.H. & ALBERTINI, R.J. (1977) 6-thioguanine-resistant lymphocytes in human peripheral blood. In: Scott, D., Bridges, B., & Sobels, F.H., ed. Progress in genetic toxicology, Amsterdam, Elsevier/North-Holland, pp. 327-334.

STUMPHIUS, J. (1971) Epidemiology of mesothelioma on Walchern Island. Br. J. ind. Med., 28: 59-66.

TACER, I., SPEIZER, F.E., ROSUER, B., & PRAIG, G. (1976) A comparison between the three largest and three last of five forced expiratory manoeuvres in a population study. Am. Rev. respir. Dis., 114: 1201-1203.

TIMUSS, R.M. (1968) Commitment to welfare. Londres, Allen & Unwin, 272 pp.

TSUCHIYA, K., réd. (1978) Cadmium studies in Japan: A review. Amsterdam Elsevier/North Holland, 376 pp.

TYROLER, H.A. (1977) The Detroit Project Studies of Blood Pressure. A prologue and review of related studies and epidemiological issues. J. chronic. Dis., 30: 613-624.

UICC (1970) Cancer incidence in five continents, Vol. II. Berlin, Springer-Verlag, 388 pp.

US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE: (1973) Plan and operation of the health and nutrition examination survey.

United States 1971-1973 (DHEW, PHS Publ. No. (HSM) 73-1310, Series 1, No.10a, 1973, and No. 10b, 1973).

US NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY (1972) Ophthalmic examination protocol: B. Disease definition. National Center for Disease Statistics, DHEW, PHS, Revised 1972. Washington DC, US Government Printing Office.

VAANANEN, I. (1970) The role of the Medical record in hospital planning systems. In: Anderson, J. & Forsythe, J.M., ed. Information processing of medical records, Amsterdam, North Holland, pp. 160-168.

VAN DER LAAN, G. (1980) Chronic glomerulonephritis and organic solvents, a case control study. Int. Arch. occup. environ. Health, 47: 1-8.

VAN DER LENDE, R. (1969) Epidemiology of chronic non-specific lung disease (chronic bronchitis), Thèse, Université de Groningue, Assen, Van Gorcum.

VAN DER LENDE, R., VISSER, B.F., WEVER-HESS, J., TAMMELIFG, G.J., DE VRIES, K., & ORIE, N.G.M. (1973) Epidemiological investigations in the Netherlands into the influence of smoking and atmospheric pollution on respiratory symptoms and lung function disturbances. Pneumologie, 149: 119-126.

VASKEVIČ, N.N. (1978) [Electro-esthésiométrie et maladies des vibrations.] Gig. Trud. Prof. Zab., 8: 52-54 (en russe).

VICZIAN, M. (1969) [Résultats de l'examen du sperme chez les fumeurs de cigarettes.] Zschr. Haut-Geschl - Krck., Berlin, 44: 183-187 (en allemand).

WATERHOUSE, J.A.H., MUIR, C.S., CORREA, P., & POWELL, J., réd. (1982) Cancer incidence in five continents, Vol. IV, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 811 pp. (Publications scientifiques du CIRC, N°42).

WING, J.K., COOPER, J.E., & SARTORIUS, N. (1974) Measurement and classification of psychiatric symptoms, Cambridge, University Press, 233 pp.

WOOD, P.H.N. (1972) Radiology in the diagnosis of arthritis and reumatism. Trans. Soc. Occ. Med., 22: 69-73.

WYNDER, E.L., LEMON, F.R., & BROSS, I.J. (1959) Cancer and coronary artery disease among Seventh-Day Adventists. Cancer, 12: 1016-1028.

WYNDER, E.L., MABUCHI, K., MARUCHI, N., & FORTNER, J.G. (1973) Epidemiology of cancer of the pancreas. J. Natl Cancer Inst., 50: 645-67.

WYROBECK, A.J. & BRUCE, W.R. (1978) The induction of sperm-shaped abnormalities in mice and humans. In: Hollaender, A. & de Serres, F.J., ed. Chemical mutagens. Principles and methods for their detection. New York, Plenum Press, Vol. 5, pp. 257-285.

YAGAMUCHI, A., YOSHIMURA, T., & KURATSUNE, M. (1971) [Enquête sur les femmes enceintes ayant consommé de l'huile de riz contaminée par des chlorobiphényles et sur leurs nourrissons.] Fukuoka Acta Med., 62: 112-117 (en japonais).

YOSHIMURA, T. (1971) [Analyse épidémiologique des patients "Yosho", eu égard plus précisément au sexe, à l'âge, aux degrés dans la classification clinique et à la consommation d'huile.] Fukuoka Acta Med., 62: 109-116 (en japonais).

ZEINER-HENRIKSEN, T. (1972) The repeatability at interview of symptoms of angina and possible infarction. J. chronic. Dis., 25: 407-414.

ZEINER-HENRIKSEN, T. (1976) Six year mortality related to cardio-respiratory symptoms and environmental risk factors in a sample of the Norwegian population. J. chronic. Dis., 29: 15-33.

5. ORGANISATION ET CONDUITE DES ETUDES

5.1 Introduction

Le plan, l'organisation et la conduite des études épidémiologiques sur les effets sanitaires de la pollution du milieu dépendent des objectifs et de la nature de l'étude. Quand il s'agit de faire des comparaisons géographiques, on compare les taux de morbidité et de mortalité dans des zones où les risques environnementaux (par exemple l'intensité de la pollution) sont différents. Les données existantes sont utilisables dans ce type d'étude, comme dans les études cas-témoins (chapitre 2). Elles sont utiles pour une évaluation initiale des risques. Cependant, de nombreuses études dans lesquelles on examine les effets à long terme des risques environnementaux, sont des études prospectives (de cohorte) (section 2.6). Dans le présent chapitre, on s'attache plus particulièrement aux études prospectives qui sont illustrées par plusieurs exemples. Ce type d'étude exige en principe la coopération des pouvoirs publics et des organismes officiels, de certaines organisations professionnelles, par exemple une association médicale locale, et des populations concernées.

5.2 Protocole de l'étude

Le protocole de l'étude est un document officiel établi par le chef de l'équipe chargée de l'étude, en général un épidémiologiste, en consultation avec ses collaborateurs et avec tous les experts extérieurs pouvant fournir des renseignements et des avis pertinents. Le protocole répond à plusieurs objets : a) il aide le chercheur à axer son effort sur les points critiques de l'étude proposée; b) il précise les objectifs, les hypothèses, la conception de l'étude, les populations étudiées, les méthodes de mesure, les problèmes juridiques et éthiques en cause, les méthodes d'analyse des données et les résultats escomptés; et c) souvent, il servira de document à présenter aux organismes de financement.

De plus, le protocole de l'étude doit comporter une description détaillée de toutes les activités qui sont exécutées durant la phase préparatoire, l'étude pilote et l'étude proprement dite, en vue d'atteindre les objectifs fixés. Le protocole doit donc comprendre les points suivants :

- sujet;
- objectifs;
- cadre général de l'étude, travaux antérieurs;
- calendrier détaillé pour l'ensemble de l'étude comportant les dates à respecter pour chaque phase;

- méthodes de mesure de l'exposition et des effets, y compris la nature des mesures à effectuer, avec indication de l'endroit et du moment des mesures, modèles de questionnaires et de fiches d'enregistrement accompagnées d'instructions sur la façon de les remplir;
- caractéristiques et effectifs des populations étudiées;
- méthodes de choix des échantillons;
- liste de toutes les activités prévues pour la totalité des membres de l'équipe et spécifications correspondantes (y compris leur description de poste); plan de recrutement et de formation des agents de terrain; plan des essais à faire subir aux instruments et aux observateurs;
- précision sur les ressources nécessaires, notamment en locaux, équipements, matériel, services administratifs, etc.;
- plan des dispositions prises avec les autorités locales ainsi qu'avec d'autres organisations concernées, par exemple une association médicale locale.

Avant de donner le coup d'envoi de l'étude, il faut procéder à un dépouillement approfondi de la littérature sur les questions traitées et avoir connaissance des études analogues qui ont déjà été effectuées ou sont en cours (Zvinjackovskij et al., 1980).

5.2.1 Description des problèmes et formulation des hypothèses

La première chose à faire lors de la rédaction d'un protocole, c'est de décrire le problème examiné ainsi que les études antérieures portant sur le même problème et d'indiquer explicitement l'objet de l'étude proposée. Le mieux est de le formuler sous la forme d'une hypothèse, c'est-à-dire d'une question dont la réponse devrait éclairer, du moins on l'espère, l'étiologie, la prévention ou le traitement du problème pathologique étudié.

Il faut ensuite s'assurer que le protocole de l'étude indique de quel genre relève l'étude épidémiologique en cours de planification (chapitre 2) et comporte un plan d'étude détaillé. Le chercheur doit peser les avantages et inconvénients respectifs des diverses conceptions susceptibles d'être retenues pour l'étude considérée (Merkov, 1979; Litvinov & Prokopenko, 1981).

5.2.2 Description des méthodes

Le protocole doit décrire de façon extrêmement détaillée le type et l'effectif des échantillons ainsi que les méthodes de collecte des données, plus précisément le type d'échantillonnage, les questionnaires et instruments à utiliser, les méthodes de mesure de l'exposition environnementale et des effets correspondants ainsi que les méthodes à utiliser pour l'analyse au laboratoire des échantillons recueillis. Il convient en outre de mentionner les méthodes à retenir pour les contrôles d'assurance de la qualité. On s'efforcera de préciser et de normaliser la méthodologie. Il serait utile, le cas échéant, d'indiquer dans quelle mesure les résultats obtenus lors de l'étude pilote ont contribué à faire inclure telle ou telle méthode ou telle ou telle variante dans le plan définitif de l'étude. Il est également bon, à des fins de planification, d'indiquer la durée nécessaire pour la collecte de chaque série de données, et cela pour chacun des sujets.

Les instruments de mesure nécessaires doivent être connus au moment du choix du plan d'étude et des paramètres à mesurer. Il est essentiel qu'ils fassent l'objet d'essais et l'on devra indiquer dans les instructions quelles sont les difficultés éventuelles que soulève l'emploi de tel ou tel instrument ainsi que son manque de précision et d'exactitude.

L'utilisation de questionnaires doit être aussi fréquente que possible compte tenu des objectifs de l'étude. Les questionnaires permettent de connaître la perception (subjective) que les sujets étudiés ont de leur propre santé. La mise au point d'un questionnaire est plus difficile qu'on ne l'imaginerait et l'on ne saurait trop insister sur l'intérêt d'expérimenter le questionnaire avant le début de l'étude. Une explication doit être fournie au sujet des motifs de chaque question. Des dispositions particulières doivent être prises quand l'étude porte sur des personnes ne sachant ni lire ni écrire.

5.2.3 Evaluation des sources de données existant dans les établissements

Dans certaines études épidémiologiques, on peut se servir de données telles qu'on en recueille systématiquement dans les hôpitaux, les services de consultation externe et les autres services de santé, ainsi que dans les services chargés de l'environnement. En pareille circonstance, il faut s'abriter derrière le prétexte de visites à l'établissement considéré pour voir si la façon dont ses archives sont tenues permet de

recueillir des données en accord avec les objectifs préalablement impartis à l'étude. Souvent, les données systématiquement recueillies, tant dans le domaine de la santé que dans celui de la surveillance environnementale, n'ont qu'un intérêt limité pour les études épidémiologiques (sections 2.3 et 2.11). En revanche, elles sont souvent utiles pour l'élaboration des hypothèses (Litvinov, 1978).

5.2.4 Analyse et notification des données

Les méthodes permettant d'informatiser la base de données, quand c'est possible, doivent être fixées avant le début de l'étude. C'est ainsi qu'il faut prévoir les méthodes de saisie, d'édition et de contrôle des données sur ordinateur, ainsi que la façon dont les listes récapitulatives de données seront établies automatiquement.

La méthode la plus utile consiste à établir des plans précis dès le début de l'étude en vue de la tabulation finale. L'établissement des tableaux découle directement des hypothèses retenues et du choix de tel ou tel plan d'étude. Il peut être souhaitable de construire des tableaux et de dessiner des figures "fictives", avec toutes les indications nécessaires, qui donnent une idée de la présentation finale des résultats. Quand on effectue une étude pilote, on peut en profiter pour expérimenter les méthodes d'analyse et le mode de présentation.

Le protocole doit indiquer expressément sous quelle forme et de quelle manière les résultats seront portés à la connaissance du public et des divers participants. Il faut également préciser les autorisations à obtenir avant de diffuser les données (sections 5.6.7.6 et 6.5.1). Si des anomalies ont été constatées chez les participants à l'étude, ces derniers doivent être envoyés à leur médecin en vue d'observations cliniques complémentaires, d'examens ou de leur traitement. Dans la mesure du possible, on se mettra d'accord avec les cliniciens sur la façon de procéder avant le démarrage de l'étude.

5.2.5 Ressources nécessaires

Il est essentiel que le protocole contienne des estimations détaillées concernant le personnel, l'équipement et les ressources financières nécessaires. Ces renseignements sont indispensables aux fins de la planification interne ainsi que pour la soumission du projet aux organismes de financement. L'établissement d'un budget détaillé pour une étude de grande ampleur exige une grande compétence et beaucoup d'expérience. Rien n'est pire dans une étude que de voir les fonds alloués épuisés aux trois-quarts du projet ou de voir ce

dernier durer deux fois plus longtemps que prévu. Une étude pilote de portée limitée mais comportant tous les éléments de l'étude proprement dite constitue (quand il y a lieu) un excellent moyen de contrôler les estimations budgétaires de l'étude projetée et d'affiner ces estimations.

5.2.6 Etudes dans les pays en développement

En 1979, des agents de santé venus de 7 pays en développement^a répartis dans cinq Régions de l'OMS ont pu confronter leur expérience nationale respective quant à l'intérêt et à la faisabilité d'appliquer des techniques épidémiologiques simples au niveau périphérique du système de santé (OMS, 1983). Tous sont tombés d'accord pour reconnaître que l'aspect le plus novateur et intéressant de cette approche consiste dans l'élaboration, par les agents de santé communautaire eux-mêmes, d'un mode approprié de réflexion épidémiologique.

Le mode général de réflexion épidémiologique suggéré par eux est schématisé sur la figure 5.1, tandis que la figure 5.2 illustre l'application de l'épidémiologie aux niveaux périphériques du système de soins de santé.

Il est vraisemblable que le recours judicieux à l'épidémiologie permettra aux agents périphériques d'acquérir une certaine autonomie dans l'organisation de leur propre travail sur la base de l'interprétation scientifique qu'ils ont eux-mêmes de la réalité locale. Ces agents seraient alors davantage capables d'aider la collectivité en vue de sa participation éclairée et de gérer avec efficacité les services locaux de santé.

Les conclusions tirées de l'interprétation épidémiologique des données par les agents de santé eux-mêmes peuvent, en premier lieu, les guider dans leurs activités pratiques quotidiennes à la recherche de solutions aux problèmes sanitaires locaux et à la satisfaction des demandes exprimées en matière de soins de santé. En second lieu, ces conclusions peuvent être présentées de façon à pouvoir être communiquées directement aux membres de la communauté ainsi qu'aux fonctionnaires de l'administration locale. Une telle présentation serait également utile pour les communications avec les services de santé à d'autres niveaux ainsi qu'avec d'autres services publics fonctionnant au niveau périphérique, par exemple les services d'éducation, d'agriculture, de développement communautaire et de travaux publics.

^a Birmanie, Botswana, Equateur, République islamique d'Iran, Malaisie, Niger et Thaïlande.

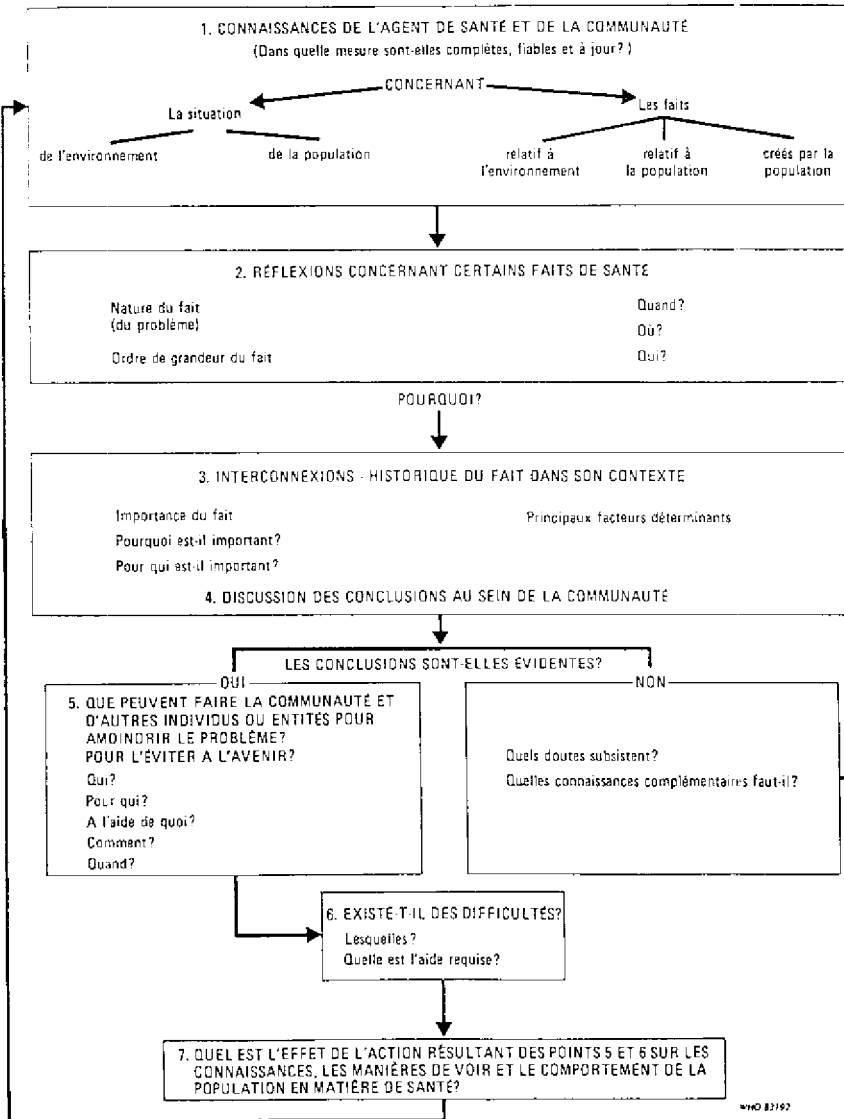


Fig. 5.1. L'approche épidémiologique générale (d'après OMS, 1983).

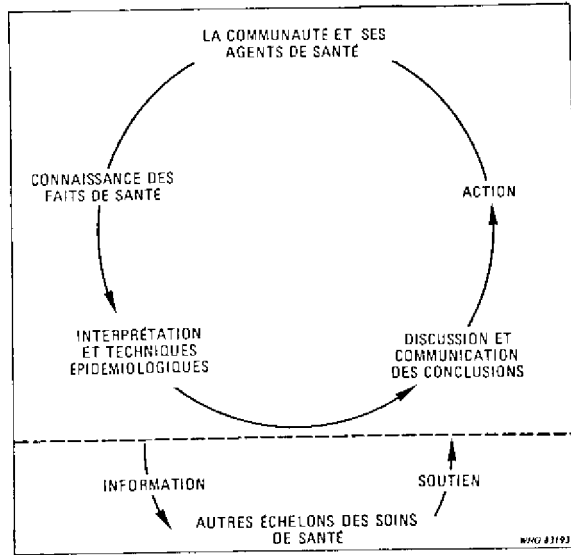


Fig. 5.2. Utilisation de l'épidémiologie à l'échelon périphérique des services de santé (d'après OMS, 1983)

5.3 Considérations éthiques et juridiques

Les impératifs juridiques et sociaux varient d'un pays à l'autre. Depuis quelques années, ils occupent une plus large place dans les préoccupations des responsables. De nombreux établissements universitaires et de recherche et de nombreux services publics font appel à des organismes indépendants pour leur demander d'examiner des projets de recherche sur des sujets humains sous l'angle éthique. Dans un certain nombre de pays, la Loi prévoit la protection de la vie privée des individus et exige des participants à une étude de recherche médicale un "consentement (libre et) éclairé". En revanche, certains pays sont beaucoup moins exigeants. Dans tous les cas, chaque fois que les travaux de recherche scientifique mettent en cause des sujets humains, il faut prendre en considération les codes d'éthique élaborés au niveau international, par exemple ceux du Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (1982).

Le consentement éclairé suppose que chaque participant potentiel soit pleinement informé de la nature générale de l'étude et de toutes les procédures qu'elle comporte, ne soit

soumis à aucune pression, quelle qu'elle soit, visant à obtenir sa participation, reçoive toute latitude de poser des questions au sujet de l'étude et ait la possibilité de se retirer à chaque instant sans subir de préjudice. Bien qu'elle ne soit pas absolument obligatoire, une formule permettant de recueillir le consentement des intéressés par écrit est fréquemment utilisée comme moyen d'informer chacun des participants au sujet de l'étude. Les renseignements donnés sur la formule doivent être lus à haute voix aux participants qui ne savent pas lire et il faut parfois qu'ils soient imprimés en plusieurs langues si la population étudiée est multilingue. Le cas échéant, la communauté et les autorités devront également donner leur consentement à l'exécution de l'étude.

Les chercheurs ont une responsabilité sociale en ce sens que leur activité doit être bénéfique aux collectivités et à la population en général. L'étude doit pouvoir être justifiée du point de vue de la communauté en cause et de ses besoins. Il faut que les avantages de l'étude pour les participants ou la société en général l'emportent largement sur les risques. L'étude du rapport avantages/risques doit tenir compte de considérations socio-culturelles, par exemple des traditions, à côté de considérations relatives au bien-fondé et à l'importance du travail de recherche.

Dans l'exécution d'une étude, la technique utilisée ne doit avoir aucun effet nocif sur les sujets de l'étude. Outre qu'il faut garantir la sécurité de ces derniers, le chef d'équipe est également responsable de la sécurité de ses collaborateurs. Les membres de l'équipe doivent être protégés contre une éventuelle action en justice (moyennant une assurance, s'il y a lieu) à l'occasion de leur travail.

Chaque participants doit par ailleurs être informé en détail des résultats de l'étude le concernant et de leur interprétation. Ces résultats individuels doivent être considérés comme strictement confidentiels et n'être portés à la connaissance de personne, même pas du médecin de famille, sans l'autorisation du participant. Celui-ci doit avoir le droit d'être informé de toute affection médicale découverte au cours de l'étude. Parfois, le patient ou le sujet peuvent bénéficier directement de la mise en évidence d'une maladie ou d'un état de sensibilité jusqu'alors passé inaperçu. En outre, il faut rassurer le patient lorsqu'on ne trouve aucune anomalie. D'un autre côté, il peut être négatif d'informer quelqu'un qu'il a une maladie impossible à traiter efficacement, sans compter que, lorsqu'aucune anomalie n'a été découverte, le patient n'est pas forcé à même d'apprécier la valeur provisoire et limitée d'un examen négatif. Ces facteurs ont été pris en compte lors du dépistage de maladies. Dans certains cas, des individus chez qui l'on

découvre des anomalies qui sont divulguées risquent de se voir refuser certains emplois ou certains contrats d'assurances. Même lorsque la recherche a en moyenne des résultats bénéfiques, certains sujets peuvent y perdre plus qu'ils n'y gagnent du point de vue de leur tranquillité d'esprit ou de leur gêne physique ou psychologique. En outre, même quand le chercheur a pris toutes les précautions possibles afin de protéger les sujets et qu'il les a informés honnêtement de tous les risques et avantages possibles, il n'en a pas fini avec les problèmes d'éthique; ces derniers sont présents à toutes les phases de l'étude, depuis sa conception jusqu'à la publication des résultats et font intervenir des questions telles que l'honnêteté scientifique ou le souci d'humanité.

5.3.1 Secret médical^a

L'une des grandes difficultés de la recherche épidémiologique est le problème du caractère confidentiel de certains éléments. Au sens plus habituel, cette expression vise l'identification des divers patients et la divulgation à d'autres individus de renseignements médicaux concernant ces patients. Dans de nombreuses recherches cliniques, il est facile de discuter avec le patient et d'obtenir son autorisation en vue de la divulgation de données le concernant. Cependant, dans certaines études épidémiologiques, il peut être souhaitable de consulter les dossiers concernant d'importants groupes de patients sans prendre directement contact avec les intéressés. En pareilles circonstances, il est parfois difficile sinon impossible d'entrer en contact avec chacun des patients pour obtenir son autorisation. Cela entraînerait en effet une hausse considérable des coûts et un surcroît de complexité, spécialement si l'étude porte sur un effectif élevé. Le taux de réponse peut alors être beaucoup plus faible car de nombreux sujets ne sont pas contactés. Il se pose alors la question de savoir si ce taux est suffisant pour qu'on puisse obtenir des médecins qualifiés de l'hôpital l'autorisation d'utiliser ces données, à condition qu'on puisse mettre sur pied d'autres mécanismes rationnels de sauvegarde. Il va de soi que le type de renseignements qu'on peut tirer des dossiers des patients est fort intéressant mais, même lorsqu'on examine des points qui ne risquent guère de soulever des controverses (par exemple la tension artérielle ou le taux d'hémoglobine), les personnes qui procèdent à l'extraction de ces données risquent de faire des

^a D'après la communication du Professeur W.E. Waters, Southampton General Hospital, Angleterre.

découvertes plus délicates (par exemple les antécédents psychiatriques ou des examens vénéréologiques). D'autres questions se posent au sujet des mécanismes de sauvegarde jugés raisonnables. Combien d'individus peuvent avoir accès à ces renseignements ? Dans quelles conditions seront-ils conservés ? Par exemple, seront-ils mis en mémoire sur ordinateur ou dans des registres, auquel cas est-ce que ces registres seront constamment gardés dans des armoires fermant à clef ?

Cependant, le caractère confidentiel du type d'informations que l'épidémiologiste peut être amené à utiliser concerne parfois des groupes, et non seulement les patients eux-mêmes. Par exemple, il arrive qu'il faille éviter l'identification précise de petits groupes de sujets, par exemple ceux qui vivent dans une région déterminée ou font partie de certaines minorités. Il peut également être nécessaire de protéger des groupes de médecins et infirmières qui dispensent des soins à ces patients et, parfois même, un ensemble d'établissements médicaux ou la région desservie correspondante, selon les résultats particuliers de l'étude.

La préservation du caractère confidentiel des résultats pose parfois des problèmes très ardues, et il faut bien admettre que les besoins de la société dans son ensemble sont parfois en conflit avec ceux des individus. Un souci excessif du caractère confidentiel des données empêche parfois l'utilisation de certaines données cliniques - alors même que l'anonymat des patients et des médecins en cause a été levé - sous prétexte que, au départ, ces données avaient été recueillies à des fins différentes et qu'on n'a pas obtenu le consentement explicite des intéressés en vue de l'étude en cause.

Un autre point de vue face à ce problème est celui du médecin qui juge justifié d'obtenir le droit d'employer ces informations, selon des modalités garantissant l'anonymat, dès lors que des sauvegardes raisonnables sont prévues au cours de l'étude et que ces données soient employées pour le bien de tous.

De nombreux médecins pourront adopter une attitude intermédiaire entre les deux positions extrêmes qui précèdent. A qui revient le soin de trancher en face d'une proposition particulière ? Il conviendrait peut-être de reconnaître plus explicitement que, dans des circonstances particulières, certaines données pourront être utilisées pour le bien de tous même sans l'approbation expresse de chaque personne concernée. Il ne faut pas oublier que ce type d'étude porte parfois sur plusieurs centaines, sinon plusieurs milliers, de sujets et qu'obtenir l'autorisation de tout un chacun relèverait de l'utopie dans n'importe quelle enquête.

La préservation du caractère confidentiel des données s'étend souvent à d'autres dossiers que ceux du service de santé. Par exemple, dans les études sur les maladies professionnelles, on se sert fréquemment des états de paie de diverses usines. Ceux-ci sont conservés fort longtemps par de nombreuses entreprises et les renseignements qu'ils contiennent permettent d'effectuer une étude de cohorte rétrospective. A l'évidence, la base de sondage qu'ils constituent et dont l'intérêt pour l'épidémiologiste est considérable, avait été établie à l'origine sans que le personnel en cause se doute que, longtemps peut-être après la mort des intéressés, elle pourrait servir à l'étude des répercussions sanitaires dans la profession considérée. Pourtant, si on limitait tant soit peu l'utilisation des états de paie par l'épidémiologiste, des données sur les risques sanitaires attachés à telle ou telle profession seraient perdues pendant de longues années, sinon définitivement.

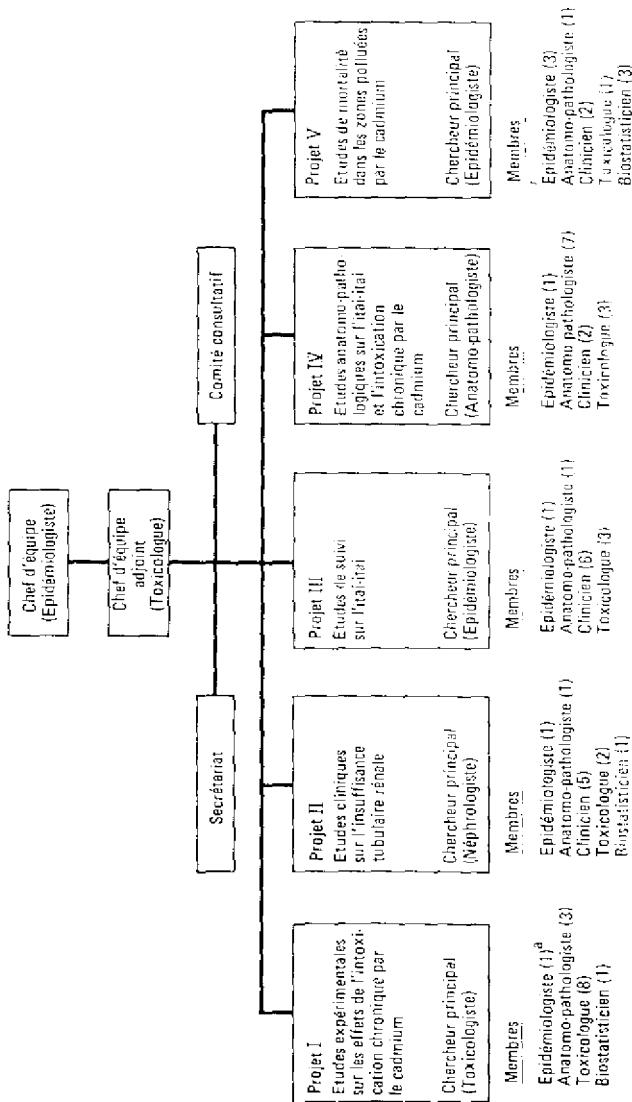
Le problème du caractère confidentiel des données médicales enregistrées soulève des problèmes d'éthique de plus en plus nombreux, et cela d'autant plus que les systèmes d'information deviennent plus importants et complexes. Tout d'abord, se pose la question juridique de savoir qui a la "propriété" des dossiers médicaux - le médecin, le malade ou l'administration sanitaire ? En second lieu, se pose la question de savoir si cette propriété vise le support de l'information ou l'information elle-même. Enfin, il existe d'autres questions délicates, par exemple quant à l'identité des personnes qui sont légalement habilitées à avoir accès à l'information ou à interdire cet accès.

Bien que de nombreuses données médicales soient actuellement archivées, c'est souvent quand on utilise ces données pour des recherches ou qu'on les rapproche d'autres données concernant les différents malades que des problèmes d'éthique apparaissent. On redoute qu'il y ait intrusion dans la vie privée et, dans de nombreux pays, c'est devenu un problème sur lequel s'affrontent les hommes politiques. On craint que ces données puissent maintenant être rapprochées les unes des autres de façon précise, grâce à l'informatique et à d'autres moyens, tandis qu'autrefois la société bénéficiait d'une double protection, la réticence de nombreux cliniciens à divulguer ces renseignements et la puissance beaucoup plus limitée des méthodes de traitement de l'information.

5.4 Calendrier de l'étude

La durée totale impartie pour la préparation et l'exécution de l'étude peut être subdivisée en trois périodes, une pour la phase préparatoire, une autre pour la phase pilote et une dernière pour l'étude proprement dite.

FIG. 5.3
COMPOSITION DE L'ÉQUIPE CHARGÉE DES
"ÉTUDES D'ENSEMBLE SUR L'ITAÏ-ITAI ET L'INTOXICATION CHRONIQUE PAR LE CADMIUM"
(1978 - 1979)
D'après Shigamatsu, 1978.



^a Les chiffres indiqués entre parenthèses indiquent le nombre de personnes.

Fig. 5.3 Composition de l'équipe chargée des "études d'ensemble sur l'itaï-itaï et l'intoxication chronique par le cadmium" (1978-1979) D'après Shigamatsu, 1978.

5.4.1 Phase préparatoire

La phase préparatoire comporte trois opérations préliminaires : a) faire le point des données disponibles; b) déterminer les objectifs précis de l'étude; et c) arrêter la conception de l'étude et élaborer son protocole.

Une fois le protocole établi, les étapes logistiques pratiques qui vont aboutir à l'exécution effective de l'étude sur le terrain peuvent commencer. Bien qu'il y ait diverses opérations à effectuer, il est bon de se rappeler que les travaux peuvent porter sur plusieurs d'entre elles simultanément. On peut représenter ces opérations sous forme d'un graphe, fort utile pour l'organisation de l'étude de divers points de vue : a) le diagramme aide le chef d'équipe à organiser et à répartir les innombrables tâches qu'il faut effectuer simultanément lors de la préparation puis de l'exécution d'une étude; b) il peut jouer simultanément le rôle d'un calendrier et d'une liste de contrôle, permettant au responsable de voir d'un coup d'oeil si les diverses activités se déroulent conformément ou non aux prévisions; c) enfin, la préparation du graphe aide le responsable à reconnaître à l'avance les goulets d'étranglement possibles, lui permettant ainsi de revoir le calendrier, de redistribuer les tâches plus équitablement et d'éviter les retards; et d) la préparation d'un graphe permet au responsable d'identifier le "chemin critique", c'est-à-dire la succession d'opérations au niveau de laquelle un éventuel retard se traduirait par un retard équivalent de l'ensemble de l'étude, toutes les autres tâches étant supposées exécutées avec une efficacité pourtant maximale.

Lors de cette phase préparatoire, diverses opérations pratiques doivent être effectuées :

- négociations avec les autorités locales, les chefs et notables de la collectivité, les associations professionnelles locales, etc., selon le cas;
- première prise de contact avec les sujets étudiés;
- recrutement et formation des membres de l'équipe chargée de l'étude;
- essai préliminaire des questionnaires;
- préparation de toutes les instructions indispensables aux agents de terrain et des divers imprimés, y compris des instructions de codage;
- essai des instruments et mise à l'épreuve des observateurs;
- achat des équipements et autres matériels nécessaires;
- location des locaux éventuellement indispensables pour l'étude;
- préparation des principaux programmes d'analyse sur ordinateur des données à recueillir.

5.4.2 Etude pilote

L'étude pilote doit être un moyen efficace de juger le bien-fondé général, la faisabilité et la bonne adaptation de l'étude projetée et de vérifier l'exactitude des estimations de coût et de durée. Si, en général, elle ne devrait pas durer plus de 2 ou 3 jours à un endroit donné, l'étude pilote n'en doit pas moins être une opération à part entière portant sur une population similaire. On s'efforcera de reproduire le rythme et de retrouver la philosophie de l'étude proprement dite. A la fin de l'étude pilote, le responsable doit ou bien renoncer à l'étude proprement dite, si elle semble définitivement impraticable, soit lui apporter les modifications et correctifs nécessaires. Il importe de prévoir un laps de temps suffisant entre l'étude pilote et l'étude proprement dite pour qu'on puisse précisément modifier la seconde au vu des résultats de la première. L'étude pilote doit en outre être l'occasion de vérifier si la formation des participants est satisfaisante, dans des conditions de terrain contrôlées (voir la section 5.6.5 pour de plus amples précisions).

5.4.3 Etude proprement dite

Deux notions doivent être au centre de la planification et de l'exécution de l'étude proprement dite : a) tous les éléments et toutes les personnes en cause doivent se trouver sur place au moment voulu; et b) aucune modification n'est plus possible à ce stade. Parfois, il est utile de construire, pour l'étude proprement dite, un nouveau diagramme précisant le calendrier des examens que devront subir les sujets de l'étude et celui de la conduite des entrevues et de la collecte des données écologiques. On fixera les horaires avec soin, compte tenu des heures et des jours où les sujets sont disponibles et des saisons où une étude sur le terrain est praticable.

Le graphe doit comporter le calendrier prévu pour 1) l'analyse des données recueillies, 2) une discussion détaillée de la façon d'interpréter les résultats obtenus et d'en tirer les conclusions, 3) la communication des résultats aux parties intéressées (section 5.6.7.6) et 4) la publication de l'étude.

5.5 Composition de l'équipe

La composition de l'équipe chargée de l'étude varie selon le plan et la portée de cette dernière et selon l'importance des ressources disponibles. Quelquefois, l'équipe existe déjà, par exemple au sein d'un établissement de santé publique, à moins qu'on ne la constitue spécialement en vue

d'une étude particulière, ces deux formules pouvant éventuellement être combinées. Certaines études, spécialement les études préliminaires visant à dégager une hypothèse, n'ont souvent besoin que des services d'un chercheur principal (un épidémiologiste). Les études portant sur l'analyse de données existantes peuvent nécessiter un ou deux spécialistes de plus, par exemple en statistique et en informatique.

5.5.1 Direction de l'équipe et épidémiologie

En matière d'éco-épidémiologie, une équipe doit constituer un mélange judicieux de spécialistes venus d'horizons différents. Dans les études de portée limitée, l'épidémiologiste doit être familiarisé avec les autres disciplines en cause. En général, la direction de l'équipe revient à un épidémiologiste qui est en principe le mieux à même d'avoir une bonne vue d'ensemble du projet et de ses objectifs et d'être, sinon véritablement compétent dans les autres disciplines, du moins familiarisé avec elles. Le chef de l'équipe est responsable de la planification d'ensemble et de l'exécution de l'étude, du maintien de la cohésion au sein de l'équipe et, en fin d'étude, de l'analyse, de l'interprétation et de la notification des données.

5.5.2 Examens cliniques

Dans certaines études, l'exécution des examens médicaux ou des mesures cliniques nécessite le recours à un clinicien même si l'épidémiologiste a une qualification médicale. C'est particulièrement vrai quand les examens cliniques à exécuter sont extrêmement spécialisés. Parfois, il est indispensable d'amener sur place des spécialistes de la médecine clinique et l'équipement correspondant ou de conduire tous les sujets étudiés, ou une partie d'entre eux, chez un clinicien, par exemple dans un hôpital. La mise au point récente d'équipements miniaturisés portatifs et de nombreux examens cliniques rendent plus facile l'exécution d'un certain nombre d'épreuves cliniques sur le terrain. Il importe d'indiquer, dès le départ, que les examens cliniques exécutés au cours de l'étude devront l'être conformément à un protocole uniforme pour tous les médecins examinateurs et pour tous les sujets.

5.5.3 Experts en statistique

Le statisticien a un rôle essentiel dans la planification de l'étude, son informatisation et l'analyse des données. Même dans une étude de portée restreinte, il est recommandé de s'entourer des avis d'un statisticien. Au stade de la planification, celui-ci travaillera, en rapport étroit avec le chef

d'équipe, à l'établissement du plan d'étude, à la définition des procédures de choix des sujets étudiés, à l'élaboration des questionnaires et autres documents qui seront utilisés pour la collecte de données normalisées et exploitables et, point capital, à formuler les hypothèses de l'étude en termes quantitatifs, en allant jusqu'à fournir les modèles des principaux tableaux définitifs, mis à part les chiffres qui seront recueillis plus tard, bien avant le début des opérations sur le terrain. Pendant l'étude, le statisticien devra revoir les données et les fichiers informatiques initiaux et signaler les éventuelles omissions, incohérences ou erreurs contenues dans les données. En principe, le statisticien appréciera la qualité des données en comparant les résultats des différents observateurs et codeurs et aidera le chef d'équipe dans leur analyse et leur interprétation.

5.5.4 Eco-physicochimistes

Ceux-ci, dont la tâche consiste à effectuer des prélèvements et des mesures, ont également une place importante à tenir dans une équipe chargée d'une étude d'éco-épidémiologie. Avant le début des opérations sur le terrain, leur fonction consiste à aider le chef d'équipe à définir la méthodologie de la surveillance de l'environnement et à établir les liaisons avec un ou plusieurs laboratoires pour s'assurer que ces derniers sont à même de traiter et d'analyser les échantillons qui vont être recueillis. Sur le terrain, l'éco-physicochimiste, avec l'aide éventuelle d'un ou plusieurs adjoints ou techniciens dans le cadre des études importantes, est chargé de collecter, d'étiqueter et de conserver dans de bonnes conditions les échantillons prélevés dans le milieu ambiant, d'assurer l'étalonnage des appareils de mesure et de mettre en oeuvre les procédures d'assurance de la qualité.

Quand on prévoit d'utiliser une instrumentation complexe ou sophistiquée au cours d'une étude sur le terrain, il peut être bon de s'assurer les services d'un spécialiste pour l'entretien et la réparation, le cas échéant.

5.5.5 Enquêteurs et techniciens

Certaines études nécessitent le recours à des enquêteurs, chargés d'administrer des questionnaires, et à des techniciens chargés de l'exécution des diverses épreuves cliniques. Si l'étude porte sur la santé des travailleurs, il faut souvent faire appel à des spécialistes de l'hygiène industrielle. Souvent, on ne dispose pas d'enquêteur ou de technicien convenablement formé, de sorte qu'il faut fréquemment recruter des personnes moins expérimentées et leur donner la formation

voulue en vue d'une tâche précise. Une étude sur le profil des bons enquêteurs n'a pas confirmé l'idée selon laquelle un talent inné ou des connaissances propres conditionneraient la qualité des enquêtes (Kahn & Cannell, 1965). Il semble que la réussite des enquêtes dépende davantage de la perception que les sujets interrogés ont de l'enquêteur, dans lequel ils voient quelqu'un avec qui l'on peut communiquer. L'enquêteur doit joindre les manières ouvertes du commerçant à une certaine "sensibilité sociale". Ces qualités sont le fruit à la fois de la formation et de l'expérience. Parfois, des enquêteurs spécialisés sont indispensables quand les sujets interrogés sont handicapés (par exemple sourds ou aveugles) ou analphabètes ou encore lorsqu'ils parlent une autre langue.

Le nombre d'enquêteurs et techniciens à employer dépend de la nature de l'étude, de l'effectif de la population étudiée, de l'endroit où les enquêtés seront interrogés (chez eux, sur leur lieu de travail ou dans un dispensaire), de la disponibilité prévue des enquêtés et de l'époque des travaux sur le terrain. Comme tout observateur a nécessairement son "équation personnelle" qui risque de fausser les résultats de l'étude, il est conseillé ou bien d'utiliser les services d'un seul observateur ou, dans le cas contraire, de se donner la possibilité de contrôler et de corriger les différences entre observateurs. En outre, en affectant les sujets de l'étude aux enquêteurs/techniciens de façon aléatoire, on parvient à réduire et à évaluer le biais imputable à ceux-ci.

Dans une étude de terrain de grande envergure, des enquêteurs et techniciens principaux peuvent être nécessaires pour assurer la surveillance et le contrôle de l'activité des autres enquêteurs et techniciens qui sont alors répartis en plusieurs groupes, chacun avec un chef de groupe à sa tête. Ces derniers doivent être à la fois expérimentés et aptes à assumer des responsabilités. C'est à eux que revient le soin de vérifier que les questionnaires sont revenus bien remplis et que les épreuves ont été exécutées correctement.

5.5.6 Services d'appui

D'autres spécialistes sont parfois utiles pour la mise au point des questionnaires (par exemple des sociologues et des psychologues), des épreuves (par exemple des physiologistes, des toxicologistes et des biochimistes) et des graphes (spécialistes en organisation). Quand on dispose d'une base d'échantillonnage, il est généralement nécessaire d'employer du personnel à temps partiel pour l'archivage des listes ou dossiers existants. Ce personnel est capable, sous la direction d'un statisticien expérimenté et de ses adjoints et avec l'aide d'instructions écrites parfaitement détaillées, de

choisir dans la base d'échantillonnage les unités d'échantillonnage appropriées et d'en dresser la liste.

Quand on ne dispose pas de base d'échantillonnage qui soit utilisable et qu'il faut procéder à un échantillonnage dans la région étudiée, on recrutera un groupe de personnes capables d'établir la liste de toutes les habitations. Les intéressés doivent être parfaitement informés de leur tâche et munis d'instructions écrites détaillées ainsi que de cartes des zones étudiées ou des groupes d'habitations. Leur activité doit être supervisée très étroitement car c'est de sa qualité que dépendent la complétude et la validité de la base d'échantillonnage.

Souvent, diverses personnes, telles que des infirmières, des aides-soignants, des assistantes sociales ou des agents communautaires bénévoles, qui habitent la région où va se dérouler l'étude ou qui y sont affectés, possèdent des renseignements importants sur l'état sanitaire, les coutumes sociales ou d'autres aspects importants de la vie communautaire - renseignements du plus grand intérêt pour la planification de l'étude. Ces personnes peuvent également participer, de façon très efficace, au recrutement de sujets en vue de l'étude. Lors de l'exécution d'une importante étude de terrain, il est indispensable de prévoir des bureaux pour les agents de terrain. Dans de nombreuses études, même lorsqu'on utilise des questionnaires ou d'autres formules à remplir par les intéressés eux-mêmes, il est nécessaire de contrôler les réponses aux questions et, éventuellement, de procéder à un codage supplémentaire, ce qui exige les services d'un personnel à plein temps ou à temps partiel. Quand la portée de l'étude est limitée, ces employés constituent parfois l'unique personnel d'appoint nécessaire. Dans le cas des études de plus grande portée, le personnel d'appui nécessaire peut également comporter des secrétaires, des codeurs, des techniciens de laboratoire, des diététiciens, des réceptionnistes et des hygiénistes.

5.5.7 Considérations particulières applicables aux pays en développement

La conduite des études épidémiologiques, spécialement dans les pays en développement, est parfois confiée aux agents des soins de santé primaire, sous la surveillance d'un épidémiologiste expérimenté (OMS, 1983). Ces agents peuvent être recrutés parmi l'une ou plusieurs des catégories suivantes : agents de la protection sociale, infirmières, aides-soignants, sages-femmes, visiteuses de santé, éducateurs en matière de planification familiale, inspecteurs sanitaires et techniciens d'assainissement. Fréquemment, ils constituent la "cheville ouvrière" du système des soins de santé primaires et ont une

connaissance précieuse de la situation sanitaire locale. Ils travaillent à la collecte et à la notification quotidiennes des données épidémiologiques. Des connaissances et des qualifications épidémiologiques de base sont indispensables à ces agents de soin de santé primaire.

5.5.8 Exemple : équipes chargées de l'étude de la maladie itai-itai et de l'intoxication chronique par le cadmium^a

Une épidémie d'une maladie caractérisée par une ostéomalacie très douloureuse s'est produite dans une zone rurale du nord-ouest du Japon. Par suite des douleurs caractéristiques de cette maladie, elle a été baptisée itai-itai (aïe-aïe) par le clinicien local qui l'a signalée pour la première fois. Ce spécialiste et ses collaborateurs ont attribué cette épidémie à la présence de cadmium dans le riz consommé par les malades. Ce cadmium est supposé provenir des décharges d'une mine de zinc située en amont, d'où la contamination des rivières en aval.

Les remous sociaux provoqués par cette maladie ont abouti, en 1963, à la constitution d'une équipe chargée d'étudier l'itai-itai grâce à la subvention accordée par les pouvoirs publics pour une période de trois ans. L'étude a comporté l'examen clinique et pathologique des malades ainsi qu'une enquête épidémiologique fondée sur la méthode cas-témoins et sur le dosage du cadmium dans divers compartiments de l'environnement (rizières et autres cultures, eau de la rivière, eau de pluie, sol des champs de paddy, etc.) ainsi qu'à la source. Des études expérimentales portant sur le cadmium ont également été effectuées. En janvier 1967, un rapport conjoint a été rédigé et sa conclusion était que, selon toute vraisemblance, le cadmium était bien responsable de cette maladie.

Entre temps, une importante enquête sanitaire avait été lancée, en 1965, dans toutes les régions du Japon polluées par le cadmium. La responsabilité en avait été confiée à une équipe nouvellement constituée par l'Association japonaise de santé publique bénéficiant d'une subvention du Ministère de la santé et de la protection sociale, car on s'était rendu compte que la pollution par le cadmium intéressait d'autres régions que la zone d'endémie à itai-itai. A partir de 1969, ces régions polluées par le cadmium ont été désignées par le

^a Sur la base de la contribution du Dr I. Shigematsu, Fondation de recherche sur les effets des rayonnements, Hiroshima, Japon.

Ministère de la santé et de la protection sociale sous le nom de "Zone sous surveillance pour pollution du milieu par le cadmium".

Lors de la création, en 1971, de l'Agence japonaise pour l'environnement, divers groupes de recherche sur les effets du cadmium, appuyés par le Ministère de la santé et de la protection sociale, ont été intégrés au sein d'une équipe de recherche d'ensemble dont la composition est représentée sur la figure 5.3 (Shigematsu, 1978). Cette équipe de recherche a effectué diverses études coordonnées par un épidémiologiste, désigné en qualité de chef d'équipe :

- i. études expérimentales sur les effets de l'intoxication chronique par le cadmium;
- ii. études cliniques sur l'insuffisance tubulaire rénale;
- iii. études de suivi sur l'itai-itai;
- iv. études anatomo-pathologiques sur l'itai-itai et l'intoxication chronique par le cadmium;
- v. études de mortalité dans les zones polluées par le cadmium.

5.6 Mise en oeuvre de l'étude

5.6.1 Accords conclus avec les autorités locales et la population étudiée

Les autorités locales doivent être informées des objectifs de l'étude et du détail de son organisation. Ces renseignements devraient les convaincre de l'intérêt de l'étude projetée pour l'amélioration de la santé de la population locale ainsi que de l'innocuité des méthodes qui seront mises en oeuvre.

Quand l'étude porte sur la population générale, le concours de l'administration locale peut être utile pour obtenir la base d'échantillonnage et les données écologiques qui sont systématiquement recueillies dans la zone étudiée. Cette administration peut également contribuer à l'organisation d'une étude sur le terrain, par exemple en prêtant des locaux où seront effectués les examens. Lorsque l'étude porte sur un groupe de travailleurs, la direction des entreprises (et les syndicats locaux, s'il y a lieu) peuvent faciliter l'organisation des interrogatoires ou des autres examens dans l'entreprise. En cas de besoin, des réunions doivent être organisées avec les fonctionnaires, les chefs et notables de la communauté, les représentants des associations professionnelles concernées, etc., en vue de leur fournir des renseignements détaillés sur l'étude et de s'assurer leur coopération.

La méthode choisie pour informer les sujets de l'étude de la nature et des objets de cette dernière, point important pour obtenir leur coopération active, varie selon le plan de l'étude. S'il faut demander son concours à une proportion importante de la population, la méthode la plus efficace consiste en principe à faire appel aux médias (radio, presse) ou à organiser des réunions au niveau de la communauté. Si le taux de sondage est faible, des contacts individuels, par la poste ou par des visites à domicile, sont mieux adaptés.

5.6.2 Constitution des échantillons

L'évaluation préliminaire de la base d'échantillonnage choisie, autrement dit de la population à l'intérieur de laquelle l'échantillon sera prélevé, doit être confiée à un chercheur qualifié au cours de la phase préparatoire. Kish (1965) a récapitulé comme suit les types de problèmes que posent les bases d'échantillonnage : caractère incomplet de la base, présentation, dans la liste, de groupes d'éléments sous forme d'un élément unique, présence de "blancs" ou d'unités de sondage étrangères et répétition, dans la liste, de certaines unités d'échantillonnage qui sont ainsi comptées plusieurs fois. Une évaluation définitive de la base d'échantillonnage peut être effectuée lors de l'étude pilote. Si l'on estime que les insuffisances de cette base sont minimales par comparaison aux autres erreurs inhérentes à l'étude et qu'il serait trop onéreux de corriger la base, la pratique habituelle consiste à négliger le problème et à utiliser la base telle quelle (Sagen, 1970). Une fois la base d'échantillonnage choisie, il convient d'établir le nombre d'unités d'échantillonnage (individus ou habitations) à prélever et d'établir le plan d'échantillonnage avant le début de l'étude sur le terrain.

5.6.2.1 Exemple : méthodes d'échantillonnage

L'objectif essentiel de l'étude épidémiologique effectuée à Crakovie sur les affections respiratoires chroniques non spécifiques était d'estimer la prévalence, jusqu'alors inconnue, de ces affections dans la population urbaine adulte polonaise (Collective Work, 1969; Sawicki, 1969a, 1977). Comme il était impossible et injustifié d'examiner la totalité de la population visée, on a décidé de procéder par sondage aléatoire. La population visée regroupait les résidents de la ville de Crakovie nés entre 1898 et 1949, à l'exclusion de la population des collectivités. L'étude proprement dite a été prévue pour 1968. Au cours de la phase préparatoire, qui a débuté à la fin de 1965, on a exploré les bases d'échantillonnage disponibles. On s'est aperçu que les listes

électorales étaient périmées. En revanche, on disposait des fichiers de l'habitat dans chacun des six Conseils de district. Ces fiches contenaient l'adresse des habitations et le nom des personnes y résidant en permanence.

On a décidé d'utiliser ce fichier de l'habitat comme base d'échantillonnage. Les unités d'échantillonnage étaient les logements et les unités d'étude consistaient dans la totalité des résidents nés entre 1898 et 1949. Etant donné que les fichiers de chaque district étaient tenus séparément pour chacune des circonscriptions (arrondissements) constituant le district, on a décidé de faire de ces arrondissements autant de strates et de choisir séparément les habitations dans chacune d'elles. Autrement dit, le plan d'échantillonnage, établi avec l'aide de spécialistes, consistait dans un échantillonnage stratifié par grappes en plusieurs étapes.

La première étude pilote a eu lieu en mai 1965 dans l'un des districts. Sur le nombre total de fiches contenues dans le fichier du district, 200 ont été choisies. On a remis aux enquêteurs une liste d'adresses des logements ainsi retenus (nom de la rue et numéro, nombre d'appartements) ainsi que les noms des habitants permanents de ces logements. En outre, on a communiqué aux enquêteurs l'adresse du logement immédiatement classé dans le fichier après chacun des logements incorporé dans l'échantillon, ainsi que le nom des habitants correspondants. Avec cette façon de procéder, les enquêteurs pouvaient vérifier s'il existait des logements supplémentaires entre chaque logement faisant partie de l'échantillon et le logement suivant du fichier, ce qui permettait de voir dans quelle mesure la base d'échantillonnage était complète. Cette technique connue sous le nom d'"intervalle semi-ouvert" (Sagen, 1970) permet d'évaluer la proportion des éléments manquants dans la base de sondage.

L'étude pilote a montré que les listes des noms des habitants incorporés dans le fichier comportaient des inexactitudes et étaient partiellement périmées. On a donc décidé que, lors de l'étude proprement dite, les enquêteurs recevraient uniquement l'adresse des logements choisis mais sans les noms des habitants et auraient pour instruction d'interroger tous les habitants permanents de ces logements, nés de 1898 à 1949. En cas de doute sur le lieu de résidence, on considérerait comme résidente toute personne ayant passé la plupart des nuits (au moins 4 nuits par semaine) dans le logement considéré au cours des 6 mois précédant l'enquête.

Le contrôle de la complétude de la base de sondage a montré que le nombre d'éléments manquants était négligeable. En revanche, on a constaté qu'un nombre appréciable d'appartements portaient le même numéro précisé par une lettre, par exemple 2a et 2b ou 16a, 16b, 16c, etc., à la suite de la sub-division du bâtiment ou de l'adjonction d'une partie

nouvelle. De plus, on s'est aperçu que certains appartements portant le même numéro mais une lettre différente étaient, selon les cas, regroupés sur la même fiche ou inscrits sur des fiches séparées. Après avoir examiné diverses solutions et leurs conséquences, on a finalement décidé de regrouper à l'intérieur du fichier, avant de procéder au choix de l'échantillon, toutes les fiches relatives à des appartements portant le même numéro et une lettre différente et de les traiter comme constituant un seul et même appartement. Les enquêteurs ont reçu pour instruction d'examiner tous les appartements portant l'un des numéros choisis, indépendamment de la lettre suivant éventuellement ce numéro.

Une seconde étude pilote, de portée restreinte, a été exécutée en décembre 1960 et elle a confirmé l'utilité et le bien-fondé de la méthode ci-dessus.

L'analyse des données recueillies au cours de l'étude pilote a permis d'établir la taille de l'échantillon pour l'étude proprement dite, d'estimer l'importance de l'erreur d'échantillonnage et d'apprécier les effets du regroupement en grappes et de la stratification. Le plan d'échantillonnage appliqué était sans influence sur l'importance de l'erreur d'échantillonnage. Il n'existait pas de corrélation intra-classes à l'intérieur des grappes (logements). Dans ces conditions, il était possible d'appliquer à l'analyse des données des méthodes statistiques simples, adaptées au cas d'un sondage aléatoire sans biais.

La stratification pratiquée n'a pas réduit l'erreur d'échantillonnage, mais on a tout de même décidé de conserver le plan initial pour l'étude proprement dite car il était commode d'extraire séparément l'échantillon (adresses de logements) pour chacune des strates, c'est-à-dire chacun des arrondissements.

Avant de démarrer l'étude, on a choisi des tables de nombres au hasard. Etant donné que la ville comportait 39 arrondissements, on a choisi 39 points au hasard dans ces tables. Ces points (nombres) ont constitué chacun le point de départ pour le tirage au hasard de numéros pour chaque arrondissement. Des instructions précises ont été établies au sujet du choix de ces numéros.

Dans l'ensemble des 39 arrondissements, le nombre de fiches a été calculé simultanément. Au cours des calculs, les fiches ont été regroupées par paquets de 50 séparés les uns des autres par un cavalier (fixé au bas de la dernière fiche). Compte tenu de l'effectif précédemment fixé pour l'échantillon et du nombre estimatif moyen d'adultes habitant chaque logement, on a décidé, en se guidant sur les résultats de l'étude pilote, de retenir 1930 logements pour l'ensemble de la ville. Connaissant le nombre total de logements, on a ainsi pu calculer le taux de sondage. A partir de ce taux, on

a établi le nombre de logements à incorporer dans l'échantillon pour chacun des arrondissements. Les numéros de logement dans chacun de ces arrondissements ont ensuite été choisis par tirage dans les tables de nombres au hasard, conformément aux instructions données. Après contrôle du choix ainsi opéré, on a noté les numéros ainsi tirés au hasard sur les listes préparées pour chacun des arrondissements. Ces listes ont été communiquées à l'administration de chaque arrondissement où des employés ont établi la liste des adresses correspondantes. La mise en place de cavaliers pour séparer les paquets consécutifs de 50 fiches ont facilité la recherche dans le fichier des numéros d'ordre des logements faisant partie des échantillons. Grâce à cette technique simple, on n'a pas eu à passer en revue la totalité des fiches, ce qui aurait été laborieux et fort long. L'ensemble de l'opération a pris trois jours. Le tirage des numéros au hasard a été confié à trois personnes. Le calcul du nombre de logements par arrondissement et le choix des adresses ainsi que la confection des listes correspondantes, sur la base des numéros tirés au hasard, ont été confiés à 39 employés des bureaux de l'administration d'arrondissement où étaient conservés les fichiers, sous la supervision de 6 personnes. Chacun des 45 intéressés était muni d'instructions détaillées.

5.6.3 Mise au point des imprimés et des questionnaires

Toutes les données d'une étude épidémiologique doivent d'abord être consignées sur un imprimé ou un questionnaire. Il est essentiel que ceux-ci soient bien conçus si l'on veut obtenir une présentation satisfaisante des données. Les divers imprimés utilisés permettent de noter le résultat des mesures et des entretiens (questionnaires), les résultats des épreuves de laboratoire et toute autre observation méritant d'être consignée (par exemple les remarques de l'observateur sur la fiabilité des données enregistrées).

Les imprimés doivent être faciles à remplir et à lire et aussi brefs que possible. La présentation doit faire ressortir immédiatement la présence éventuelle de renseignements manquants. Avant d'arrêter la présentation définitive, il faut essayer l'imprimé et voir si l'extraction des données en vue de leur mise en tableau, leur codage ou leur mise directe en mémoire sur ordinateur, ne présentent pas de difficultés. Il est souhaitable de limiter au minimum la nécessité de recoder et de recopier les données recueillies dans les imprimés utilisés pour l'enquête ou au laboratoire. Chacune de ces opérations consomme en effet des ressources et peut être l'occasion d'introduire de nouvelles erreurs. Le format, le matériau (papier ou carton), la couleur et la présentation typographique des fiches doivent également être

soigneusement étudiés, le choix dépendant de la réponse aux questions suivantes. Quel va être leur mode de stockage ? dans des armoires, des boîtes à fiches ou des fichiers proprement dits ? Qui sera chargé de les remplir ? des infirmières, des techniciens, des médecins, des employés ou les sujets étudiés eux-mêmes ? Dans quelles conditions seront-ils remplis ? dans un dispensaire, une antenne mobile, à domicile ou en plein air ?

Diverses phases sont essentielles pour l'établissement d'une fiche :

- a) énumérer toutes les informations élémentaires à consigner sur la fiche;
- b) ces données sont-elles toutes utiles ? Dans le cas contraire, supprimer les données superflues;
- c) placer les divers points dans l'ordre correspondant à celui dans lequel les réponses seront normalement obtenues et établir un premier projet de présentation;
- d) demander aux autres membres de l'équipe leurs observations et leurs critiques, particulièrement à ceux qui auront à remplir l'imprimé et à assurer le traitement des données, et apporter au premier projet les modifications éventuelles nécessaires;
- e) arrêter le choix du format, du matériau, de la couleur et de la typographie, et faire réaliser un prototype;
- f) essayer ce prototype dans le cadre d'une étude pilote réaliste;
- g) contrôler qu'on peut commodément assurer le traitement des données recueillies au moyen de l'imprimé (codage, vérification et transcription, mise en mémoire de l'ordinateur);
- h) apporter les nouvelles modifications éventuellement nécessaires.

Le questionnaire doit comporter le nom et l'adresse de la personne interrogée ou l'adresse du logement choisi, le nom et le numéro d'identification de l'enquêteur, prévoir un cadre pour les observations éventuelles de l'enquêteur, par exemple la date de la première visite et des visites suivantes s'il y a lieu, le temps consacré à l'interrogatoire, les raisons ayant rendu celui-ci impossible (refus de l'intéressé, logement trouvé vide, absence temporaire des intéressés, impossibilité d'établir le contact avec l'enquêté par suite d'une maladie mentale, etc.) et la liste de tous les membres du ménage, selon les besoins.

Néanmoins, un questionnaire doit toujours être aussi court et facile à remplir que possible et être agencé de façon à faciliter les contrôles de complétude et d'exactitude ainsi que le traitement des données.

Quand on envisage une étude de suivi, il est bon de noter sur l'imprimé les changements de résidence ou les changements de nom des personnes interrogées.

5.6.4 Planification du contrôle des données et de l'établissement des programmes informatiques

Au cours de l'étude, les données peuvent provenir de toute une série de sources (parfois éloignées les unes des autres) et porter sur une durée inégale, pouvant se chiffrer en années. Il faut organiser et suivre l'acheminement des données depuis leurs sources jusqu'à l'endroit où elles seront analysées et conservées. Le plan peut consister simplement en une liste systématique et détaillée des étapes nécessaires; il peut également s'agir d'un ordinogramme plus savant établi par un analyste de système. Dans une étude de grande envergure, l'opération peut exiger le recours à un service de contrôle des données chargé de les recevoir à partir de points de collecte et de les examiner avant leur transfert au stade suivant du circuit.

Les méthodes de contrôle visent avant tout à s'assurer qu'aucun document n'est perdu. Le risque qu'un manuscrit soit égaré ou détruit par inadvertance dans un dispensaire, un laboratoire, une antenne mobile aux multiples activités est très réel et ne doit pas être négligé. Lors de la réception d'un lot de données en un point de contrôle, il faut compter le nombre d'éléments du lot (imprimés, fiches, etc.). La nature de ces éléments et leur nombre sont inscrits dans un registre des entrées et comparés aux indications qui figurent sur le bulletin de transfert qui a été rempli au point de départ. Les discordances sont notées et doivent donner immédiatement lieu à une enquête. Il peut être bon que le point de contrôle délivre un accusé de réception au point d'expédition.

Comme on l'indique à la section 5.4.1, il est bon de commencer la préparation des programmes informatiques avant le début de l'étude pilote sur le terrain. On peut préparer à l'avance les programmes concernant la création et la manipulation des fichiers, le contrôle des erreurs ainsi que le contrôle de cohérence des données concernant chacun des sujets de l'étude. On peut rédiger de nouveaux programmes ou choisir les programmes qui conviennent dans les progiciels statistiques existants. On s'assurera que les programmes en question sont valables et bien adaptés en les utilisant sur une série de documents fictifs spécialement préparés. Il est bon d'introduire dans ces données fictives des erreurs intentionnelles en vue de vérifier que les programmes de dépistage des erreurs donnent satisfaction, compte tenu des objectifs fixés.

5.6.5 Formation du personnel

Il n'est pas facile de recruter et de former une équipe compétente (au niveau de l'encadrement et au niveau de l'exécution) et d'en assurer durablement la productivité; pourtant, des collaborateurs et un personnel expérimentés constituent le principal atout dont puisse disposer le chef d'équipe. Il est prudent de recruter et de former le personnel au tout début du projet et de bien faire comprendre aux intéressés combien il importe qu'ils restent en place jusqu'à l'achèvement de l'étude, de façon à réduire au minimum les écarts tenant à l'observateur ainsi que le coût de la formation.

La formation du personnel de l'équipe doit, de préférence, être confiée à des personnes qualifiées ou au moins à des membres du personnel anciens et expérimentés, et cela conformément à un programme soigneusement établi. Au début de la période de formation, tout le personnel doit recevoir la série complète des instructions, imprimés, formules, etc. qui seront utilisés lors de l'étude proprement dite. Les objectifs et l'organisation de celle-ci doivent alors être expliqués à tous les membres du personnel, de même que les méthodes de recherche appliquées. La formation doit en principe être dispensée en groupe, car l'expérience montre que cette méthode est plus efficace et plus économique pour l'acquisition de qualifications nouvelles.

Les enquêteurs jouent un rôle capital dans les études épidémiologiques et doivent recevoir une formation approfondie. Cette formation doit les aider à acquérir une connaissance suffisante de la question étudiée, notamment des objectifs et de l'organisation de l'étude, les sensibiliser aux aspects déterminants des relations humaines qui s'établissent lors de l'enquête et les aider à acquérir une bonne technique d'enquête, par exemple à savoir motiver les enquêtés (Kahn & Cannell, 1965). Les enquêteurs doivent être à même d'expliquer les objectifs de l'étude aux personnes qu'ils interrogent et de les convaincre de l'importance de leur rôle. Il faut apprendre aux enquêteurs que leur comportement, leur langage et même leur habillement peuvent influencer sur les personnes interrogées. Les questionnaires à utiliser doivent être expliqués en détail. On remettra aux enquêteurs des instructions écrites précises. Un bon exemple de ce type d'instructions figure dans l'Epidemiology Standardization Project de l'American Thoracic Society (Ferris, 1978).

Une des méthodes particulières de formation des enquêteurs consiste à leur faire jouer tour à tour le rôle de l'enquêteur et celui de l'enquêté, en se servant du questionnaire qui sera effectivement utilisé lors de l'étude. La formation des

enquêteurs doit se poursuivre dans le cadre d'une étude pilote. La qualité de leur prestation doit alors faire l'objet d'une évaluation critique, débouchant éventuellement sur une formation individuelle complémentaire.

L'analyse statistique de la nature et du sens des erreurs propres à l'enquêteur peut se faire, au choix, lors de l'étude pilote ou de l'étude proprement dite si les personnes interrogées sont affectées au hasard aux divers enquêteurs (Ury, 1965; Sawicki, 1969b, 1977).

5.6.6 Etude pilote

Il est éminemment souhaitable d'effectuer une étude pilote (comme il l'a été dit à la section 5.4.2) pour contrôler que les divers éléments de l'étude principale ont été bien choisis, à savoir son protocole, la taille de l'échantillon, la méthode d'échantillonnage, les enquêteurs, les analyses de laboratoire, les questionnaires, les instructions destinées aux agents de terrain et les méthodes d'analyse statistique des données recueillies, y compris les programmes informatiques.

En outre, il est bon que les questionnaires et épreuves soient expérimentés dans le cadre d'un essai de portée restreinte précédant l'étude pilote. C'est spécialement important quand on se sert pour la première fois d'un nouveau questionnaire ou d'une nouvelle épreuve ou quand le questionnaire qui sera utilisé dans l'étude proprement dite est une traduction ou qu'il a été appliqué auparavant dans un contexte socio-culturel différent. En d'autres termes, les questionnaires doivent être parfaitement adaptés à la situation locale. Il faut cependant qu'ils soient aussi normalisés que possible.

Toutes les méthodes de mesure doivent être expérimentées avant l'étude proprement dite pour qu'on ait la certitude d'obtenir alors des résultats comparables avec tous les instruments et tous les observateurs. On opère généralement en mesurant la fiabilité (reproductibilité) des mesures. Souvent, la validité des mesures est difficile à apprécier faute de critères de validité (par exemple parce qu'on ne connaît pas les valeurs "réelles") ou de méthodes de référence. Les mesures effectuées à l'aide d'un instrument (par exemple la tension artérielle ou un volume ou débit ventilatoire) sont entachées d'une double erreur : une erreur instrumentale et une erreur propre à l'observateur (voir l'exemple donné à la section 5.6.6.1); en revanche, l'interprétation d'un cliché radiographique est seulement sujette aux erreurs inhérentes à l'observateur (voir exemple à la section 5.6.6.2). L'évaluation des écarts dans le premier cas exige une méthodologie statistique rigoureuse, permettant de

distinguer les deux types d'erreur. Avant d'entreprendre l'étude proprement dite, il faut connaître les caractéristiques des instruments (exactitude, précision, sensibilité, spécificité).

D'autres problèmes peuvent être une cause d'erreur. Par exemple, quand on se sert d'appareils électriques, il faut résoudre les problèmes que posent les pannes ou les fluctuations de tension, fréquentes dans les pays en développement. L'appareillage simplifié utilisable sur le terrain, par exemple des "mini-instruments" pour les radiographies ou les épreuves fonctionnelles risquent d'entraîner des erreurs plus élevées.

D'autres activités préparatoires sont indispensables à la conduite de l'étude proprement dite : le recrutement et la formation du personnel supplémentaire qui se révélerait nécessaire, la préparation des documents définitifs sur la méthodologie de l'étude, l'achat de matériel, par exemple de réactifs, et la location et la mise en état des locaux indispensables.

5.6.6.1 Exemple : essai de spiromètres et évaluation de l'équation personnelle de l'observateur

Dans une étude épidémiologique effectuée en Pologne sur les effets sanitaires à long terme de la pollution atmosphérique (Rudnik et al., 1978), on a mesuré la capacité ventilatoire d'enfants à l'aide de débitmètres de pointe du type Wright et de spiromètres LODE D-53.

Lors de la phase préparatoire, avant l'étude pilote, les appareils de mesure ont été essayés, parallèlement à l'examen et à la formation des techniciens (observateurs).

Cinq débitmètres de pointe ont été affectés d'une lettre choisie au hasard, tandis qu'un numéro était attribué à chacun des deux observateurs. Il y avait donc au total 10 "traitements" possibles; le plan d'expérience a été organisé selon le modèle d'un carré latin 10 x 10. Dix enfants ont participé à l'expérience, chacun d'eux effectuant tour à tour l'épreuve dix fois. On a noté le résultat des trois expirations techniquement satisfaisantes. Les valeurs maximale et moyenne du débit expiratoire de pointe ont été soumises à une analyse de variance. Cette analyse a montré qu'une fois éliminée l'influence des écarts biologiques normaux entre enfants, il existait une variance résiduelle témoignant de différences entre les débitmètres. Deux d'entre eux donnaient lieu à une erreur systématique et ont donc été éliminés.

De même, deux spiromètres LODE D-53 ont été désignés au moyen d'une lettre tandis qu'on affectait un numéro à deux observateurs. Le plan d'expérience a donc pris la forme d'un carré latin 4 x 4, l'épreuve étant pratiquée trois fois de

suite. Douze enfants ont participé à l'étude, la valeur maximale obtenue lors des trois enregistrements a été utilisée pour calculer le volume expiratoire forcé en trois quart de seconde ($FEV_{0,75}$) ainsi que la capacité vitale forcée (CVF). L'analyse des résultats obtenus a montré que les écarts entre les enfants examinés rendaient entièrement compte de la variance. Il n'existait pas de différence significative entre les spiromètres ou entre les observateurs.

En se servant d'un spiromètre et d'un débitmètre de pointe, on a étudié différentes combinaisons de positions, assise ou debout, et l'emploi d'une pince nasale. Le plan d'expérience était celui d'un carré latin 8 x 8 et les épreuves ont été effectuées trois fois. Vingt-quatre enfants ont participé à l'étude. On a noté la valeur maximale du débit expiratoire de pointe et de la capacité vitale forcée. Une analyse de variance a montré que la seule source de variation tenait aux écarts biologiques normaux entre enfants. Il n'y avait aucune différence significative entre les mesures effectuées en position assise ou en position debout et avec ou sans pince nasale, qu'il s'agisse de la capacité vitale forcée ou du débit expiratoire de pointe.

5.6.6.2 Exemple : évaluation de l'équation personnelle du technicien de radiographie

Le plan d'une étude épidémiologique portant sur les affections respiratoires non spécifiques chroniques à Cracovie (Sawicki et al., 1969) comportait un examen de clichés radiographiques de petites dimensions (70 x 70 mm); en cas de lésions, on prenait un cliché de plus grand format. Dans l'étude pilote, on a étudié l'influence des erreurs propres à l'observateur sur l'interprétation des clichés en vue de trouver une méthode qui permettrait de réduire cette influence au minimum.

Des clichés de petites dimensions ont été pris sur 363 sujets. A titre de référence, on a également pris un cliché de grandes dimensions tous les 8 sujets. Le nombre exact de ces clichés de référence était de 45. Après interprétation des clichés de petites dimensions, on a effectué une nouvelle radiographie, de format normal, pour les 31 sujets chez qui l'on avait relevé des anomalies. L'interprétation des clichés de petites dimensions a été confiée à 3 personnes, identifiées par une lettre de code (A, B ou C), chacun d'eux examinant les clichés à deux reprises de façon indépendante, à intervalle de plusieurs semaines. Avant la seconde interprétation, les clichés ont été mélangés de sorte que l'opération s'est déroulée dans un ordre différent par rapport à la première fois. On a ensuite confié l'interprétation des clichés aux trois personnes simultanément, chacune d'elle

ayant connaissance de son interprétation les deux autres fois. L'interprétation des clichés de grandes dimensions a également été confiée à chacun des observateurs, A, B ou C, séparément, puis aux trois mêmes personnes simultanément. En cas de divergence d'interprétation, un quatrième observateur, jouant le rôle d'arbitre, était chargé de trancher. Aux fins de l'analyse statistique, les résultats ont été répartis en quatre groupes : "aucune anomalie", "anomalies de la silhouette cardiaque", "lésions tuberculeuses" et "autres anomalies". Quand les clichés étaient classés à la fois dans les 2^e et le 3^e groupes ou dans les 3^e et le 4^e groupes, ils étaient finalement rattachés au 3^e groupe. Quand ils étaient classés à la fois dans les 2^e et le 4^e groupes, ils l'étaient dans le 2^e groupe.

L'étude statistique a été effectuée par une double analyse de variance. Les différences ont été évaluées d'une part entre les couples d'observateurs, d'autre part entre les couples d'interprétations fournies par un même observateur, en appliquant le test du chi-carré à des variables appariées. La concordance des résultats a été étudiée d'après la valeur des pourcentages ou des coefficients d'agrément (Robinson, 1957), cette dernière méthode étant la principale.

Les analyses ont montré qu'il existait d'importantes différences entre observateurs dans l'interprétation des clichés, de petites ou de grandes dimensions. L'écart le plus important concernait l'interprétation des clichés ne présentant pas d'anomalies ou présentant des anomalies de la silhouette cardiaque. L'erreur "intra-observateurs" était beaucoup plus faible que l'erreur "inter-observateurs". Après analyse statistique détaillée, on a décidé que, lors de l'étude proprement dite, on se contenterait d'une seule interprétation de chacun des clichés de petites dimensions, en en confiant le soin aux observateurs A et C.

5.6.7 Etude proprement dite

5.6.7.1 Contacts préliminaires

Il est vivement recommandé, dans les études portant sur une population, d'écrire à l'avance aux sujets de l'étude. Dans cette lettre, il faut les informer des objectifs de l'étude, des méthodes appliquées, du calendrier prévu et leur donner toute autre précision utile. Selon la nature de l'étude, cette lettre préalable devrait motiver les sujets et les encourager à remplir scrupuleusement les questionnaires, à coopérer avec l'enquêteur et à se présenter aux examens médicaux prévus. Quand on a affaire à une population d'analphabètes, on peut obtenir les mêmes résultats en organisant une réunion au niveau de la collectivité ou en prenant contact

avec chacun des intéressés. En tout état de cause, il faut faire savoir à toutes les personnes concernées que les données recueillies seront considérées comme confidentielles de façon à protéger leur vie privée. La lettre doit être signée du chef d'équipe ou d'une personne connue des sujets étudiés pour être de confiance et elle peut être expédiée par la poste ou par estafette.

5.6.7.2 Etudes par interrogatoire direct

Quand les questionnaires sont destinés à être remplis par les intéressés eux-mêmes, ils peuvent être expédiés en même temps que la lettre ci-dessus, ou par courrier séparé. Il faut suivre et noter les envois et les retours des questionnaires et contrôler la correction des réponses. On mettra au point la méthode à appliquer en cas de non-réponse. Une possibilité consiste à envoyer une ou plusieurs lettres de rappel; on peut aussi juger nécessaire d'appeler au téléphone les sujets qui n'ont pas répondu ou leur rendre visite à domicile. Il faut aussi prendre une décision en ce qui concerne le traitement des réponses manquantes à une partie des questions. La solution peut consister à écrire de nouveau à l'enquêté, à l'interroger au téléphone ou à lui rendre visite sur place.

Quand le questionnaire est administré par un enquêteur, les travaux préparatoires comprennent la répartition au hasard des enquêteurs entre les sujets ou les logements choisis, la fixation du calendrier des visites pour chaque enquêteur et le choix du mode de traitement des données. Avant le passage de l'enquêteur, il convient d'écrire aux intéressés en leur demandant de bien vouloir participer à l'étude et en leur précisant la date approximative du passage de l'enquêteur ainsi que son nom.

Comme autres travaux de bureau à effectuer au cours de l'étude principale, il faut noter : a) la fourniture aux enquêteurs des questionnaires, des instructions et de la liste des adresses des enquêtés ou des logements et l'organisation de leurs visites à domicile; et b) l'enregistrement des résultats du travail de chaque enquêteur dans des dossiers spéciaux (nombre d'interrogatoires réalisés, refus, personnes impossibles à atteindre ou non disponibles).

5.6.7.3 Examens médicaux et examens complémentaires

Des locaux spéciaux doivent être prévus pour les examens médicaux et autres. Souvent, il est plus facile d'obtenir des locaux convenables quand l'étude se déroule dans des entreprises ou dans des écoles. En revanche, quand l'étude porte sur un échantillon de la population générale, l'aménagement de

locaux convenables pose davantage de problèmes. En présence de maladies infectieuses comme la grippe, il est prudent de ne pas utiliser les dispensaires, les hôpitaux, etc., malgré leur commodité. Les locaux choisis doivent être facilement accessibles par les transports publics et, pour inciter les sujets à venir se faire examiner, on peut leur remettre des tickets de bus ou de train. Si besoin est, on prévoiera des emplacements de parking suffisants. Diverses installations sont nécessaires dans les locaux choisis, des salles d'accueil et d'attente, des pièces pour les interrogatoires ou les examens, des toilettes, etc.

Il existe diverses méthodes pour inviter les sujets à venir subir les examens prévus. Quand les examens médicaux ou examens complémentaires font suite à un entretien avec un enquêteur, c'est ce dernier qui peut s'en charger. Dans les autres cas, on peut envoyer des convocations par la poste, mais cette méthode est en général assez peu efficace. Il convient de prévoir une méthode particulière pour les refus et les sujets à problèmes. En général, on envoie un enquêteur sur place ou des lettres de rappel par la poste; on peut aussi appeler les intéressés au téléphone. Afin d'augmenter le taux de réponse, une possibilité consiste à exécuter certaines mesures au domicile même des sujets étudiés, quand on dispose pour cela d'instruments portatifs. Il faut envisager le transport de certaines personnes, en particulier les handicapés et les personnes âgées, sur les lieux des examens.

Quand l'étude fait intervenir plusieurs observateurs et plusieurs instruments, chaque observateur et chaque instrument doit se voir attribuer un numéro d'identification. Les numéros seront inscrits sur la fiche concernant chaque sujet. La méthode décrite à la section 5.6.6 en vue de mesurer les erreurs systématiques tenant aux instruments ou aux observateurs est également utilisable pour l'analyse des résultats obtenus de l'étude sur le terrain proprement dite. Quand cette dernière est achevée, il est indéniablement trop tard pour améliorer la qualité des mesures mais si l'on connaît l'origine et l'importance des divers biais affectant les mesures, on peut éviter les interprétations fausses et améliorer la justesse de la conclusion finale.

5.6.7.4 Mesures physico-chimiques dans l'environnement

Dans toute étude faisant intervenir des mesures dans l'environnement, un important problème d'organisation est celui de la distribution des points d'échantillonnage conformément aux objectifs fixés à l'avance et conformément au plan d'échantillonnage. Plusieurs difficultés doivent être surmontées. Par exemple, il peut être stipulé dans le plan de l'étude que les prises d'air des instruments de mesure de la

pollution atmosphérique doivent être situées à une hauteur uniforme précisée au-dessus du niveau du sol et à une certaine distance des grandes artères et des cheminées d'usines. Parfois, il est difficile de trouver des endroits répondant à ces conditions pour y implanter toutes les stations d'échantillonnage. Le consentement de la population locale peut être nécessaire pour l'installation d'un poste de mesure, spécialement quand il s'agit d'instruments bruyants.

On établira un plan pour la collecte et le transport des échantillons. Les laboratoires doivent être convenablement équipés et disposer d'opérateurs compétents. On préparera des fiches pour l'enregistrement des résultats et l'on notera l'identité des échantillons d'après le lieu et la date de prélèvement. Enfin, on adoptera des méthodes de contrôle garantissant la qualité des mesures.

Il faut prévoir des solutions appropriées en cas d'événements inattendus, par exemple l'endommagement de certains appareils.

5.6.7.5 Rapprochement et évaluation des données

Comme les sujets étudiés sont en général soumis à divers types d'examen, par exemple un interrogatoire, un examen médical, des épreuves complémentaires, etc., il faut pouvoir regrouper des renseignements concernant le même sujet mais qui ont été obtenus à différents endroits et consignés sous diverses formes. Il convient donc d'utiliser le même numéro d'identification ou symbole individuel sur tous les imprimés. Dans les études de suivi où le même sujet est revu une ou plusieurs fois, le symbole ou numéro d'identification utilisé précédemment sera de nouveau inscrit sur chaque imprimé ou série d'imprimés lors de l'étape suivante.

De nos jours, les problèmes de regroupement qui se posent lors de l'analyse des données sont généralement résolus par l'informatique. Chaque questionnaire ou fiche d'enregistrement comporte l'indication de la date et du lieu des mesures. Chaque échantillon prélevé dans l'air, l'eau, les aliments, les tissus humains, etc., est de même identifié par le lieu et la date de la collecte sur les fiches d'enregistrement. Cette façon de procéder facilite le regroupement des données émanant de diverses sources.

Quand toutes les données sont mémorisées sur ordinateur, l'étape suivante consiste à établir un listage récapitulatif et à passer en revue les valeurs aberrantes qui seront alors rectifiées conformément aux instructions fixées. Le chef d'équipe et un épidémiologiste/statisticien doivent alors, à l'aide de l'ordinateur, établir divers paramètres simples numériques et démographiques : nombre de participants, taux global de participation, analyse de la participation en

fonction, par exemple, de l'âge, du sexe, du lieu de résidence ou de la profession, taux de participation pour chacun des sous-groupes, etc. Si une enquête spéciale a été réalisée auprès d'un échantillon de non-répondants, il est souhaitable de comparer les sujets qui ont ou non spontanément répondu et de mettre en évidence les principales caractéristiques qui les opposent. Une fois ces préliminaires indispensables achevés, on peut passer à l'étape finale spéciale, la mise en tableaux, et effectuer d'autres calculs, suggérés par les résultats ou nécessaires en vue d'éliminer l'influence des variables parasites potentielles (sections 2.5, 6.4.5.3 et 6.4.6).

5.6.7.6 Notification des résultats

Il est essentiel que les participants à une étude aient connaissance des résultats obtenus, sans quoi il ne faut guère compter que l'équipe chargée de l'étude soit invitée ultérieurement en vue d'une enquête de suivi. Cependant, il faut éviter de divulguer les résultats avant vérification et de céder aux pressions injustifiées de la presse et de l'administration au détriment de la rigueur scientifique. Quand on s'attend à des demandes de la part du public, il est bon de désigner à l'avance un porte-parole, en général le chef d'équipe, et de donner pour consigne aux autres membres de se cantonner dans un silence prudent. D'après certains chercheurs, la meilleure façon de faire connaître les résultats d'une étude consiste à annoncer publiquement les résultats globaux à l'ensemble des parties simultanément ou à informer immédiatement après chacun des sujets de l'étude par lettre ou par visite à domicile des résultats qui le concernent en propre et de leur signification. Lorsque l'étude s'étend sur plusieurs mois ou plusieurs années, les résultats individuels doivent être communiqués de temps à autre aux intéressés et, s'il y a lieu, il faut les adresser dans les meilleurs délais à d'autres spécialistes, en vue d'examen cliniques ou de traitements complémentaires.

Fréquemment, la communication des résultats de l'étude à la collectivité et aux responsables fournit la base d'une évaluation des risques sanitaires liés à l'environnement dans la situation locale particulière. On peut donc confier à l'équipe qui a effectué l'étude le soin de fournir des avis complémentaires à la collectivité et aux responsables en vue de limiter ces risques au minimum et de prévenir les maladies. D'autres considérations sur la question figurent à la section 6.5 et au chapitre 7.

5.6.8 Exemples d'études de cohorte

5.6.8.1 Etude du Michigan sur les polybromobiphényles.^a

Dans les études prospectives de cohorte, il faut veiller tout particulièrement à maintenir des contacts suffisamment étroits avec la cohorte pour éviter que son effectif ne diminue sensiblement avec le temps, par suite de refus successifs ou simplement d'un désintérêt progressif des sujets étudiés. Une étude prospective de cohorte de longue durée s'est déroulée au Michigan (Etats-Unis d'Amérique) en vue d'étudier l'état de santé de sujets exposés aux polybromobiphényles (PBB). Les responsables de l'étude, qui faisaient partie des Centers for Disease Control et du Michigan Department of Public Health ont constaté que la combinaison des techniques ci-après était utile et efficace pour garder le contact avec la cohorte des sujets exposés : en premier lieu, on a donné par courrier une explication détaillée de l'étude projetée à chacun des participants pressentis et à chacun des médecins de la région; on a ensuite mis en place un bureau au centre de la région la plus gravement touchée et fait savoir aux participants qu'ils y seraient toujours les bienvenus pour poser des questions, faire des observations ou exprimer leurs doléances au sujet de l'étude ou du problème général de l'exposition aux produits chimiques; enfin, on a rendu visite à chacun des participants à son domicile pour lui expliquer de nouveau les tenants et les aboutissants de l'étude. Chaque fois qu'un des participants pressentis s'est déclaré prêt à participer à l'étude de cohorte, il a été invité à lire et à signer une formule détaillée de consentement. Un entretien a alors eu lieu avec chacun d'eux et l'on a prélevé un échantillon de sang par ponction veineuse pour le dosage des PBB.

Par la suite, on a envoyé chaque année une carte postale à chacun des participants pour contrôler son lieu de résidence et lui demander s'il avait souffert d'une maladie grave au cours de l'année écoulée. Les personnes ne répondant pas à la carte recevaient la visite personnelle d'un enquêteur. Périodiquement, à intervalles de 2-4 ans, chaque sujet recevait une nouvelle visite à domicile en vue d'un rapide entretien de suivi. Cet entretien visait à compléter les données nécessairement limitées recueillies par voie postale. Point capital, 1 à 3 mois après chaque entretien et prise de sang, tous les participants recevaient une lettre détaillée

^a D'après la communication du Dr P.J. Landrigan, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, Etats-Unis d'Amérique.

contenant le résumé des résultats obtenus, avec explication de leur signification; pour ceux qui en exprimaient le désir, une lettre analogue était envoyée au médecin de famille. En plus de ces lettres officielles, tous les participants recevaient régulièrement des circulaires les informant de l'avancement de l'étude en termes généraux.

Ces méthodes destinées à maintenir la cohésion d'une cohorte sont à l'évidence longues et onéreuses, et beaucoup considèrent qu'il ne faut pas se lancer dans une étude de cohorte au sujet d'un problème d'hygiène de l'environnement si le chercheur principal et ses collaborateurs n'ont pas véritablement la volonté de les appliquer.

5.6.8.2 Etude de la pollution atmosphérique et de ses effets nocifs sur la santé à Bombay^a

Nul ne songerait à contester l'action biologique des polluants atmosphériques, mais des données épidémiologiques complémentaires s'imposent au sujet des rapports entre la pollution de l'air ambiant et ses effets à long terme. Cela suppose l'étude de l'interaction avec d'autres facteurs écologiques tels que le tabagisme, l'exposition professionnelle et la pollution de l'air à l'intérieur des logements. D'autres facteurs tels que la sous-nutrition, la contamination des aliments ou des réserves d'eau et le caractère défectueux de l'assainissement, qu'on observe dans de nombreux pays en développement, peuvent affaiblir la résistance aux infections et compliquer l'interprétation des effets de la pollution atmosphérique.

Dans plusieurs collectivités de Bombay, en Inde, on attribuait les maladies à la concentration des polluants atmosphériques, celle du dioxyde de soufre se situant par exemple en moyenne à 50-130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ sur 24 h. Une étude épidémiologique a été entreprise en vue d'élucider la relation de cause à effet ainsi invoquée en tenant compte de l'influence du climat tropical humide et de la situation défectueuse de nombreux habitants en matière de nutrition et d'assainissement.

A la suite d'une étude pilote sur les niveaux habituels du dioxyde de soufre (SO_2), des matières particulaires en suspension (MPS) et des oxydes d'azote (NO_x) à Bombay, qui s'est déroulée pendant 3 ans en 10 sites, on a choisi trois quartiers de la ville caractérisée par un niveau élevé, modéré

^a D'après la communication du Professeur S.R. Kamat, Department of Chest Medicine, K.E.M. Hospital, Bombay, Inde.

ou faible de la pollution. Ce dernier quartier était destiné à servir de zone témoin mais on s'est aperçu que la pollution par les MPS et le dioxyde d'azote (NO₂) y était intense. On a donc fait choix d'une zone témoin rurale supplémentaire située à 40 km au sud-est de la ville.

a) Composition de l'équipe chargée de l'étude

L'équipe chargée d'étudier les effets de la pollution sur la santé réunissait des médecins, des travailleurs sociaux, des statisticiens, des visiteuses de santé, des diététiciens et du personnel d'administration. Une autre équipe, chargée d'étudier les paramètres écologiques, comprenait des ingénieurs, des chimistes, des météorologistes, des auxiliaires de terrain et des techniciens.

b) Zones et populations étudiées

Dans une grande ville, les divers quartiers ne se développent pas au même rythme ni selon les mêmes modalités. La sélection naturelle fait que ces quartiers prennent une physionomie qui leur est propre par suite de différences en matière de logement, d'appartenance ethnique et de revenu des résidents, entre autres facteurs. De façon à limiter autant que possible la confusion qui tient au fait que les effets exercés sur la santé ont d'autres causes que la pollution atmosphérique, on a choisi comme sujets de l'étude des groupes d'employés habitant un grand ensemble. Ils étaient plus stables du point de vue de leur résidence et avaient des activités propres en matière de santé et de protection sociale ce qui a permis d'obtenir plus facilement leur coopération et leur participation active à l'étude.

Un recensement complet des quatre collectivités choisies dans le centre de Bombay (Lalbaug), dans une banlieue de l'est (Chembur), dans une banlieue de l'ouest (Khar) ainsi que dans une zone rurale (Poynad), a été effectué en décembre 1976. Plusieurs industries étaient implantées à Lalbaug depuis parfois 100 ans; en revanche, les faubourgs de Khar ne comptaient aucune grande industrie et Chembur était une nouvelle banlieue dont le développement au cours des 25 dernières années avait suivi l'implantation d'une industrie d'engrais et d'une industrie pétrochimique. Dans la zone rurale, il y avait seulement deux rizeries et l'assainissement y était médiocre, 39% des personnes n'ayant pas de logement en dur.

Lors du recensement, on a pris des renseignements sur l'âge (regroupé en classes : 1-9, 10-19, 20-44, 45 ans et plus), le sexe, le revenu familial, la durée de résidence (moins de 5 ans, 6-10 ans et plus), la profession, l'usage

éventuel du tabac et le type de logement. Pour les quatre zones, on a pu réunir ces données pour les membres de 1060, 456, 605 et 393 familles respectivement, les familles non touchées par l'enquête se limitant à 41, 27, 50 et 4 respectivement. Sur ces dernières, 122 au total, 28 ont refusé de participer à l'étude tandis que les autres étaient simplement de passage.

Afin de réduire les différences entre les zones étudiées, on a effectué un appariement sur ordinateur compte tenu des facteurs ci-dessus (âge, sexe, etc.). Dans chaque quartier ou zone, on a choisi 200-250 familles en prévoyant un excédent de 20% dans l'éventualité d'un certain nombre de refus.

c) Dosage des polluants

Dans chaque zone a été implantée une station de surveillance (ou deux, quand les diverses collectivités étaient éloignées les unes des autres de plus de 1 km). Dans les 3 zones urbaines, les mesures effectuées portaient sur SO_2 , NO_2 et les MPS qui étaient dosées 1 jour sur 5 sur 24 h (à une hauteur de 12-18 m) de sorte que tous les jours ouvrés étaient couverts une semaine sur 4. Dans la zone rurale où la pollution était faible, on s'est contenté de faire des mesures les 7 jours de la semaine, une fois tous les 4 mois. Il a fallu environ 8 mois pour mettre en place toutes les stations mais, par la suite, on a pu respecter les calendriers de surveillance prévus à hauteur de 80-90% pendant 3 ans.

Pour le dosage de SO_2 , NO_2 et des MPS, on a appliqué les méthodes classiques de l'Environmental Protection Agency (USEPA) des Etats-Unis d'Amérique. Dans chaque zone, on a établi des moyennes quotidiennes, mensuelles et annuelles. Des corrélations ont été recherchées entre ces valeurs et les mesures de morbidité obtenues au moyen d'examen cliniques, les épreuves de la fonction pulmonaire et les "carnets de santé".

d) Evaluation des effets sanitaires

Au cours de l'été 1977, on a installé tour à tour dans chaque zone étudiée un laboratoire pendant 4-6 semaines. Un imprimé codé a été mis au point, avec des précisions sur la profession, le logement, le tabagisme et les antécédents cliniques. Divers examens cliniques et épreuves de laboratoire ont été pratiqués ainsi qu'une numération sanguine, une glycosurie et la mesure du débit expiratoire de pointe. La plupart des sujets adultes ont été radiographiés un autre jour au micro-format de 70 mm. Tous les sujets habitant en ville ont été examinés à 6 reprises au total sur une durée de 3 ans, ce chiffre étant abaissé à 4 fois en zone rurale. Des

registres quotidiens ont été tenus pour y consigner les épisodes de rhume banal, de toux, d'essoufflement, de diarrhées, ainsi que les traitements médicaux reçus et les absences au travail.

e) Coopération des sujets étudiés

Au départ, la coopération des sujets étudiés a été obtenue à la suite d'entretiens avec les intéressés, le personnel administratif, les travailleurs sociaux et les médecins de la collectivité, dans le cadre de petites réunions. Les chercheurs se sont engagés à protéger le caractère confidentiel des données recueillies, à dispenser des soins aux intéressés et à ne pas s'ingérer dans les affaires locales, tout en évitant de faire mention de questions politiques.

Pour chaque examen médical, environ 25% des sujets, notamment parmi les jeunes, sont rapidement venus se soumettre aux épreuves prévues et 30% ont maintenu leur coopération après de nombreuses visites. Dans bien des cas, le manque habituel de ponctualité a été une source de retards. Environ 20% des sujets ont systématiquement refusé et 25 à 30% ont accepté de se présenter aux examens cliniques à condition qu'ils aient lieu le soir.

Dans les zones les plus polluées (Lalbaug et Chembur), la coopération a été plus poussée. Dans la zone rurale, malgré les précautions prises, la proximité d'une élection locale et les âpres rivalités qu'elle suscitait ont entraîné une réduction de la couverture, encore que cette dernière se soit légèrement améliorée pendant le séjour de l'équipe dans les villages au cours de la période de suivi. Dans cette zone rurale, le succès du suivi a été affaibli lors des examens pratiqués l'été du fait de l'habitude des familles qui, au cours de cette saison, déménagent pour se rendre sur les lieux de l'exploitation agricole. Au total, 35% des sujets ont été perdus de vue en 3 ans.

Des carnets de santé ont été tenus au départ par 670-850 citadins dans chacune des trois zones urbaines et 250 sujets en zone rurale. Au bout d'un an, le nombre de sujets acceptant cette forme de coopération est tombé à environ 600 dans le premier cas et 125 dans le second. Au bout de 2 ans, des doutes sur la fiabilité de certains des dossiers et des fiches ont fait tomber ces chiffres à 328-465 sujets dans chacune des 3 zones urbaines et 100 dans la zone rurale.

Dans les zones urbaines, les causes de non-participation étaient les suivantes : refus (30-80%), absence temporaire (7-30%), déménagement (2-30%), décès (1-2%) et incapacité physique (3%). Dans la zone rurale, la non-participation s'expliquait par le refus des intéressés (82%) ou leur absence

temporaire (12%). Les principaux motifs de refus étaient le manque de communication, l'ignorance quant à la nature de l'étude et certains préjugés.

— f) Résultats des examens médicaux

Les premiers résultats ont semblé indiquer un rapport entre le niveau de pollution atmosphérique et un certain nombre de problèmes de santé. De façon générale, la morbidité était élevée dans les régions fortement à modérément polluées; c'est dans la zone peu polluée que l'état de santé était le meilleur.

Des radiographies ont été effectuées sur 55% des 4129 sujets. Sur ce total, 87-90% des clichés étaient normaux, 0,7-1,0% montraient des signes de tuberculose ancienne ou récente, 5,7% des problèmes cardiaques et 3,9% la présence de cicatrices consécutives à une infection.

Comme on savait que 20-40% des sujets étudiés en zone urbaine faisaient des rhinites à répétition, avec catarrhe, on a analysé des échantillons d'expectorations chez 149 sujets (63, 41, 31 et 14 dans les zones respectives). Dans 86-94% des cas, ces échantillons ont révélé la présence de cellules épithéliales provenant des voies respiratoires supérieures ce qui donne à penser que cette affection, fréquente à Bombay, a son origine dans une infection respiratoire haute.

— g) Résultats des autres études

Les fumeurs (de cigarettes principalement dans les zones urbaines) représentaient environ 17% des sujets, à côté de 1-6% d'anciens fumeurs et 5-9% de sujets ayant l'habitude de chiquer. Parmi les femmes, 10% chiquaient également et 0,4% seulement étaient des fumeuses.

Il existait dans les régions étudiées d'importantes différences en matière d'habitat : dans la zone rurale, 39% des maisons consistaient en abris temporaires, construits avec des murs de bambou et des toits de chaume. En ville, la majorité des sujets habitaient de petits appartements à l'environnement "médiocre". Pourtant, cette situation correspondait encore aux meilleures conditions de logement à Bombay puisque 30% de la population de cette ville habite des taudis où l'assainissement laisse fort à désirer.

D'importantes différences existaient aussi en ce qui concerne le combustible utilisé pour la cuisine puisque 85% des familles rurales se servaient de bois, dans des cuisines mal aérées, contre 6-12% en ville. La morbidité inégale observée en ville et dans les régions rurales s'explique peut-être par toutes ces différences ainsi que par la moins bonne qualité de l'eau et l'assainissement défectueux dans le second cas.

Une enquête approfondie sur l'alimentation et les habitudes nutritionnelles a été effectuée dans toutes les zones étudiées avec l'aide de 2 nutritionnistes. La méthode suivie a consisté à noter sur un imprimé la nature de toutes les denrées alimentaires consommées par la famille au cours d'une semaine ainsi que les quantités quotidiennes consommées par chacun des sujets pendant la même période. On a constaté qu'une nutrition déficiente contribuait de manière importante à l'accroissement de la morbidité, particulièrement dans les zones rurales.

5.6.8.3 Etude de Tucson sur les affections pulmonaires obstructives chroniques^a

Afin d'illustrer les techniques employées pour l'étude, au sein d'une population, des maladies chroniques et leurs rapports avec l'environnement, on décrit dans ce qui suit une étude multidisciplinaire réalisée à Tucson (Lebowitz et al., 1975). L'équipe chargée de l'étude avait à sa tête un épidémiologiste/statisticien et un clinicien, épaulés par des physiologistes, immunologistes et d'autres cliniciens. Les services d'appui réunissaient des infirmières, des techniciens, des programmeurs, des statisticiens, des performeurs, des employés de bureau et des secrétaires.

Les principaux points étudiés à Tucson étaient l'étiologie, l'histoire naturelle et le dépistage précoce des affections pulmonaires obstructives chroniques. On avait a priori posé en hypothèse que divers facteurs environnementaux et sociaux influent sur l'apparition du syndrome asthme-bronchite chronique-emphysème, et que, en particulier, les facteurs familiaux et les affections respiratoires chroniques de l'enfance influent sur l'installation d'une obstruction chronique des voies aériennes. Dans son principe, il s'agissait d'une étude longitudinale portant sur un important échantillon, constitué de grappes géographiques stratifiées en deux étapes. On s'est efforcé de limiter au minimum l'auto-sélection avant l'étude et, par la suite, l'abandon ou la disparition de certains participants pour diverses raisons, de façon à éviter tout biais démographique ou sanitaire.

Avant le démarrage de l'étude, la commission institutionnelle d'examen a revu les protocoles de l'étude ainsi que la formule utilisée pour recueillir le consentement des participants. On a jugé qu'il était plus facile de suivre des familles que des individus. On pouvait ainsi déterminer

^a D'après la communication du Professeur M. D. Lebowitz, University of Arizona, Tucson, Etats-Unis d'Amérique.

diverses caractéristiques micro-écologiques. Comme pour la plupart des maladies chroniques, l'âge, le sexe, la situation sociale et l'appartenance ethnique constituent autant de paramètres fortement significatifs dans l'étude des affections pulmonaires obstructives chroniques. On a donc effectué une stratification sur la base de tous ces paramètres, à l'exception du sexe (puisque les unités de sondage étaient des familles). En outre, pour être certain d'obtenir un échantillon suffisamment représentatif du point de vue géographique, on a effectué un échantillonnage par grappes stratifiées en deux étapes, en s'appuyant sur les résultats concernant les pâtés de maisons obtenus lors du recensement de 1970 dans la région de Tucson.

Des échantillons ont été prélevés dans la quasi-totalité des pâtés de maisons satisfaisant aux critères applicables aux strates d'âge élevé et dans la plupart des pâtés de maisons répondant aux critères applicables aux strates d'âge moyen. Le choix des pâtés de maisons a été effectué au hasard à l'intérieur des grappes constituées dans les strates en question. Dans chacun d'eux, on a systématiquement choisi 1 ménage sur 6, en commençant à l'un des coins pris au hasard et en faisant le tour dans le sens des aiguilles d'une montre. Les sujets pressentis étaient d'abord informés de la nature générale de l'étude ainsi que de ces avantages et risques. Ceux qui acceptaient de participer étaient tenus de signer une formule de consentement. Le biais possible sur le plan démographique comme sur le plan sanitaire était réduit au minimum puisqu'on a pu confirmer que les ménages refusant leur consentement ne différaient en rien des ménages acceptant de participer.

Une formation approfondie a été dispensée aux infirmières pour les préparer aux fonctions d'enquêtrices et de techniciennes. Après cette formation, elles étaient capables d'administrer les questionnaires, de répondre aux questions posées sur les questionnaires à remplir par les intéressés eux-mêmes et d'exécuter les épreuves objectives. Elles ont appris à répondre aux questions de façon uniforme. Une étude pilote a permis une formation complémentaire et l'expérimentation préalable des diverses techniques.

Etant donné le risque de biais que comporte l'emploi d'un questionnaire administré par différents enquêteurs, le questionnaire utilisé a été conçu de façon à être auto-administré. Après des essais, il a été comparé aux questionnaires normalisés originaux et modifié selon les besoins (Lebowitz & Burrows, 1976).

Les écarts entre observateurs ont été régulièrement mesurés en matière de spirométrie (Knudson et al., 1976) et d'interprétation des épreuves d'allergie (Barbee et al., 1976) de façon à permettre les corrections appropriées. Des contrôles de qualité ont été effectués au sujet des dosages de

laboratoire et de l'interprétation du spirogramme. Toutes les données ont été enregistrées sur des imprimés destinés à en faciliter la saisie et la mise en mémoire sur ordinateur. Là encore, on a appliqué des techniques normalisées de contrôle de qualité au codage, à la perforation et à l'édition/vérification des données. Le caractère confidentiel de ces dernières a été préservé en limitant l'accès du personnel aux données originales, en éliminant des fichiers les noms ou adresses individuelles et en employant pour le traitement de ces fichiers un mot de passe.

L'étude proprement dite se poursuit depuis le début de 1972 et elle est financée par les National Institutes of Health des Etats-Unis d'Amérique. On a constaté qu'une fois éliminée l'influence des conditions climatiques (Lebowitz, 1977), les symptômes respiratoires hebdomadaires étaient fortement corrélés avec l'intensité de la pollution atmosphérique et la teneur de l'air en pollen pendant la même période; en outre, le micro-environnement s'est révélé important.

5.6.8.4 Etude de l'état de santé dans la communauté de Tecumseh^a

L'étude consacrée à l'état sanitaire des habitants de la communauté de Tecumseh est une étude épidémiologique prospective de grande ampleur portant sur la santé et la maladie chez les habitants d'une communauté bien définie du point de vue géographique (Higgins et al., 1967^{a,b}; Higgins & Keller, 1975; Higgins, 1977). L'objet de l'étude était de repérer les caractéristiques individuelles et écologiques qui influent sur l'état de santé, la résistance et la sensibilité à des maladies telles que les cardiopathies coronariennes, l'hypertension, les affections pulmonaires obstructives chroniques, le diabète sucré et l'arthrite, ainsi que sur la survenue et le cours de ces maladies.

La communauté choisie devait être stable, bien définie et regrouper des individus ayant des professions et des conditions de vie variées. En outre, il ne fallait pas que cette population présente d'importantes fluctuations saisonnières ou soit une banlieue ou une cité-dortoir. D'autres aspects étaient souhaitables : la présence d'un hôpital et la coopération du corps médical, l'intérêt antérieurement porté par la communauté aux questions de santé et le soutien des médias et des organisations communautaires du lieu. Bien entendu, l'élément le plus décisif, qui conditionne le succès

^a D'après la communication du Professeur M.W. Higgins, School of Public Health, University of Michigan, Michigan, Etats-Unis d'Amérique.

ou l'échec de toute étude à long terme, est la volonté des habitants eux-mêmes d'y prendre part. Parmi toutes les villes, agglomérations et villages possibles, Tecumseh a été choisie parce que cette communauté satisfaisait à la plupart des critères énoncés ci-dessus.

La zone étudiée a été délimitée de façon à englober la population pour laquelle Tecumseh représente le centre des services sociaux et économiques et le lieu principal de leurs activités. Une carte a été dressée avec indication des limites fixes, par exemple celles des circonscriptions administratives, des districts scolaires et postaux et des secteurs desservis par les services de distribution d'eau, d'électricité, etc. Des renseignements ont été réunis sur les habitudes d'achat des habitants et sur leur participation aux organisations locales, confessionnelles et autres. La quasi-totalité des personnes résidant dans la zone étudiée, d'une superficie de 145 km², appartenaient à la communauté de Tecumseh. Environ les deux tiers d'entre eux habitaient la ville, et un tiers la zone rurale environnante.

En 1957, un recensement porte-à-porte a été effectué par des enquêteurs qualifiés qui ont établi des listes des ménages et des lignages et ont laissé des imprimés aux résidents de façon qu'ils puissent y indiquer la nature de leurs affections et de leurs incapacités physiques chroniques et y noter chaque mois leurs maladies, blessures ou incapacités. La zone étudiée comptait environ 8800 résidents, répartis entre 2400 ménages et appartenant à 3400 familles (lignages). On a constaté qu'il y avait dans cette communauté suffisamment de cas pathologiques de grand intérêt et que la population était disposée à coopérer à l'étude. On a donc décidé d'aller de l'avant et l'on a pu obtenir les fonds nécessaires pour l'étude proprement dite. Les questionnaires ont été établis, les méthodes d'examen choisies et un système mis au point pour déterminer l'ordre des prises de contact. La région étudiée a été divisée en cinq strates, fondées sur des considérations géographiques et socio-économiques : une sixième strate a été prévue pour les nouveaux quartiers résidentiels. Dans chaque strate, 10% des ménages ont été choisis au hasard pour constituer un échantillon représentatif. L'opération a été recommencée jusqu'à ce que la totalité de la population soit affectée à l'un de ces échantillons représentatifs constitués au taux de sondage de 10%. Chacun d'eux recoupait donc toutes les couches de la communauté de sorte que les observations faites à son sujet étaient applicables à la communauté tout entière.

Pour les examens médicaux, on a organisé des rendez-vous dans un dispensaire spécial où les médecins, de l'Université d'Etat du Michigan, ont dépouillé les questionnaires, recueilli des renseignements médicaux complémentaires et

procédé aux examens physiques. Ils ont diagnostiqué les maladies présentes en assortissant leur diagnostic du qualificatif "probable" ou "suspect" selon le cas. Les mesures cliniques et les épreuves de laboratoire ont été confiées à des infirmières et à des techniciens qualifiés. Les médecins ont passé en revue la totalité des résultats d'analyses et établi des rapports, destinés à chacun des sujets de l'étude et à son médecin traitant. Un accord avait été conclu avec les médecins locaux au sujet des anomalies dont la prise en charge leur serait confiée. Aucun traitement n'était dispensé par le personnel de l'étude de Tecumseh. Les médecins chargés de faire le bilan des observations ont en outre rempli des fiches diagnostiques sommaires où ils notaient l'absence des maladies étudiées ou leur présence, probable ou suspecte. Des critères diagnostiques ont été établis pour les maladies principales : cardiopathies coronariennes, diabète sucré, bronchite chronique, asthme et arthrite. Des certificats de décès ont pu être obtenus pour tous les cas de décès.

En plus des renseignements recueillis auprès des intéressés au sujet de certains aspects de leur environnement actuel ou passé, on a réalisé quelques études sur les conditions physiques, biologiques et sociales régnant dans la zone étudiée. Ces études ont comporté des mesures sur les conditions météorologiques, la pollution atmosphérique, la dureté et la pureté de l'eau, la teneur en éléments radioactifs du lait et de l'eau, l'identification des principaux agents infectieux rencontrés dans la communauté, les caractéristiques de la population animale de la zone, la stratification sociale et la vie associative. La pollution atmosphérique y était faible. L'eau de boisson était riche en calcium, magnésium et fer et il s'agissait d'une eau dure d'après les normes habituelles.

Diverses études transversales, rétrospectives et prospectives ont été réalisées sur une période de 20 ans. Pendant ce laps de temps, on a observé d'assez nombreux mouvements de population dans les deux sens, de sorte que les sujets examinés ces dernières années ne constituaient plus une population bien définie sur le plan géographique. En outre, il y a eu à Tecumseh des naissances et des décès de sorte qu'on peut estimer, sans pouvoir être plus précis, que moins de la moitié des résidents actuels de la zone étudiée ont pris part à l'étude à un moment ou à un autre. Faut de ressources suffisantes, il n'a pas été possible de poursuivre l'étude de la communauté tout entière.

5.6.8.5 Effets tardifs de l'irradiation subie lors d'un bombardement atomique^a

Il existe pour l'essentiel trois études longitudinales (prospectives) qui visent à établir les effets de l'exposition aux rayonnements (rayons gamma et neutrons) sur des cohortes constituées d'habitants d'Hiroshima, de Nagasaki et des environs (y compris les foetus en cours de gestation), à l'époque des explosions atomiques en 1945. Une cohorte regroupant environ 110 000 sujets a été constituée en 1950; sur ce total, quelque 51 000 avaient été exposés à une distance inférieure à 2000 m par rapport à l'hypocentre, 32 000 étaient des sujets témoins présents dans la ville mais à plus de 2500 m de l'hypocentre et 27 000 des sujets témoins non exposés (témoins appariés en âge et sexe aux sujets exposés). La mortalité des survivants et des décédés est étudiée depuis 1950; de nombreuses autopsies ont été pratiquées (20-40%) (Zeldis & Matsumoto, 1961) et les observations faites dans les deux groupes ont été publiées (UNSCEAR, 1977). Depuis 1958, des examens semestriels sont effectués sur 20% des sujets de la cohorte (étude sur la santé des adultes) tandis que l'incidence du cancer et la mortalité correspondante sont étudiées dans la totalité des cas. Les sujets exposés in utero (2800) et les témoins appariés font l'objet d'une autre étude longitudinale visant à établir la mortalité et la morbidité après la naissance (étude sur l'exposition in utero). Une étude génétique de grande portée a débuté en 1958 sur une cohorte de 54 000 enfants dont les parents ont ou non été exposés; cette étude repose sur l'enregistrement des grossesses (1948-1954) et porte sur les aspects cytogénétiques et biochimiques ainsi que sur la mortalité (Neel & Schull, 1956; Kato & Schull, 1960) (étude génétique). Aucun défaut génétique n'a été observé jusqu'ici dans les relevés de mortalité et les registres des anomalies congénitales ni dans les résultats d'une étude sur les aberrations chromosomiques.

Pour suivre la mortalité, on garde la trace des sujets concernés, on note le lieu et la date de leur décès, on pratique des autopsies dans la mesure du possible et l'on se procure les certificats de décès (Ishida & Beebe, 1959). Cette étude a fait apparaître une augmentation du risque relatif pour certains types de cancer (leucémie, cancer du

^a D'après la communication du Dr H. Kato, Fondation pour la recherche sur les effets de l'irradiation, Hiroshima, Japon.

poumon et cancer de l'estomac); le pourcentage de confirmations s'est établi à 70-80% pour ces cancers mais à moins de 50% pour certains autres (cancers du pancréas et du foie) (Yamamoto et al., 1978). Dans l'étude sur la santé des adultes, (JNII-ABCC, 1962), les sujets sont contactés par téléphone ou personnellement en vue de définir les modalités de l'examen; de 85% au départ, le taux de participation est aujourd'hui de 75%, mais la taille de l'échantillon a diminué par suite du décès et de l'émigration de certains sujets. Les dossiers médicaux des sujets de la cohorte sont étudiés dans l'intervalle des examens. Un rapprochement est effectué avec le registre des tumeurs à partir duquel on a pu établir l'incidence des cancers (par exemple du sein ou de la thyroïde) en rapport avec une irradiation. Des données sur d'autres facteurs tumorigènes sont recueillies auprès de la cohorte par interrogatoire direct, enquêtes par la poste et rapprochement des dossiers avec les résultats des recensements. Des renseignements sont ainsi obtenus sur les points suivants : tabagisme, profession, antécédents psychiatriques, antécédents familiaux, habitudes alimentaires, exposition aux rayons X dans le cadre médical. Jusqu'ici, les modèles de risques multiples ont montré que les rayonnements ont un effet additif (mais non synergistique) avec le tabac dans le cas du cancer du poumon et avec divers facteurs de risque dans celui du cancer du sein (Nakamura et al., 1977).

La mise à jour et l'analyse des données sont permanentes. D'autres observations ont été faites : la présence de problèmes oculaires (section 4.5.3), l'augmentation avec la dose des aberrations chromosomiques, parallèlement aux leucémies (Awa et al., 1971) bien qu'on en ignore la signification clinique du point de vue de la cancérogénèse ou des anomalies immunitaires; maintien de l'intégrité de la fonction immunitaire et de la durée de vie normale (sauf en cas de décès consécutif à un cancer) (Finch & Beebe, 1975), fréquence accrue des cas d'arriération mentale chez les enfants exposés in utero (Blot & Miller, 1973). La leucémie a fait son apparition deux ans après l'exposition pour atteindre son développement maximal à 5-7 ans (selon l'âge au moment de l'exposition) et retomber à l'époque de l'étude sensiblement au même niveau que chez les témoins (Ichimaru et al., 1978). D'autres cancers à longue durée de latence sont apparus à un âge normal, avec une fréquence proportionnelle aux taux globaux par âge.

Quant aux relations exposition/effet, une certaine imprécision continue d'entourer à la fois la quantité et la nature du rayonnement émis par ces deux armes nucléaires, particulièrement la bombe d'Hiroshima. Cette bombe est en effet l'unique de son type à avoir jamais explosé de sorte que le rayonnement émis a dû être reconstitué par le calcul. Selon

les modèles, on a abouti à différentes estimations de l'exposition aux rayons gamma et aux neutrons. Selon une nouvelle évaluation récente, les estimations retenues dans les calculs de 1965 seraient trop faibles pour les rayons gamma et trop fortes pour les neutrons et l'énergie cinétique totale mise en jeu (kerma) aurait sans doute été plus élevée qu'on ne l'avait d'abord cru (Commission internationale de protection contre les radiations, 1977)^a.

Etant donné ces incertitudes, on s'est uniquement intéressé ici à l'exposition exprimée par le kerma global (au niveau tissulaire), car ce paramètre varie moins, en valeur relative, dans le cas des expositions égales ou supérieures à 0,1 Gy quand on oppose les nouvelles évaluations à la dose de rayonnement calculée en 1965. Malheureusement, les nouveaux calculs ne sont pas encore suffisamment complets pour fournir la base d'une analyse dose-réponse valable, fondée sur l'évaluation des expositions individuelles.

5.7 Etudes concertées internationales

La planification et l'exécution d'une étude épidémiologique répondent aux mêmes principes, que cette étude se déroule sur le plan national ou sur le plan international. Quand une étude nationale est conduite simultanément dans différentes régions d'un pays, les problèmes de coordination et de normalisation de la méthodologie sont semblables à ceux qu'il faut résoudre dans les études internationales concertées (Acheson, 1965).

S'il est parfois nécessaire que divers spécialistes soient affectés à l'équipe chargée de l'étude dans les pays participants, il faut laisser aux chefs d'équipe locaux le soin des solutions pratiques. Par exemple, on peut confier la responsabilité des enquêtes à des spécialistes dans un pays et aux travailleurs sociaux dans un autre. Quoi qu'il en soit, les enquêteurs doivent recevoir une formation uniforme, conforme aux protocoles fixés. Il est vivement souhaitable qu'un épidémiologiste ou un enquêteur expérimenté soit chargé de la formation dans chaque pays participant, après avoir lui-même reçu une formation au centre coordonnateur de l'étude. Les mêmes principes d'uniformité dans les méthodes de formation s'appliquent à tous les autres agents de terrain. Pour chaque groupe d'agents, il faut établir des instructions détaillées et en assurer des traductions minutieuses en vue de leur utilisation dans les différents pays.

^a Une autre étude dosimétrique (Beebe et al., 1978) aboutit à des résultats différents sur certains de ces éléments.

5.7.1 Protocole et calendrier de l'étude

Le protocole de l'étude, tout comme le plan de l'étude globale, doit être identique pour tous les pays et toutes les régions. Au départ, le coordonnateur de l'étude internationale devra établir un projet, aussi complet que possible. Ce projet sera ensuite envoyé aux groupes des pays participants, avant la réunion prévue pour la discussion du protocole qui sera alors modifié s'il y a lieu, puis adopté.

Si le protocole de l'étude doit être identique pour tous les pays participants, il n'en existe pas moins certains problèmes qui exigent une solution différente selon le pays. Toutefois, les solutions doivent être élaborées et appliquées de façon à garantir la comparabilité des résultats.

Les calendriers impartis à chaque groupe d'étude doivent faire l'objet d'une coordination au niveau central. Cependant, il ne semble pas indispensable que l'étude progresse exactement au même rythme dans les divers pays. Parfois, quand il faut tenir compte d'éventuels effets climatiques, l'étude proprement dite, sur le terrain, devra avoir lieu à une période différente de l'année selon les pays de sorte que les résultats soient partout obtenus dans les mêmes conditions climatiques.

5.7.2 Organisation et échantillonnage

Bien qu'il soit essentiel d'obtenir des résultats comparables, on peut adopter des méthodes différentes pour l'organisation de l'étude dans les divers pays participants. Par exemple, la teneur de la lettre d'information préalable peut différer selon les coutumes et autres conditions locales. Selon le pays, l'identité du signataire pourra être variable (par exemple le maire de la collectivité locale dans un pays et le président d'une université ou le médecin-chef des services de santé dans un autre). Dans certains pays, des renseignements complémentaires peuvent être obtenus par téléphone alors que, dans d'autres, le réseau téléphonique est limité et les habitants n'ont pas l'habitude de discuter de leurs affaires par ce moyen. Toutes les solutions et modifications adoptées au plan local doivent être indiquées dans le protocole d'étude local.

Les problèmes de méthodologie de l'échantillonnage qui se posent parfois dans les études internationales concernent principalement l'existence de bases de sondage, spécialement lorsqu'il s'agit de procéder à une enquête auprès de la population générale. La diversité des bases de sondage utilisées dans les différents pays implique le recours à des méthodes également différentes pour le choix de l'échantillon,

risquant d'aboutir à une erreur d'échantillonnage plus importante. De ce fait, il faut parfois augmenter la taille de l'échantillon dans les régions en cause, d'où une aggravation des coûts. En outre, certaines méthodes d'échantillonnage (par exemple le choix de grappes) peuvent nécessiter la mise en oeuvre de méthodes particulières d'analyse statistique. Quand on ne dispose pas d'une base de sondage unique pour tous les pays participants, le mieux est de mettre l'accent sur la "fin" plutôt que sur les "moyens" et de demander à chaque pays d'établir un plan d'échantillonnage conforme aux principes généraux retenus (Kohn & White, 1976).

5.7.3 Questionnaires

L'un des principaux problèmes à résoudre dans une étude internationale concertée est celui de la traduction correcte du questionnaire dans plusieurs langues, de façon à obtenir des résultats comparables dans tous les pays participants. La traduction doit viser principalement à garantir l'équivalence sémantique de la teneur des questions. Le traducteur doit être conscient des différences que présentent des expressions ou mots précis dans le langage courant. Il arrive même que certains mots ou expressions n'ont pas le même sens dans plusieurs pays utilisant la même langue ou dans les diverses régions du même pays. Par exemple, on ne peut pas toujours trouver un équivalent littéral rigoureux pour traduire la question : "Est-ce que vous vous ressentez du temps qu'il fait au niveau de la poitrine ?".

A côté des problèmes purement linguistiques, il arrive que les populations étudiées dans les divers pays ou dans les diverses régions d'un même pays diffèrent du point de vue de l'alphabétisation, du niveau d'instruction, du contexte culturel, etc. Il faut également tenir compte de ces problèmes lors de la traduction du questionnaire. Avant l'approbation définitive de la traduction d'un questionnaire, il faut en général effectuer des essais préliminaires sur tout ou partie de ce questionnaire.

La traduction du questionnaire doit être faite avec le plus grand soin, de préférence par un bilingue spécialisé dans le domaine en question. Le texte doit ensuite être retraduit dans la langue de départ, si possible par un traducteur de métier peu familiarisé avec le domaine étudié. On trouvera dans Kohn & White (1976) un exposé général des problèmes que pose la traduction d'un questionnaire original en plusieurs langues.

Un autre problème, non linguistique celui-là, touchant à la comparabilité des questionnaires utilisés dans plusieurs pays peut se poser quand certaines questions visent l'évaluation de caractéristiques sociales. Même dans le cas d'un

paramètre apparemment simple, par exemple le niveau d'instruction de l'enquête, il faut que le questionnaire tienne compte de la diversité des systèmes scolaires dans les différents pays si l'on veut que la mesure du niveau d'instruction soit comparable dans tous les pays participants. Des considérations du même ordre s'appliquent à l'étude du revenu familial, de la couverture par la Sécurité Sociale, des incapacités, des maladies, de l'utilisation des services de santé et d'autres paramètres similaires.

5.7.4 Normalisation des méthodes et des appareils de mesure ainsi que de l'assurance de la qualité

Pour assurer l'uniformité des méthodes de mesure et la comparabilité des résultats, la meilleure solution consiste à fournir à tous les groupes participant à l'étude le même appareillage. Cependant, cette solution risque d'être impraticable et d'un coût prohibitif de sorte qu'on est contraint d'utiliser une instrumentation variée et, par conséquent, différentes méthodes. En pareil cas, il est indispensable de vérifier la comparabilité, la fiabilité et la validité des mesures effectuées au moyen de ces appareils et méthodes.

L'importance de l'assurance de la qualité a été décrite par Hasegawa (1983) qui a exposé les méthodes précises employées pour garantir la qualité des analyses dans une étude concertée internationale à laquelle 10 pays ont participé, dont 6 pays en développement. Les éléments essentiels du programme d'assurance de qualité dans cette étude internationale étaient les suivants : a) assurance de qualité au stade préliminaire aux analyses - utilisation des mêmes équipements, réactifs, etc., avec contrôle sur des quantités connues des contaminants étudiés et précautions extrêmement rigoureuses en vue d'éviter toute contamination au cours de la collecte, du transport et de l'entreposage des échantillons; b) fixation de critères pour l'acceptation des résultats d'analyses; c) répétition d'exercices d'assurance de la qualité jusqu'à ce que tous les résultats d'analyses obtenus par les participants répondent aux critères d'acceptabilité; et d) contrôles de qualité en cours d'analyse dans le cadre d'une étude réelle - les résultats d'analyses n'étant adoptés que lorsque ces contrôles font apparaître la conformité des résultats aux critères d'acceptabilité.

5.7.5 Fiches de compte rendu

L'uniformisation des fiches de compte rendu n'est pas toujours indispensable : cela dépend principalement des dispositions prises en vue du traitement et de l'analyse des données. Quand il est prévu de centraliser le traitement et

l'analyse dans un unique centre informatique, il faut utiliser dans chacun des pays participants des fiches de compte rendu et des feuilles de codage normalisées.

Si le plan d'étude prévoit le traitement et l'analyse séparés des données dans chaque pays, le dessin des fiches de compte rendu et des feuilles de codage doit être uniformisé uniquement dans la mesure nécessaire pour permettre une analyse identique des données et l'établissement de tableaux et d'indices comparables. Ces tableaux et indices seront nécessaires pour la rédaction du rapport final commun destiné à l'ensemble des pays participants.

BIBLIOGRAPHIE

ACHESON, R.M., réd (1965) Comparability in international epidemiology. Selected papers from the Fourth Scientific Conference of the International Epidemiological Association, Princeton, 1964. Milbank Memorial Fund Quarterly, 43(2): (part 2), 432 pp.

AWA, A., NERIISHI, S., HONDA, T., YOSHIDA, M., SOFUNI, T., & MATSUI, T. (1971) Chromosome aberration frequency in cultured blood-cells in relation to radiation dose of A-bomb survivors. Lancet, 2: 903-905.

BARBEE, R., LEBOWITZ, M.D., BURROWS, B., & THOMPSON, H. (1976) Immediate skin-test reactivity in a general population sample. Ann. Int. Med., 84(2): 129-133.

BEEBE, G.W., KATO, H., & LAND, C.E. (1978) Studies of the mortality of A-bomb survivors. 6. Mortality and radiation dose, 1950-74. Radiat. Res., 75: 138-201.

BLOT, W.J. & MILLER, R.W. (1973) Mental retardation following in utero exposure to the atomic bomb of Hiroshima and Nagasaki. Radiology, 106: 617-619.

COLLECTIVE WORK (1969) Chronic non-specific respiratory diseases in the city of Cracow. XI. The cross-section study. Epidemiol. Rev., 23: 242-252.

COMMISSION INTERNATIONALE DE PROTECTION CONTRE LES RADIATIONS (1977) Recommandations de la Commission internationale de protection contre les radiations. Publication CIPR N° 26.

CONSEIL DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DES SCIENCES MEDICALES (1982) Proposed International Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects. In: Human Experimentation and Medical Ethics, Proceedings of the XVth CIOMS Round Table Conference, Manila, 13-16 September 1981, Genève, CIOMS/OMS.

FERRIS, B.G. (1978) Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). Am. Rev. Respir. Dis., 118 (No.6, Part 2): 1-120.

FINCH, S.C. & BEEBE, G.W. (1975) Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors, F. Aging. J. Radiat. Res., 16 (Suppl.): 108-121.

HASEGAWA, Y. (1983) "Normal" levels of cadmium in blood and kidney-cortex in the general population. In: Proceedings of International Workshop on Biological Indicators of Cadmium Exposure and Diagnostic and Analytical Reliability, jointly organized by the Commission of the European Communities and

the International Union of Pure and Applied Chemistry, Luxembourg, 7-9 July 1982 (sous presse).

HIGGINS, M.W., KJELSBERG, M., & METZNER, H. (1967a) Characteristics of smokers and non-smokers in Tecumseh, Michigan. I. The distribution of smoking habits in persons and families and their relationship to social characteristics. Am. J. Epidemiol., 86(1): 45-59.

HIGGINS, M.W., KJELSBERG, M., & METZNER, H. (1967b) Characteristics of smokers and non-smokers in Tecumseh, Michigan. II. The distribution of selected physical measurements and physiologic variables and the prevalence of certain diseases in smokers and non-smokers. Am. J. Epidemiol., 86(1): 60-77.

HIGGINS, M.W. & KELLER, J.B. (1975) Familial occurrence of chronic respiratory disease and familial resemblance in ventilatory capacity. J. Chronic Dis., 28: 239-251.

HIGGINS, M.W. (1977) Epidemiology of chronic bronchitis and emphysema at the Symposium on Pulmonary Disease Defense Mechanisms and Populations at Risk. Proceedings of the Tobacco and Health Research Institute - 2, 12-14 April 1977. Lexington, University of Kentucky.

ICHIMARU, M., ISHIMARU, T., & BELSKY, J.L. (1978) Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950-71. J. Radiat. Res., 19: 262-282.

ISHIDA, M. & BEEBE, G.W. (1959) Joint JNIIH-ABCC study of life span in atomic bomb survivors. Research plan. ABCC Technical Report, 4-59.

JNIIH-ABCC (1962) Research plan for joint JNIIH-ABCC adult health study in Hiroshima and Nagasaki. ABCC Technical Report, 11-61.

KAHN, R.L. & CANNELL, C.F. (1965) The dynamics of interviewing. New York, John Wiley, 368 pp.

KATO, H. & SCHULL, W.J. (1960) Joint JNIIH-ABCC life span study of children born to atomic bomb survivors. Research plan. ABCC Technical Report, 04-60.

KISH, L. (1965) Survey sampling. New York, John Wiley, 643 pp.

KOHN, R. & WHITE, K.L., réd. (1976) Health care. An international study. Londres, Oxford University Press, 557 pp.

KNUDSON, R.J., SLATIN, R., LEBOWITZ, M.D., & BURROWS, B. (1976) The maximum expiratory flow-volume curve: normal standards, variability, and effects of age. Am. Rev. Respir. Dis., 113: 587-600.

LEBOWITZ, M.D., KNUDSON, R.J., & BURROWS, B. (1975) The Tucson epidemiology study of chronic obstructive lung disease. I. Methodology and prevalence of disease. Am. J. Epidemiol., 102: 137-152.

LEBOWITZ, M.D. & BURROWS, B. (1976) Comparison of questionnaires: the BMRC and NHLI respiratory questionnaires and a new self-completion questionnaire. Am. Rev. Respir. Dis., 113: 627-635.

LEBOWITZ, M.D. (1977) Temporal analysis of acute respiratory symptoms, aero-allergens and air pollution. In: 8th International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association (Abstracts of scientific papers), 1977, San Juan, Puerto Rico, p.194.

LITVINOV, N.N. (1978) [Approche de l'évaluation des facteurs écologiques en tant que causes de maladie, et conditions de leur apparition.] Proceedings of the 2nd Republican Conference on Medical Geography, Kiev, 1978, pp. 60-61 (en russe).

LITVINOV, N.N. & PROKOPENKO, Yu. I. (1981) [Problème de l'évaluation de l'importance des risques que font peser les facteurs écologiques sur la santé de la population.] Gig. i Sanit., 10: 71-73 (en russe).

MERKOV, A.M. (1979) [Etat de santé d'une population et méthodes d'étude.] Choix de textes par le Professeur M.S. Bedny. Moscou, Statistika, 334 pp (en russe).

NAKAMURA, K., MCGREGOR, D.H., KATO, H., & WAKABAYASHI, T. (1977) Epidemiologic study of breast cancer in A-bomb survivors. REF Technical Report, 9-77.

NEEL, J.V. & SCHULL, W.J. (1956) The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki, Washington, D.C., NAS-NRC Publication N° 461.

OMS (1983) Place de l'épidémiologie dans l'action de santé locale. L'expérience d'un groupe de pays en développement, OMS, Publication offset N°70, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 43 pp.

ROBINSON, W.S. (1957) The statistical measurement of agreement. Am. Sociol. Rev., 22: 17.

RUDNIK, J., SAWICKI, F., & KLYS, J. (1978) [Etude épidémiologique sur les effets sanitaires à long terme de la pollution atmosphérique. Etude en Pologne.] Problemy Medycyny Wieku Rozwojowego, Development Period Medicine, National Research Institute for Mother and Child, Research Reports, Supplement 7a, 1977, Warsaw, PZWL, 183 pp (en polonais).

SAGEN, O.K. (1970) Problems in sampling practice. In: Proceedings of the 5th International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association. Primosten, Yugoslavia, 25th-31st August, 1968, Belgrade, Savremena Administracija, pp. 345-352.

SAWICKI, F. (1969a) Chronic non-specific respiratory diseases in the city of Cracow. IV. Statistical evaluation of the sampling methods. Epidemiol. Rev., 23: 56-64.

SAWICKI, F. (1969b) Chronic non-specific respiratory diseases in the city of Cracow. VI. Assessment of the interviewer error. Epidemiol. Rev., 23: 135-145.

SAWICKI, F. (1977) Regression, persistence and incidence of chronic bronchitis in a sample of an urban population followed-up for 5 years. Paper presented at the 8th International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association, Puerto Rico, pp.25.

SAWICKI, F., MATERNOWSKA, W., JANCZY, S., & KRAKOWSKA, M. (1969) Chronic non-specific respiratory diseases in the city of Cracow. VIII. Assessment of the x-ray observer error. Epidemiol. Rev., 23: 146-158.

SHIGEMATSU, I. (1978) Epidemiological studies on cadmium pollution in Japan. In: Cadmium 77, Proceedings of the First International Cadmium Conference, San Francisco. Londres, Metal Bulletin, Ltd., pp. 213-217.

UNSCEAR (1977) Rapport du Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants à l'Assemblée générale, Rayonnements ionisants : niveaux et effets, Vol. I et II, 206 et 268 pp., New York, Nations Unies.

URY, H.K. (1965) A rank order test for interviewer agreement. Arch. Environ. Health, 10: 373-379.

YAMAMOTO, T., MORIYAMA, I.M., ASANO, M., & GURALNICK, L. (1978) RERF pathology studies, Hiroshima and Nagasaki, Report 4. The autopsy program and the life span study, January 1960-December 1975. RERF Technical Report, pp. 18-78.

ZELDIS, L.J. & MATSUMOTO, Y.S. (1961) JNIH-ABCC pathology studies, Hiroshima-Nagasaki. Provisional Research Plan 1. Description and scope of program. ABCC Technical Report, 11-62.

ZVINJACKOVSKIJ, Ya. I., VAINRUB, E.M., MUKHA, Yu. G., PETRICHENKO, A.E., PANASENKO, G.I., BERDNIK, O.V., BEDIY, N.S., ZAIKOVSKAYA, V. Yu., SERIKH, L.V., ZARNITSIN, M.I., ROGOZINSKY, S.P., KOZHARINA, L.A., ZHINGAN, T.A., MAZUR, Z.N., & MARGOLINA, R.B. (1981) [Indices de l'état sanitaire d'une population en tant que base de l'élaboration d'un système de mesures concernant la protection et l'amélioration de l'environnement dans une grande ville.] In: Proceedings of the Xth Congress of the Ukranian Hygienists. Kiev, Tezisi dokl., pp. 28-30 (en russe).

6. ANALYSE, INTERPRETATION ET COMPTE RENDU

6.1 Introduction

Le présent chapitre est consacré aux méthodes à utiliser pour la synthèse et le compte rendu des résultats des études épidémiologiques. Des directives sont fournies sur la mise en forme, l'analyse et la présentation des données tandis que les principes de l'analyse statistique sont exposés. Mais il ne s'agit nullement d'un exposé des méthodes statistiques puisque le chapitre s'adresse à tous les membres de l'équipe chargée d'une étude épidémiologique, à savoir les cliniciens, les épidémiologistes, les écologistes, les programmeurs sur ordinateur et les statisticiens. En principe, ces derniers doivent jouer le rôle principal à ce stade de l'étude et, bien souvent, leur contribution sera décisive. Pourtant, l'efficacité d'une analyse statistique dépend tout autant du parti qu'on saura tirer des premières réactions des médecins et des écologistes qualifiés face aux résultats qui se dégagent des données que de l'ingéniosité professionnelle du statisticien et de l'appareil mathématique mis en oeuvre. Le statisticien devrait avoir déjà participé à l'étude, dès le stade de la planification. Il faudrait qu'il ait étudié les applications du plan adopté pour l'étude en s'efforçant de comprendre la nature des problèmes techniques que risquent de soulever les recherches entreprises. Inversement, les autres scientifiques participant à l'étude doivent prendre part à la tâche exaltante que représente la découverte du fil conducteur dans une masse apparemment inextricable de données. L'évaluation critique des résultats provisoires à laquelle ils pourront procéder en s'appuyant sur la connaissance des grands principes, sinon des détails, des méthodes statistiques appliquées, permettra d'accélérer la formulation de conclusions censées et, éventuellement, d'empêcher qu'on perde inutilement du temps et de l'argent à la poursuite de travaux statistiques sans intérêt.

Dans ce qui suit, on cherche à encourager de tels échanges d'expérience fructueux lors de l'analyse des données. Ces dernières doivent être préparées, décrites, analysées et interprétées. Enfin, il faut rendre compte des résultats. La préparation des données consiste dans la disposition systématique du matériel recueilli avant d'en effectuer la récapitulation et l'analyse. La description des données suppose une synthèse de vastes quantités de données numériques sous forme de tableaux ou de graphiques récapitulatifs à la fois compréhensibles et directement en rapport avec les thèmes de la recherche. L'analyse et l'interprétation exigent l'application d'une théorie mathématique des probabilités visant à

répondre aux questions formulées dans les objectifs et le plan de l'étude. Ces questions sont examinées sous 6.4 et certains des éléments alors présentés supposent qu'on ait un minimum de connaissances de la théorie des statistiques appliquées. Le compte rendu (section 6.5) recouvre tous les stades intervenant dans la communication des résultats de l'étude et doit faire appel à l'ensemble des spécialistes ayant participé aux travaux.

6.2 Préparation des données

6.2.1 Codage

Un dessin judicieux des imprimés (section 5.6.3) évite d'avoir à coder des données qui peuvent facilement être enregistrées sous forme numérique au point même de leur saisie. Mais, dans bien des cas, il est indispensable de transposer sous forme numérique (ou alphabétique) certains des éléments reçus, autrement dit de les "coder". Par exemple, des antécédents cliniques ou professionnels détaillés peuvent avoir été recueillis sous forme semi-narrative. Il est impossible de savoir à l'avance quelle profession, industrie, maladies ou affections seront mentionnées. On est parfois obligé de les distinguer après coup par attribution de codes destinés à faciliter la mise en tableaux manuelle ou la saisie des données sur ordinateur. A quels éléments individuels faut-il attribuer un code distinct ? Comment faut-il regrouper des éléments semblables ? Où faut-il classer les éléments ambigus ? Les discussions et décisions à ce sujet nécessitent qu'on fasse appel aux divers membres de l'équipe et non aux seuls statisticiens ou programmeurs, ce qui serait une erreur. En général, mieux vaut pécher par excès que par défaut dans la fixation des codes. Les symboles jugés plus tard comme faisant double emploi, par exemple parce qu'ils représentent divers synonymes employés pour désigner une même tâche, peuvent facilement être fusionnés au cours de l'analyse. En revanche, si divers éléments sont regroupés prématurément, lors du codage, il n'est pas facile de les séparer plus tard si l'on change d'avis ou si la structure des résultats semble indiquer l'opportunité d'une analyse plus poussée.

L'exactitude du codage doit être contrôlée indépendamment, au moins par sondage. Celui-ci doit être conçu de façon que la documentation échantillonnée soit représentative des différents types de données, des époques de leur collecte et des différents observateurs qui ont enregistré les données. La découverte éventuelle d'erreurs doit justifier qu'on reprenne entièrement le codage ou, au moins, qu'on procède à un sondage plus poussé. La correction de la transcription manuelle doit être contrôlée en lisant chacun des éléments transcrits à une

personne autre que celle qui a effectué la première opération. Il est recommandé de se servir de papier quadrillé pour tous les tableaux (et les calculs ultérieurs) en utilisant un crayon de préférence à un stylo bille, pour pouvoir effacer plus facilement les éléments erronés. Après avoir achevé la vérification d'une série de données, la personne qui s'en est chargée doit l'indiquer en apposant un signe convenu à l'endroit prévu et indiquer ses initiales et la date.

6.2.2 Perforation

La préparation des données en vue de leur traitement sur ordinateur comporte généralement l'emploi d'une perforatrice ou d'un télétype. Cette opération comporte plusieurs risques d'erreur (par exemple lecture incorrecte des symboles portés sur le document original, manipulation de la mauvaise touche sur le clavier, omission de certaines lignes); l'exactitude de la transcription sur support informatique doit être contrôlée. Pour cela, on fait recommencer les mêmes opérations par une autre personne. Il existe alors, selon la machine et le support informatique utilisé, divers procédés automatiques qui permettent de repérer d'éventuelles incohérences des données ainsi saisies.

6.2.3 Surveillance et édition des données

"Les données correspondent-elles vraiment à ce qu'elles sont censées refléter ?" Par cette question, Finney (1975) rappelle aux statisticiens et aux autres personnes concernées par l'interprétation des données qu'ils ont l'obligation de contrôler eux-mêmes ce point avant de passer à la récapitulation et à l'analyse. Une fois la préparation des données achevée, un contrôle est indispensable en vue, au minimum, de repérer les erreurs et irrégularités et, dans certains cas, de les corriger. Finney parle de "surveillance" à ce sujet. Cette notion est voisine de "contrôle de validité" qui, dans les opérations informatisées, précède souvent l'"édition" d'un fichier, autrement dit la suppression ou toute autre modification de certaines données du fichier avant son traitement et sa récapitulation ultérieurs. Mais le terme de "surveillance" s'applique tout aussi bien à des données préparées à la main sous forme de tableaux. On s'efforcera systématiquement de repérer les éléments anormaux qui paraissent peu plausibles. Il faut s'interroger sur les raisons de leur présence. Mais il ne faut pas les "corriger" tant qu'on n'a pas découvert la cause de l'erreur ou pu établir, avec une forte probabilité, qu'il s'agit bien d'une erreur. Par exemple, à propos de la mesure du volume expiratoire maximal-seconde (VEMS), en litres, une valeur de 44,5 peut normalement

être considérée comme 10 fois trop élevée par suite d'une erreur dans la position de la virgule. Cette conclusion est d'autant plus plausible que toutes les mesures sont arrondies aux deux premiers chiffres après la virgule. En revanche, si la valeur mise en question est VEMS de 0,45 litres, une "correction" ou suppression serait intempestive si l'on n'a pas de bonnes raisons de penser par ailleurs que cette valeur est effectivement erronée. La seule façon d'acquiescer cette certitude consiste à retrouver l'enregistrement initial. En pratique, c'est parfois difficile, sinon impossible. C'est pourquoi l'on a insisté à la section 5.6.4 sur l'importance d'un contrôle des données brutes, aussitôt après leur collecte.

Une fois les données rassemblées sous forme d'un fichier informatique, il faut utiliser divers programmes qui permettent de rechercher les données douteuses, les contradictions ou même les impossibilités. On ne se limitera pas à la recherche par cette technique d'erreurs de logique ou de symboles non admis. Il faut aussi pouvoir repérer les valeurs aberrantes. La fixation des limites de vraisemblance incombe aux médecins et autres experts familiarisés avec les mesures ou observations en cause et informés des circonstances dans lesquelles ces dernières ont été faites. On établira un listing des valeurs douteuses. Leur "correction" ne doit pas être automatique mais intervenir seulement après discussion avec chacun des membres de l'équipe qui ont fixé les limites incorporées dans le programme d'édition. Les décisions sur le traitement à réserver aux "erreurs" doivent être consignées par écrit et incorporées dans le rapport final.

6.3 Description (ou réduction) des données

6.3.1 Objectif

L'idée même qui sous-tend la méthode épidémiologique est d'essayer de dégager des lois générales à partir des données individuelles, valables pour le groupe ou "population" dont font partie les divers éléments étudiés. Il est donc paradoxal que la première phase de l'"analyse" des résultats soit une synthèse des données individuelles sous forme de tableaux et diagrammes récapitulatifs reflétant, au moins dans les grandes lignes, la structure et les fluctuations des variables observées. Une telle présentation fournit une première vue d'ensemble des éléments réunis grâce à l'étude. L'objectif essentiel est de rechercher un début de réponse aux questions posées, mais les tableaux et graphiques peuvent aussi révéler des anomalies, témoignant d'erreurs possibles (dans les méthodes de l'enquête, la transcription des données ou leur préparation) qui étaient passées inaperçues aux stades antérieurs de l'étude. Il est essentiel d'étudier à fond tous les

éléments douteux avant de passer aux phases ultérieures, l'analyse statistique et le compte rendu des résultats. En fait, une bonne synthèse des données constitue la base concrète dont on a besoin pour justifier une analyse plus détaillée.

6.3.2 Distributions de fréquences et histogrammes

Une méthode essentielle, et généralement indispensable, pour récapituler la valeur d'une grandeur continue (par exemple l'âge, la taille, la tension artérielle) consiste à déterminer la distribution de fréquences : le procédé consiste à calculer le nombre de valeurs de la grandeur étudiée qui tombe dans une série d'intervalles jointifs recouvrant toutes les valeurs a priori possibles (tableau 6.1). Il n'existe pas de règle rigide pour le choix de l'étude de ces intervalles : ils doivent être suffisamment larges pour inclure un nombre raisonnable d'observations mais pas trop parce qu'on risquerait alors de masquer des variations intéressantes dans la densité des valeurs tombant à l'intérieur de chacun des intervalles choisis. Une méthode utile consiste à déterminer l'intervalle séparant les valeurs extrêmes observées (différence entre la plus forte valeur et la plus faible) et à répartir cet intervalle global en 6 à 12 intervalles commodes, selon la masse des données disponibles et en tenant compte aussi de l'existence éventuelle d'un intervalle partiel présentant un intérêt particulier. Il est intéressant d'indiquer avec précision les bornes, supérieure et inférieure, de l'intervalle. Par exemple, dans un tableau ou un graphique relatif à une distribution des âges, on évitera de désigner les tranches d'âge sous la forme 15-20 ans, 20-25 ans,, etc., car cette notation est ambiguë puisqu'on ne sait pas exactement où ranger le nombre de personnes qui ont exactement 20 ans. Mieux vaut choisir les groupes d'âges 15-19 ans, 20-24 ans, ... C'est la convention à l'heure actuelle la plus largement adoptée dans la littérature épidémiologique pour faciliter la comparaison des résultats des différentes études.

Le nombre d'observations tombant dans un intervalle particulier, exprimé sous forme d'une proportion par rapport au nombre total pour l'ensemble des intervalles, est désigné sous le nom de fréquence. En général, ce sont les fréquences des observations et non les nombres absolus qui permettent de se représenter le plus facilement l'allure générale de la distribution. A noter que la prévalence d'une maladie au sein d'un groupe correspond au nombre de personnes de ce groupe atteintes de la maladie considérée. Mais, en général, c'est la fréquence de survenue qu'on indique, autrement dit le taux de prévalence. On l'obtient en divisant le nombre de sujets atteints par la maladie en question par le nombre total de

Tableau 6.1 Distribution de fréquences. Estimation de l'exposition cumulative aux poussières respirables dans des houillères, jusqu'à l'époque de l'enquête; 2600 mineurs répartis dans 10 exploitations (données du British National Coal Board's Pneumocomiosis Field Research)^a

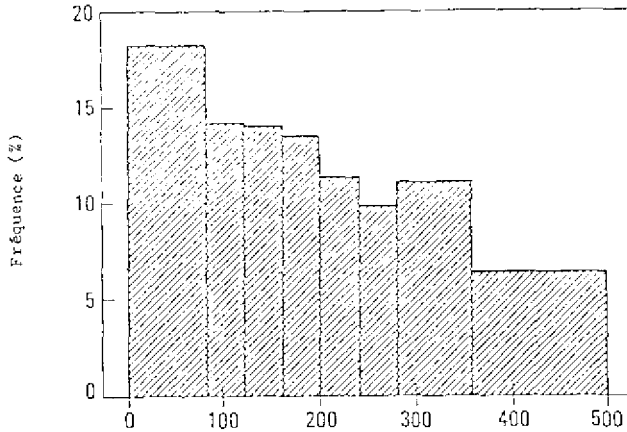
Exposition cumulative aux poussières									
(grammes-heures par mètre cube d'échantillons d'air, gh/m ³)									
	0	80	120	160	200	240	280	360+	Total
	-79	-119	-159	-199	-239	-279	-359		
Effectif	481	374	372	355	298	261	291	168	2600
Fréquence (%)	18,5	14,4	14,3	13,7	11,5	10,0	11,2	6,5	100

^a D'après Hurley et al. (1982).

Remarques :

1. Les intervalles choisis ont des étendues différentes aux deux extrémités de la distribution, de façon que chacun d'eux contienne un nombre raisonnable d'observations en vue des études ultérieures sur l'effet de l'exposition.
2. Le dernier intervalle est un intervalle ouvert, sans indication d'une borne supérieure (360+). Cette méthode appelle l'attention sur le fait qu'il s'agit de la "queue" de la distribution (section 6.3.7.1)
3. En fait, l'exposition la plus intense enregistrée ne dépassait pas 500 gh/m³. La représentation graphique des mêmes données apparaît sur les figures 6.1.a et 6.1.b.

personnes examinées, en un lieu et en un temps donnés, cette proportion étant par convention exprimée sous forme de pourcentage. Les fréquences peuvent être représentées graphiquement sous forme d'un histogramme (Fig. 6.1b). Si les intervalles choisis ont toute la même étendue, la superficie des rectangles correspondant à chacune des colonnes de l'histogramme est directement proportionnelle à la fréquence. Tel n'est pas le cas quand les intervalles n'ont pas tous la même étendue. La comparaison visuelle des surfaces relatives risque alors de donner une impression fautive des fréquences réelles (Fig. 6.1a). Une façon commode de résoudre ce



Exposition cumulative aux poussières (gh/m³)

Fig. 6.1a. Représentation fallacieuse des données du tableau 6.1.

Remarque : L'impression visuelle qui se dégage de la figure 6.1a est erronée car on n'a pas tenu compte du fait que les différents intervalles utilisés pour le regroupement des données n'ont pas la même largeur aux extrémités de la distribution que dans la partie centrale. De prime abord, il semble, d'après la figure 6.1a, que le nombre des observations diminue régulièrement sur toute l'étendue, à partir d'un pic (mode) inférieur à 100 gh/m³, et qu'une proportion appréciable des mineurs étudiés étaient soumis à une exposition dépassant 300 gh/m³. Le lecteur un peu pressé serait donc excusable s'il avait l'impression qu'environ la moitié des données correspondent à moins de 200 gh/m³ (autrement dit que la médiane Z vaut 200 gh/m³).

problème consiste à choisir la hauteur de chaque colonne de façon qu'elle soit proportionnelle au rapport de la fréquence à l'étendue de l'intervalle. La superficie de la colonne est alors proportionnelle à la fréquence et la somme des surfaces des divers rectangles est toujours égale à l'unité, autrement dit à 100%. Quand on observe l'alternance de fréquences élevées et faibles, c'est en général le signe d'un biais subjectif dans la précision prétendue des données enregistrées. La représentation graphique des données permet, moyennant un découpage plus réaliste des intervalles, moins étroits, de "lisser" la courbe et de faire disparaître cette périodicité factice.

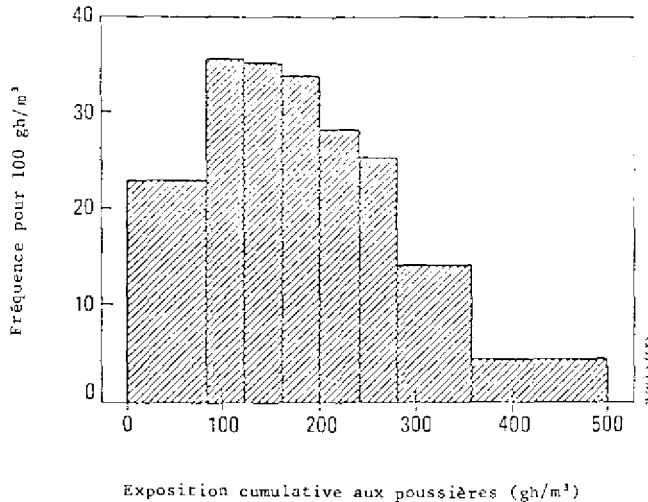


Fig. 6.1b. Histogramme des données du tableau 6.1.

Remarque : La figure 6.1b reflète mieux la réalité. Il apparaît immédiatement :

- a) que le mode se situe aux environs de 100 gh/m³.
- b) que la médiane est comprise entre 100 et 200 gh/m³ (en réalité, elle vaut exactement 162 gh/m³. La moyenne arithmétique des expositions est légèrement plus élevée, avec 183 gh/m³, comme il fallait s'y attendre d'après la forme de la distribution - section 6.3.7.1);
- c) que la plupart des données se situent à moins de 300 gh/m³, seule une faible proportion des sujets ayant été soumis à une exposition cumulative dépassant 360 gh/m³.

Remarque : La chute des effectifs dans l'intervalle 80-280 gh/m³ se reflète fidèlement dans les deux graphiques car, dans cette région, les intervalles ont tous la même étendue.

6.3.3 Distributions à deux variables et diagrammes de dispersion

Il est possible de récapituler simultanément deux variables se rapportant au même sujet sous forme d'une distribution de fréquence à deux variables (tableau 6.2). Cette présentation est généralement préférable à deux distributions de fréquence distinctes car le tableau à deux variables montre comment la fréquence de l'une d'elles varie en fonction de la valeur de l'autre. Si on observe dans ces variations une allure systématique, c'est la preuve d'une association entre les variables, ce qui peut être important.

Tableau 6.2 Distribution de fréquences à trois variables

Nombre d'ouvriers soumis à une certaine exposition cumulative aux poussières et ayant travaillé un certain nombre d'heures. En outre, on a indiqué (entre parenthèses) la moyenne des valeurs obtenues par cinq médecins pour le pourcentage des ouvriers appartenant à chacun des sous-groupes précédents et montrant à la radiographie du thorax des signes de pneumoconiose simple correspondant au degré 2 ou 3 de l'échelle du Bureau international du Travail. (Données de la British National Coal Board's Pneumoconiosis Field Research)^a

Exposition cumulative aux poussières (gh/m ³)									
Nombre cumulatif d'heures de travail (en milliers)	0-	80-	120-	160-	200-	240-	280-	360+	Total
	79	119	159	199	239	279	359		
0-39	73 (0,0)	72 (0,0)	84 (0,0)	42 (0,0)	19 (0,0)	10 (0,0)	3 (0,0)	3 (0,0)	306 (0,0)
40-48	97 (0,0)	81 (0,0)	87 (2,3)	106 (2,3)	45 (0,9)	26 (0,0)	20 (3,0)	3 (0,0)	465 (1,2)
49-56	91 (0,0)	65 (0,0)	68 (2,4)	60 (0,0)	79 (3,3)	45 (2,7)	41 (1,0)	7 (0,0)	456 (1,3)
57-64	70 (0,0)	51 (0,0)	53 (1,5)	58 (1,4)	67 (3,9)	81 (8,9)	64 (6,3)	37 (11,4)	481 (4,1)
65-72	75 (0,0)	48 (0,0)	36 (0,6)	36 (6,7)	42 (6,2)	46 (4,8)	70 (10,6)	33 (7,3)	386 (4,5)
73-80	42 (0,0)	35 (0,0)	29 (0,0)	35 (5,1)	29 (4,1)	38 (13,2)	68 (11,8)	64 (13,8)	340 (7,3)
80+	33 (0,6)	22 (0,0)	15 (0,0)	18 (0,0)	17 (7,1)	15 (6,7)	25 (8,8)	21 (9,5)	166 (4,0)
Total	481 (0,0)	374 (0,0)	372 (1,2)	355 (2,1)	298 (3,6)	261 (6,4)	291 (7,8)	168 (10,4)	2600

^a D'après Hurley et al. (1982).

Remarques :

1. La distribution marginale de l'exposition aux poussières est la même que celle qui apparaît au tableau 6.1.
2. Les effectifs relativement faibles que l'on observe dans le coin supérieur droit et dans le coin inférieur gauche du tableau sont la preuve qu'il existe une corrélation entre l'exposition cumulative et le nombre d'heures de travail. Autrement dit, il s'agit, par définition, de variables dépendantes.
3. Les distributions marginales des pourcentages de sujets atteints de pneumoconiose montrent que cette affection est corrélée avec chacune des variables explicatives dépendantes. La figure 6.3 constitue la représentation graphique des mêmes données.

L'association (ou son absence) peut également se représenter graphiquement, sous forme d'un diagramme de dispersion. On peut y représenter les deux variables simultanément par une série de points en coordonnées cartésiennes (Fig. 6.2) (de préférence à la fréquence) ou encore la moyenne, ou la fréquence, de l'une des variables, pour une série de sous-groupes disjoints et de dimensions convenables. De nombreux logiciels permettent d'établir sans difficulté ce type de diagramme de dispersion. On notera que la densité des points dans les diverses régions du diagramme correspond à la hauteur des rectangles constituant l'histogramme d'une variable unique. Le nombre total de valeurs en abscisses ou en ordonnées correspond à la distribution de fréquences marginale pour chacune des deux variables respectivement. Un domaine important en matière de statistiques appliquées porte sur l'étude quantitative des associations entre variables et des relations, notamment des relations exposition/effet, qu'elles peuvent refléter. Dans ce qui suit, on abordera certains des éléments de l'arsenal considérable qu'offrent la théorie et les méthodes statistiques pour s'attaquer à ce type de problème. Mais il importe de souligner, dès maintenant, qu'il convient d'étudier systématiquement, avant de se lancer dans une analyse théorique, si l'existence d'une régression ou d'un modèle à plusieurs variables est plausible, et cela en examinant attentivement l'aspect visuel qui se dégage du diagramme de dispersion.

Les mêmes principes de description sous forme de tableaux ou de graphiques restent valables quand chaque sujet est caractérisé par plus de deux variables; mais, dans ce cas, les tableaux, et surtout les graphiques, sont plus difficiles à établir et à interpréter. Des programmes informatiques permettent d'établir les dénombrements nécessaires sans grande difficulté, mais il est plus délicat d'en faire la synthèse sous une forme faisant apparaître l'allure générale des résultats. Quand il s'agit de décrire des données complexes, il est généralement bon de choisir des séries de trois variables en les associant selon diverses combinaisons, a priori intéressantes, et de les présenter sous forme de tableau. Certes, ces tableaux ne font pas apparaître toutes les covariations et interactions possibles entre les données. Pour étudier d'autres aspects plus complexes et en faire la synthèse, on peut faire appel aux méthodes de l'analyse statistique multidimensionnelle (section 6.4).

Il est possible de faire apparaître sur un diagramme de dispersion à deux dimensions la covariation avec une troisième variable, en utilisant pour représenter la valeur de cette dernière différents symboles (tiret, croix, etc.) (Fig. 6.3). Les graphiques à trois dimensions (en perspective) sont

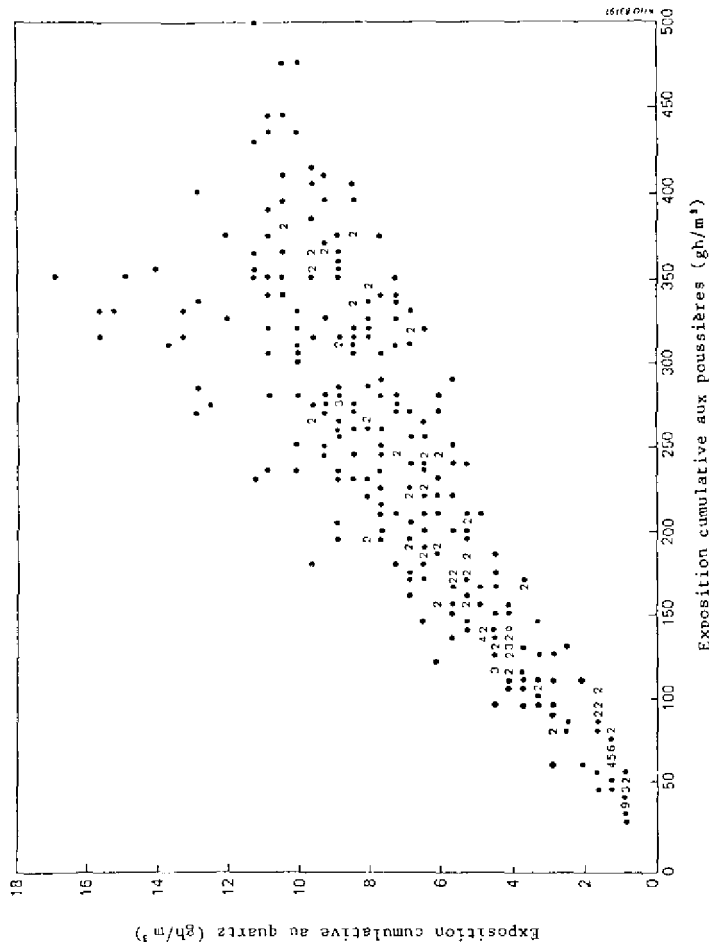
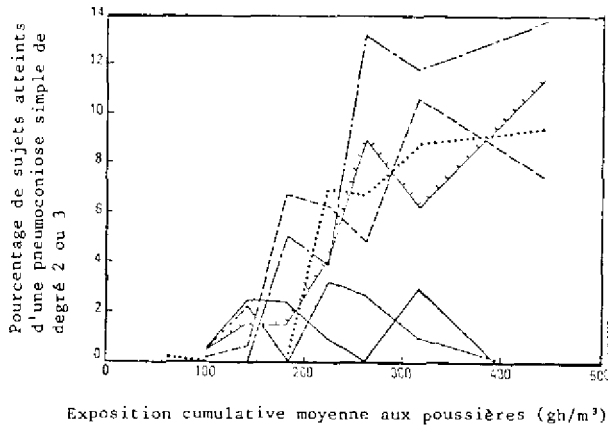


Fig. 6.2 Diagramme de dispersion établi sur ordinateur et faisant apparaître la corrélation de deux variables explicatives. Série partielle de données reprises des tableaux 5.1 et 5.2 et correspondant à 338 mineurs d'une exploitation. A chacun d'eux correspond un point représentatif; quand plusieurs points se confondent, leur nombre est imprimé à côté.



Durée moyenne d'exposition		Durée moyenne d'exposition	
—	$44,7 \times 10^3$ heures \approx 26 ans	----	$68,8 \times 10^3$ heures \approx 39,5 ans
—	$53,1 \times 10^3$ heures \approx 30,5 ans	—	$76,5 \times 10^3$ heures \approx 44 ans
—	$66,1 \times 10^3$ heures \approx 35 ans	$86,1 \times 10^3$ heures \approx 49 ans

Fig. 6.3 Représentation graphique d'une relation exposition/effet et d'une "variable parasite" (nombre d'heures couvertes). Données reprises du tableau 6.2.

Remarque : Il est évident que les deux variables explicatives (exposition cumulée et durées partielles à l'origine de cette exposition) influent sur la réponse; il convient donc d'en tenir compte dans la modélisation statistique des données.

Remarque : Les pourcentages de sujets atteints de pneumoconiose sont indiqués graphiquement en regard de l'exposition moyenne pondérée correspondante. On obtient ainsi une meilleure idée de la forme générale des courbes que si l'on utilisait la moyenne arithmétique des expositions extrêmes, particulièrement aux deux extrémités de la distribution.

difficiles à tracer, encore qu'il soient attrayants quand ils sont bien exécutés; mais il est rare qu'ils ajoutent grand chose à l'intelligence des données.

6.3.4 Variables discrètes et tables de contingence

Une question du type "Fumez-vous ?" appelle une réponse affirmative ou négative. La nature discrète d'un tel paramètre (réponse par oui ou par non) est à opposer à celle d'une variable continue, qui peut prendre n'importe quelle

valeur parmi un certain intervalle (c'est le cas, par exemple, de la consommation hebdomadaire de tabac, en grammes, d'un fumeur de pipe). Comme variable discrète courante en épidémiologie, il faut citer le sexe, l'appartenance ethnique, la profession, le tabagisme, la situation géographique et les réponses à un questionnaire sur les symptômes. Pour rendre compte de ce type de variable, il faut souvent établir un tableau faisant apparaître les effectifs et les fréquences correspondant à ces diverses classifications. La représentation graphique de la distribution d'une variable discrète se distingue de la représentation analogue d'une variable continue par la méthode employée pour représenter les effectifs : au lieu d'utiliser des rectangles adjacents comme dans le cas, vu plus haut, de données continues regroupées par intervalles, on utilise des traits verticaux de longueur proportionnelle à l'effectif ou des rectangles, mais nettement séparés les uns des autres.

Les tableaux correspondant à la distribution de plusieurs variables discrètes sont connus sous le nom de tables de contingence. Ils peuvent être simples comme c'est le cas quand deux variables seulement interviennent (par exemple le sexe et la consommation actuelle de tabac) avec subdivisions de chaque variable en deux niveaux seulement (dans l'exemple donné homme/femme et fumeur/non fumeur). Mais ils peuvent aussi être complexes quand ils correspondent à des dispositions hiérarchiques de fréquences en fonction de plusieurs variables discrètes dont chacune comporte au moins deux niveaux. L'analyse statistique de ce type de données est à l'origine d'une abondante littérature, et les méthodes les plus importantes sont décrites dans les manuels classiques. Aux fins de la description des données, le principe essentiel d'une représentation efficace consiste à disposer les tableaux de façon que les variables, avec leurs différents niveaux possibles, fassent apparaître la présence, ou l'absence, des associations présentant un intérêt du point de vue des questions étudiées. L'application de tests à partir de ces tableaux permet de connaître la probabilité pour qu'une association apparente soit le simple fait du hasard; pourtant, l'indication dans les rapports de la valeur du χ^2 (chi-carré) ou d'un niveau de probabilité ne constitue pas un substitut satisfaisant à une documentation systématique sur les effectifs observés eux-mêmes.

6.3.5 Données indépendantes et données dépendantes

Les études épidémiologiques font souvent intervenir l'observation répétée, à différents moments, des mêmes sujets (par exemple mesures répétées de la fonction pulmonaire dans une enquête transversale; évaluation des effets aigus d'une

exposition temporaire à des polluants; enquête de suivi dans les études longitudinales). Quel que soit l'intervalle de mesures, qu'il s'exprime en minute, jours ou années, il serait en général parfaitement irréaliste d'admettre que les séries correspondantes d'observations sont "statistiquement indépendantes"^a. Par définition, les données d'une série ne sont pas indépendantes et, en pratique, la série manifeste souvent des caractéristiques très nettes d'association. Les distributions de fréquences correspondantes doivent donc être présentées sous forme de tableaux ou de graphiques, en utilisant les méthodes qui conviennent au cas des données dépendantes (section 6.3.2).

La même distinction entre données dépendantes ou indépendantes s'applique à de nombreuses études (rétrospectives) cas-témoins où les divers cas sont "appariés" à des témoins. Les résultats relatifs au sujet d'un couple (par exemple le degré d'exposition à un polluant) sont donc "dépendants" au sens statistique, par définition même, et il est souvent bon de faire apparaître cette circonstance tenant à la conception même de l'étude dans les tableaux où sont décrits les résultats.

6.3.6 Considérations générales sur les tableaux et les graphiques

Le choix de méthodes statistiques en vue de l'analyse des données est largement conditionné par la nature, discrète ou continue, des variables et l'indépendance ou dépendance statistique des données. Il est donc souhaitable que ces divers aspects se reflètent dans le mode de présentation des données, par exemple dans les tableaux et graphiques. Sans cette précaution, la lecture d'éléments récapitulatifs risque de masquer le problème et de conduire à des conclusions fausses. L'idéal serait que les graphiques et tableaux puissent être interprétés sans qu'on ait à se reporter au texte correspondant. Il faut pour cela veiller à ce que les titres et légendes indiquent de façon claire et sans ambiguïté à quoi correspondent les données représentées. On indiquera

^a Deux événements sont statistiquement indépendants si la probabilité de survenue de l'un d'eux ne dépend pas de la probabilité de survenue de l'autre. De nombreuses techniques statistiques largement utilisées reposent sur l'hypothèse de l'indépendance des divers éléments étudiés. Quand cette hypothèse n'est pas justifiée, les conclusions qui découlent de l'application de ces méthodes risquent d'être largement erronées.

clairement sur chacun des deux axes du graphique la grandeur correspondante et l'unité de mesure. Quand il y a lieu, des notes explicatives en bas de tableau ou de figure facilitent l'assimilation des résultats présentés. Cependant, l'adjonction d'un texte est en général nécessaire pour décrire les données et il faut y inclure la valeur de divers paramètres statistiques récapitulatifs ainsi que des indices de morbidité et de mortalité.

6.3.7 Paramètres statistiques et indices récapitulatifs ^a

6.3.7.1 Valeurs centrales

Parmi toutes les valeurs centrales utilisables, on veillera à choisir celle qui convient le mieux pour indiquer où se situe approximativement le "milieu" de la distribution des mesures. La moyenne arithmétique (parfois désignée en abrégé sous le nom de "moyenne") est en général le paramètre le plus révélateur à ce sujet quand les observations se répartissent sur toute l'étendue d'un certain intervalle ou qu'elles ont une distribution plus ou moins symétrique par rapport à la moyenne. Heureusement (pour le statisticien), tel est fréquemment le cas mais pour savoir qu'il en va ainsi dans un cas d'espèce, la seule façon de procéder consiste à examiner la distribution observée elle-même, de préférence sous forme graphique.

Une asymétrie prononcée, par exemple la présence d'une longue "queue" à l'une des extrémités de la distribution, justifie indiscutablement qu'on complète l'indicateur de la moyenne par celle de la médiane, c'est-à-dire de la valeur partageant en deux moitiés égales le nombre des observations dont l'ensemble constitue la distribution. La présence d'une "bosse" à l'une des extrémités de la distribution, quelle soit importante ou faible, est le signe qu'il convient de revoir la mode de collecte et de traitement des données avant d'aller de l'avant. Une distribution bimodale de ce type est parfois la preuve que les observations se rapportent à deux ou plusieurs types de situations fondamentalement différents, et il est

^a La plupart des traités de statistiques, notamment certains de ceux qui sont cités dans la bibliographie, donnent une définition formelle des divers paramètres statistiques récapitulatifs dont il est fait mention dans la présente section et en indique le mode de calcul. Ces indications ne sont pas toujours reproduites ici vu qu'il s'agit uniquement de fournir des directives sur l'intérêt et le mode d'utilisation de tel ou tel paramètre.

généralement sage d'essayer de démêler les deux composantes ou, au moins, de comprendre le phénomène.

En matière de pollution atmosphérique, les distributions de concentrations ont souvent une forme asymétrique avec présence d'une queue de distribution vers la droite : la plupart des observations se répartissent, parfois symétriquement, à l'intérieur d'un intervalle relativement étroit, mais une certaine proportion d'entre elles ont des valeurs considérablement plus élevées, assorties d'une fréquence de plus en plus faible (Fig. 6.1b). En pareille situation, la médiane donne une bonne idée de l'endroit approximatif où se situent la plupart des données tandis que la moyenne, par sa valeur différente (et plus élevée) témoigne de l'existence d'une asymétrie (et de son sens).

Un autre paramètre utile de la tendance centrale d'une distribution asymétrique du type ci-dessus consiste dans la moyenne géométrique^a : il s'agit de la racine n^{ième} du produit de la totalité (n) observations. L'indication d'une moyenne géométrique est pour le lecteur le signe qu'il se trouve en présence d'une distribution asymétrique du type ci-dessus et, souvent, ce paramètre donne, mieux que la moyenne arithmétique, une idée de l'endroit où se situent la majorité des observations.

Lorsqu'on décrit la valeur centrale d'une distribution discrète (par exemple le nombre de sujets ou le nombre de fumeurs dans chacune de plusieurs séries de ménages), la référence à la moyenne ("le nombre moyen de fumeurs était de 2,7...") risque d'induire en erreur si cette valeur est citée

^a La moyenne géométrique est égale à l'antilogarithme de la moyenne arithmétique des logarithmes des observations. Souvent, en présence d'une distribution asymétrique, on effectue au préalable une transformation logarithmique de façon à obtenir une nouvelle distribution sensiblement symétrique, ce qui permet, d'une part, d'appliquer des techniques statistiques dont le fondement théorique postule une distribution symétrique, ou, d'autre part, de représenter une fonction logarithmique (ou exponentielle) par une équation linéaire. Quand on utilise une échelle logarithmique pour décrire des données qui présentent de telles caractéristiques (par exemple dans un diagramme de dispersion ou dans le graphique de la distribution des fréquences cumulatives), il faut particulièrement veiller à bien appeler l'attention sur la transformation qui a été opérée. Le tableau ou le graphique risque, sinon, de donner une idée complètement fautive de l'allure générale des données brutes.

sans autre précision. Le nombre de sujets observés le plus fréquent (le mode) convient généralement mieux et il donne une idée toute aussi exacte de la situation à condition d'être complété par un autre paramètre qui fasse ressortir que le mode est réellement caractéristique.

6.3.7.2 Dispersion

Les questions concernant l'étendue des observations, par exemple celle de savoir s'il existe une proportion importante des ménages dans lesquels le nombre d'observations s'écarte très nettement du mode (ou de la moyenne), sont prévisibles et peuvent recevoir une réponse grâce à l'indication d'un percentile convenablement choisi. Le $p^{\text{ième}}$ percentile est égal à la valeur qui est dépassée par $p\%$ des observations (autrement dit, le 50^e percentile se confond avec la médiane).

Les mesures de dispersion, notamment l'étendue de la distribution et les divers percentiles, sont également importantes lorsqu'il s'agit de décrire la distribution d'une variable continue. Les propriétés statistiques de l'écart-type de la distribution de Gauss (distribution "normale") sont bien connues^a. Il en résulte que l'indication d'un estimateur de l'écart-type ($\hat{\sigma}$) obtenu à partir d'un échantillon de données qui suivent une distribution sensiblement normale, constitue une mesure de la dispersion à la fois très efficace et facile à interpréter. Quand les données observées ont une distribution qui se confond plus ou moins avec une distribution "normale", environ les deux tiers de toutes les observations se situent dans un intervalle centré sur la moyenne et de longueur égale à deux écarts-types. En outre, la moyenne est alors très proche de la médiane et du mode. Cependant, la facilité avec laquelle on peut calculer l'écart-type correspondant à une vaste quantité de données au moyen d'une calculatrice (sans parler d'un ordinateur) ne doit pas faire oublier que les propriétés indiquées ci-dessus risquent de faire défaut, en tout ou en partie, si la distribution observée s'écarte sensiblement d'une distribution normale. Les paramètres statistiques récapitulatifs complètent mais ne remplacent nullement une description rigoureuse des données, sous forme de tableaux ou de graphiques.

^a Il s'agit d'une distribution des fréquences théoriques, chaque distribution de ce type étant représentée par une courbe d'équation bien déterminée. La distribution de Gauss est représentée par la courbe symétrique bien connue, en forme de cloche ou de "chapeau de gendarme".

Parfois, la distribution à l'intérieur de sous-ensembles de données regroupées augmente systématiquement en même temps que la moyenne correspondante. Par exemple, les effets somatiques d'un polluant sont généralement moins uniformes dans les groupes fortement exposés que dans les groupes faiblement exposés. Quand l'écart-type est sensiblement proportionnel à la moyenne, le rapport de ces deux paramètres (écart-type/moyenne), désigné sous le nom de coefficient de variation et généralement exprimé sous forme de pourcentage, constitue un paramètre statistique récapitulatif utile car il est sensiblement constant sur toute l'étendue des données. A l'inverse, l'indication, sans autre précision, de la valeur du coefficient de variation pour différentes séries de données risque d'induire en erreur si l'écart-type n'est pas proportionnel à la moyenne. Une valeur peut en effet être relativement élevée soit parce qu'il en va de même de l'écart-type, soit parce que la moyenne est relativement faible (les deux effets pouvant se conjuguer). A la différence de l'écart-type, le coefficient de variation est une grandeur sans dimension. On peut donc s'en servir pour comparer la dispersion de séries de données mesurées avec des unités différentes (par exemple le nombre de particules et la concentration massique pour des substances particulières).

6.3.7.3 Indices de morbidité et de mortalité

Les premiers indices de santé communautaire ont été établis à partir des certificats de décès qui devaient initialement servir de documents juridiques. Quand on a pris conscience des limitations inhérentes à ces documents de base et qu'on s'est mis à s'intéresser aux maladies et aux incapacités, les épidémiologistes ont recherché d'autres sources d'information, par exemple les dossiers d'hôpitaux et les dossiers des généralistes ainsi que les enquêtes sur la morbidité et les registres de morbidité (par exemple le registre national du cancer au Royaume-Uni). Ce changement n'allait pas sans complications. Les indices de mortalité rendent compte d'un événement définitif, intervenant à un moment parfaitement déterminé; en revanche, les indices de morbidité doivent récapituler les périodes de mauvaise santé ou d'incapacité, plus ou moins graves. Certaines de ces affections aboutissent au décès du patient tandis que d'autres peuvent être suivies d'un rétablissement complet.

Par mortalité, on entend le nombre de personnes décédées au sein d'une population définie et pendant une période déterminée. Dans la plupart des cas, la mortalité s'exprime simplement par le nombre de cas de décès pour 100 000 personnes en une année. C'est l'indice dont on se sert dans les calculs actuariels où l'on parle de taux de mortalité centrale

servant à calculer la probabilité de survie (ou de décès) d'un âge au suivant.

Pour décrire la morbidité, on utilise deux indices, l'incidence et la prévalence, qui ont été définies à la section 4.2.2.

Quand on emploie un certain nombre d'indicateurs de morbidité (symptômes, signes, fonction pulmonaire, altérations radiologiques, etc.), certains sujets se révèlent malades à plusieurs de ces divers points de vue. Il faut donc veiller à préciser exactement ce qu'on mesure et comment les divers aspects de la morbidité se chevauchent.

Dans la plupart des études de mortalité ou de morbidité, la mesure de la charge (nombre de décès ou nombre de cas de maladie ou d'incapacité) peut être convertie en un taux en rapportant cette mesure à l'effectif, estimé par ailleurs, de la population en cause. C'est ainsi qu'en divisant le nombre total de décès survenus dans un pays au cours d'une année donnée par l'effectif estimatif de la population correspondante en milieu d'année, on obtient un taux brut de mortalité pour ce pays. A mesure que les techniques de rapprochement des divers dossiers se sont développées et que les épidémiologistes se sont mis à suivre la situation d'individus appartenant à des groupes bien définis, on a établi des mesures plus précises de la population exposée en tenant compte du fait que les individus observés vieillissent pendant cette période. Cette nouvelle valeur du dénominateur, le nombre de personnes-années à risque, est plus utile que l'estimation de l'effectif de la population en milieu d'année, en particulier quand la structure d'âge de la population évolue rapidement. C'est le cas, par exemple, dans l'étude de la survie de sujets atteints de cancer puisque les taux de mortalité sont particulièrement élevés au cours des premiers mois qui suivent le diagnostic (section 6.4.4.3).

6.3.7.4 Normalisation

Le principal facteur de mortalité est l'âge : à partir de 85 ans, le taux de mortalité est au moins 100 fois plus élevé que dans le groupe d'âge 35-44 ans. Il est donc essentiel, lorsqu'on compare deux populations, de tenir compte de leur différence de structure d'âge. La méthode la plus efficace consiste à limiter la comparaison à des groupes d'âges précis en calculant des taux de mortalité par âge; plus la tranche d'âge est étroite, plus la comparaison est précise.

Cependant, dans bien des cas, particulièrement quand il faut effectuer toute une série de comparaisons, il n'est pas possible en pratique de comparer les taux de mortalité par âge. Il faut disposer d'un paramètre statistique récapitulatif. Une méthode commode pour procéder à cette

récapitulation consiste à normaliser les chiffres (c'est-à-dire à les corriger) pour éliminer l'influence de l'âge (autrement dit à établir des taux comparatifs "corrigés de l'âge"). On peut employer une méthode indirecte ou une méthode directe de normalisation. On obtient ainsi un rapport comparatif de mortalité (SMR) et un taux normalisé (ou comparatif) de mortalité, (CMF) respectivement. En appliquant les mêmes principes, on peut établir des indices comparatifs de morbidité. Par exemple, McLintock et al. (1971) ont utilisé la méthode indirecte dans une étude sur les variations régionales du taux d'attaque de la fibrose pulmonaire massive évolutive chez les mineurs de houillères britanniques de façon à éliminer l'influence de l'âge et de la profusion des petites opacités sur la radiographie thoracique. Fleiss (1981) a passé en revue ces méthodes de normalisation ainsi que d'autres techniques et il a discuté quelques autres exemples.

La méthode indirecte de normalisation permet de répondre à la question : "Quel serait le nombre de décès escomptés si la population étudiée était soumise à des taux de mortalité types ?" Le nombre de "décès escomptés" se calcule comme suit :

$$\text{Nombre de décès} = \sum_{\text{âge}} \left[\left(\begin{array}{c} \text{population étudiée} \\ \text{pour la tranche} \\ \text{d'âge } i \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{c} \text{taux de mortalité} \\ \text{type pour la} \\ \text{tranche d'âge } i \end{array} \right) \right]$$

d'où la valeur du rapport comparatif de mortalité (SMR) :

$$\frac{\text{nombre de décès observés}}{\text{nombre de décès escomptés}} \times 100$$

La méthode de normalisation directe répond à la question : "Quel serait le taux de mortalité dans une population si les taux de mortalité par âges y étaient les mêmes que dans la population étudiée ?" La marche à suivre consiste à calculer tout d'abord le nombre de décès total équivalent dans la population type :

$$\text{Nombre de décès} = \sum_{\text{âge}} \left[\left(\begin{array}{c} \text{population type} \\ \text{dans la tranche} \\ \text{d'âge } i \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{c} \text{taux de mortalité} \\ \text{dans la population} \\ \text{étudiée pour la} \\ \text{tranche d'âge } i \end{array} \right) \right]$$

Le taux de mortalité corrigé de l'âge se calcule alors en faisant le rapport :

$$\frac{\text{nombre de décès total équivalent}}{\text{effectif total de la population type}}$$

on obtient alors le taux comparatif de mortalité (CMF) en appliquant l'une des deux formules ci-dessous :

$$\frac{\text{taux de mortalité corrigé de l'âge pour la tranche étudiée}}{\text{taux brut de mortalité pour la population type}} \times 100$$

$$\frac{\text{nombre de décès total équivalent pour la tranche étudiée}}{\text{nombre total de décès pour la population type}} \times 100$$

En général, les deux indices, taux ou rapport comparatif de mortalité, conduisent à des résultats numériques voisins. Les deux éléments qui sont une source de différences sont le taux de mortalité par âge et la distribution de la population par âge. Pour que les deux indices soient sensiblement différents, il faut que les taux de mortalité varient avec l'âge et que la distribution par âge de la population soit également sensiblement différente pour les deux groupes.

Par rapport au taux comparatif, le rapport comparatif a l'avantage que son calcul n'exige pas la connaissance de l'âge du décès dans le groupe étudié; il suffit de connaître la distribution par âges des sujets qui risquent de trouver la mort et, bien entendu, les taux de mortalité types correspondants. En outre, le calcul manuel du rapport comparatif de mortalité pour une série de groupes ou sous-groupes étudiés, en leur appliquant les mêmes taux de mortalité types, est plus facile que le calcul des comparatifs correspondants; c'est un aspect qui peut avoir son importance quand on n'a pas facilement accès à des calculateurs électroniques.

En pratique, le SMR est surtout utilisé dans les études de cohorte, notamment en milieu professionnel, le nombre de décès observés étant alors relativement faible par rapport à l'effectif de la population étudiée. De son côté, le CMF est utile pour la comparaison, au niveau national ou régional, de paramètres statistiques et de leur évolution avec le temps. Pour certains statisticiens, cet indice doit aussi avoir la préférence quand il s'agit de récapituler les données d'une étude prospective si l'on cherche avant tout à faire des comparaisons entre sous-groupes à l'intérieur de la population étudiée ou encore si la durée de suivi est telle qu'on aboutit à des valeurs relativement élevées pour les taux de mortalité par âge observés.

6.3.7.5 Rapport proportionnel de mortalité

Souvent, le principal centre d'intérêt dans une enquête épidémiologique consiste, non pas par la mortalité globale, mais dans la part jugée anormalement élevée d'une cause particulière de décès. La surmortalité correspondante peut être résumée sous forme du rapport de la proportion des décès

attribués à cette cause dans le groupe étudié à la proportion correspondante dans un groupe témoin ou une population type, avec lesquels on souhaite effectuer la comparaison. L'indice ainsi obtenu, ou rapport proportionnel de mortalité (PMR), a l'avantage de la simplicité : sous sa forme la moins élaborée, il peut être calculé sans qu'on connaisse la distribution par âges des sujets exposés ni les âges au moment du décès. Cependant, il faut s'entourer de précautions pour interpréter la signification de ce rapport, particulièrement quand les sujets étudiés sont d'âges extrêmement divers. Une proportion anormalement élevée de décès imputables à une cause particulière peut en effet s'expliquer par la présence d'un nombre lui-même anormalement élevé de sujets exposés dans un groupe d'âges ou le taux de décès par cause est de toute façon élevé, même dans la population type.

Une méthode utilisable pour éviter des distorsions de ce type, même lorsqu'on ne connaît pas la distribution d'âges des sujets "exposés", consiste à se servir de la distribution des âges au moment du décès pour calculer le nombre de décès dus à une cause particulière C auquel on pourrait s'attendre si la proportion des décès imputables à cette cause à chaque âge était la même que dans la population type (de référence). On notera que le sens qu'il faut donner au qualificatif "attendu" ou "escompté" n'est pas le même que dans le calcul du rapport comparatif (SMR). Par définition, le nombre "attendu" de décès dus à la cause C est égal à :

$$E_C = \sum_{\substack{\text{âge au} \\ \text{moment} \\ \text{du décès}}} \left(\begin{array}{c} \text{fraction des décès} \\ \text{dus à C dans la} \\ \text{population de} \\ \text{référence à l'âge } i \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{c} \text{nombre des décès} \\ \text{toutes causes con-} \\ \text{fondues dans le} \\ \text{groupe étudié à} \\ \text{l'âge } i \end{array} \right)$$

Le rapport proportionnel de mortalité corrigé de l'âge (PMR) correspondant à la cause C est alors calculé en divisant le nombre total de décès observés qui sont attribués à la cause C par le nombre "attendu" correspondant et en multipliant le résultat par 100 de façon à obtenir un taux exprimé en pourcentage :

$$PMR_C \text{ ajusté} = \frac{\text{décès observés dus à C}}{E_C} \times 100$$

Il est plus intéressant encore de comparer la fraction des décès observés qu'on attribue à la cause C à la fraction normalement "attendue" si les taux de mortalité par cause avaient eu la même valeur que dans la population de référence :

dans le cas du risque relatif, des difficultés se présentent lorsqu'on ignore la valeur des taux d'incidence. Mais si l'on dispose au moins d'une estimation fiable de la proportion des sujets qui, dans la communauté considérée, sont exposés au facteur de risque (χ) et une estimation fiable (d'après l'odds ratio) du rapport des risques pour les sujets exposés et les sujets non exposés (r), une valeur approchée du risque attribuable relatif est fournie par l'expression $[\chi(r-1)]/[1+\chi(r-1)]$. Pour plus de précisions sur ce type de formules approchées, on se reportera à Walter (1976) ainsi qu'à Leung & Kupper (1981).

6.3.7.7 Remarques en guise de conclusion sur les paramètres statistiques et indices récapitulatifs

Il importe de ne pas oublier que l'introduction, à la section 6.3.6, des paramètres statistiques récapitulatifs ne visait pas à remplacer la description des données mais seulement à la compléter. Un paramètre statistique récapitulatif peut seulement refléter l'un des aspects des résultats et il ne faut guère compter que la référence à ce seul aspect puisse fournir une réponse convaincante à la question étudiée, fût-elle la plus simple.

Les indices de morbidité et de mortalité qui sont cités plus haut mesurent des tendances moyennes et, en tant que tels, ils doivent en général être complétés par l'indication de la dispersion des résultats à partir desquels ils ont été calculés. On peut, comme on l'a vu, s'appuyer sur des tableaux ou des graphiques ou calculer un indice statistique de dispersion (section 6.3.7.2). Une autre méthode, fort importante, utilisable pour rendre compte de la dispersion associée à une valeur centrale, consiste à calculer un paramètre qui rende compte des variations probables de cette valeur centrale, à supposer qu'on puisse répéter un grand nombre de fois l'expérience ou l'enquête; ce paramètre s'appelle l'erreur type de la valeur centrale considérée. Le calcul de cette erreur type à partir des données oblige immédiatement à faire des hypothèses statistiques, ce qui nécessite l'application des tests d'hypothèse classiques; ces problèmes sont examinés ci-après.

6.4 Analyse et interprétation

6.4.1 Concepts statistiques sur l'interprétation des données

Dans certaines situations, la description rigoureuse des résultats de l'étude épidémiologique suffit pratiquement pour répondre aux principaux objectifs des recherches. Mais il est plus fréquent que la lecture de la description des données

soulève des questions. Est-il rationnel, par exemple, de conclure que les différences, tendances, associations ou corrélations observées reflètent réellement l'influence des variables explicatives présumées ? Dans quelle mesure peut-on attribuer au simple hasard les résultats constatés ? Quelle est la meilleure estimation possible des effets probables d'un agent nocif particulier, toutes choses (tabagisme, âge, conditions physiques et facteurs sociaux, etc.) égales par ailleurs ? Quelle confiance peut-on accorder à l'estimation ?

Ces questions traduisent l'incertitude qui s'attache à de nombreuses situations expérimentales et observationnelles, en particulier quand des êtres vivants sont en cause. Cette incertitude tient à la multiplicité des facteurs susceptibles d'influer sur un résultat particulier, par exemple la survenue ou la guérison d'une maladie chez un sujet donné. Il est impossible de prévoir avec exactitude l'issue au niveau individuel; en revanche, on peut postuler l'existence d'une loi générale et la mettre en évidence en effectuant des observations sur un assez grand nombre de sujets et sur une durée suffisamment longue. Pour décrire ce type de situation, le statisticien parle de système stochastique.

En statistique appliquée, on étudie les données concernant les systèmes stochastiques en vue de chiffrer l'incertitude inhérente aux observations et de faire apparaître des structures qui ne sont pas toujours immédiatement évidentes. Très souvent, la méthode consiste à établir une représentation mathématique théorique (un modèle) du système étudié et d'examiner ensuite dans quelle mesure le modèle s'adapte bien aux données observées. Les modèles statistiques se distinguent des autres constructions mathématiques employées dans le domaine scientifique par le fait qu'ils comportent toujours un terme, explicite ou implicite, qui rend compte des variations impossibles à expliquer par les facteurs étudiés, autrement dit de l'influence de tous les facteurs aléatoires du système. On cherche donc à caractériser l'allure générale des variations aléatoires, à en donner une estimation chiffrée et à utiliser la valeur estimative de l'"erreur aléatoire" pour tempérer la rigueur des conclusions formulées au sujet des facteurs et des effets étudiés. Les effets (par exemple l'incidence d'une maladie, la mortalité, la fréquence des symptômes) associés à des facteurs particuliers (par exemple l'exposition à la pollution, l'appartenance à un groupe social) font l'objet d'une estimation qui correspond soit à une valeur unique, soit à un intervalle regroupant les valeurs probables que l'on trouverait si l'on recommençait l'étude un grand nombre de fois. Souvent, on s'appuie également sur l'erreur aléatoire estimée pour se prononcer sur la significativité statistique des effets apparemment associés aux facteurs du modèle.

$$\frac{\text{nombre de décès observés dus à C}}{\text{nombre total de décès observés}}$$

x 100

$$\frac{\text{nombre de décès attendus dus à la cause C}}{\text{nombre de décès attendus toutes causes confondues}}$$

On obtient ainsi un indice analogue au SMR et que l'on désigne du nom de rapport comparatif relatif de mortalité (RSMR) car il s'obtient en divisant l'indice SMR pour la cause étudiée par l'indice SMR pour l'ensemble des causes de décès :

$$\text{RSMR}_C = \frac{\text{SMR pour la cause C}}{\text{SMR pour toutes les causes}} \times 100$$

L'intérêt de ce nouvel indice est qu'il peut dépasser 100%, ce qui est le signe d'une surmortalité due à la cause C dans la population étudiée même quand le SMR par causes (SMR_C) est analogue ou peut être même moins élevé que dans la population de référence. Il faut alors que le SMR pour l'ensemble des causes soit nettement inférieur à 100%, témoignant ainsi d'une situation plus favorable que dans la population de référence en ce qui concerne la mortalité globale. Ce cas se rencontre fréquemment dans les études sur la santé des travailleurs car les effets de sélection sont fréquents dans ce type d'étude. Kupper et al. (1978) ont étudié la relation théorique entre les indices RSMR et PMR corrigés et montré que, en pratique, le second constitue une bonne approximation du premier.

6.3.7.6 Risque relatif et risque attribuable

Le rapport des indices comparatifs de mortalité pour deux groupes (le calcul des deux indices étant fondé sur la même population de référence) est égal au rapport des taux correspondants de mortalité corrigés de l'âge. Ce rapport mesure donc directement le risque relatif de décès dans les deux groupes. On peut aussi exprimer ce risque relatif par le rapport des taux d'incidence appropriés (directement) corrigés de l'âge.

Mais, pour obtenir ces taux d'incidence, le seul moyen consiste à effectuer une étude de suivi. Les taux de prévalence que fournissent les enquêtes transversales au sein de groupes nombreux ne font que refléter, indirectement, le risque de maladie puisque la prévalence dépend non seulement

de l'incidence au cours d'une certaine période mais également de la durée pendant laquelle les sujets malades demeurent dans le groupe étudié. Le taux de prévalence des cas (sujets malades) dans un groupe défini en vue d'une étude cas-témoins ne renseigne absolument pas sur le risque de maladie dans ce groupe car la valeur du taux de prévalence ainsi calculé dépend du choix, arbitraire, du nombre de témoins inclus dans l'étude.

Quoi qu'il en soit, on peut obtenir une valeur approchée du risque relatif dans deux groupes A et B, aussi bien à l'aide d'une étude transversale qu'à l'aide d'une étude cas-témoins, en comparant le risque de survenue de la maladie dans les deux groupes :

$$\text{"odds ratio"} = \frac{\frac{\text{nombre de sujets malades dans le groupe A}}{\text{nombre de sujets non malades dans le groupe A}}}{\frac{\text{nombre de sujets malades dans le groupe B}}{\text{nombre de sujets non malades dans le groupe B}}}$$

Ce quotient est un indice utile pour faire ressortir dans quelle mesure la survenue d'une maladie est associée à l'appartenance à l'un ou l'autre des deux groupes. Quand la maladie a une faible incidence dans ces deux groupes, l'odds ratio est sensiblement égal au rapport des taux d'incidence eux-mêmes, autrement dit au risque relatif proprement dit. Bien entendu, les différences dans la distribution des âges dans les deux groupes peut gravement fausser cette comparaison, tout comme ce serait le cas pour toute autre moyenne brute. On peut appliquer des techniques analogues à celle utilisée pour éliminer l'influence de l'âge (ou de n'importe quelle autre variable, par exemple le tabagisme) pour calculer un risque relatif récapitulatif corrigé à partir des données concernant des sous-groupes appropriés (Mantel & Haenszel, 1959). Ces questions sont reprises plus en détail à la section 6.4.5.

Parfois, on a à évaluer quantitativement les répercussions qu'on peut attendre des mesures préventives sur l'incidence future de la maladie. Il importe alors d'essayer d'estimer quelle est la part de l'incidence totale de la maladie qui, dans une communauté donnée, s'explique par le facteur de risque étudié. Quand on connaît les taux d'incidence pour l'ensemble de la communauté et pour ceux de ses membres qui sont exposés au risque en question, la différence de ces deux taux fournit évidemment une mesure du risque attribuable. On peut le rapporter au risque total dans la communauté en obtenant ainsi un risque attribuable relatif. Mais, comme

Le seuil de significativité statistique, exprimé en pourcentage, indique, de façon indirecte, la probabilité pour qu'un effet observé soit le simple fait du hasard. Dire, par exemple, qu'un résultat (qui s'écarte notablement de la norme) est significatif au seuil de 5% revient à dire qu'il y a moins de 5 chances sur 100 pour qu'un résultat au moins aussi éloigné de la norme soit le simple fait du hasard ($P < 0,05$). Cette valeur particulière du seuil est généralement interprétée comme la présomption que l'effet en cause a une autre explication que le hasard. Un seuil plus faible, par exemple 1% ($P < 0,01$) peut être considéré comme une présomption assez forte tandis qu'un seuil de 0,1% ($P < 0,001$) est considéré par la plupart comme une présomption écrasante qui conduit à rejeter l'idée que seul le hasard est en cause.

L'application universelle des tests de signification en épidémiologie justifie qu'on rappelle brièvement ici trois principes importants :

- a) Un test de signification ne peut pas apporter la preuve de la réalité de l'effet constaté. Un événement qui n'a qu'une chance sur mille de se produire s'observe effectivement de temps à autre, sous l'effet du hasard (et, en fait, à peu près une fois sur mille).
- b) Dire, en présence d'un événement, qu'il a moins de une chance sur cent d'être de nature aléatoire n'équivaut pas à dire qu'il a au moins 99 chances sur 100 d'être de nature déterministe.
- c) L'expression "non significatif" ne doit pas être interprétée à tort comme signifiant "non réel" ou "sans importance". L'absence d'un résultat statistiquement significatif signifie simplement que les données en cause peuvent être le simple fait du hasard.

6.4.2 Erreurs

Les principes rappelés ci-dessus appellent l'attention sur les différents types d'erreur que l'on risque de commettre en acceptant les résultats d'un test de signification. L'état correspondant au principe a) - survenue aléatoire d'un événement éminemment improbable - implique que le chercheur qui s'incline sans discussion devant les résultats du test prend le risque de commettre une erreur, dite de première espèce. Aucune méthode statistique ne permet de déterminer si cette erreur a ou non été commise; mais si le test indique que le résultat est significatif à un certain seuil, par exemple $\alpha\%$, le risque de commettre une erreur de première espèce peut être chiffré : il est inférieur à $\alpha\%$. Si le résultat

était réellement le fait du hasard et que le test statistique conduise également à conclure que ce résultat n'était pas significatif au seuil de $\alpha\%$ ($P > \alpha$), la probabilité pour que le chercheur ait raison d'admettre les conclusions du test est au moins égale à $(1 - \alpha)$; en d'autres termes, $(1 - \alpha)$ représente la probabilité de ne pas commettre l'erreur de première espèce. Mais le seuil de signification α , pas plus que son complément à l'unité $(1 - \alpha)$, ne mesure la probabilité pour qu'un effet observé ait une cause précise (voir principe b)).

A l'inverse, il peut se faire qu'un effet observé ait bel et bien une "véritable" cause sans que les résultats de l'enquête puissent emporter la conviction, soit parce que l'effet est faible, soit parce que les données disponibles sont insuffisantes. En pareille situation, l'absence de résultat statistiquement significatif peut conduire le chercheur à prendre le risque de commettre une erreur de deuxième espèce, autrement dit de retenir à tort l'hypothèse "aucun effet" ("hypothèse nulle"). Là encore, aucune méthode statistique ne peut permettre de savoir si l'on a ou non commis ce type d'erreur, mais il est possible d'en limiter le risque à une certaine valeur (β) moyennant une conception convenable de l'étude. On trouvera dans Fleiss (1981) des tableaux utiles pour pouvoir répondre à la question bien connue : "Combien d'observations faut-il effectuer...?" pour obtenir une puissance statistique $(1 - \beta)$ compatible avec diverses valeurs du seuil de signification (α) et de la différence entre les deux proportions comparées.

C'est le caractère stochastique du système qui est à l'origine des erreurs de première et de deuxième espèces; elles sont impossibles à éviter, mais on peut en mesurer la probabilité. Un troisième type d'erreur, plus grave, consiste à ne tenir aucun compte des paramètres α et/ou β et à s'en remettre exclusivement à son intuition pour interpréter des données épidémiologiques : ce type d'erreur peut évidemment être évité.

Les résultats des enquêtes épidémiologiques permettent en général de procéder à un grand nombre de comparaisons et d'oppositions. Par exemple, on peut répartir les données en sous-ensembles correspondant aux deux sexes, aux types ou catégories d'exposition, etc. Un plan d'enquête bien conçu, visant à répondre à des questions précises, permet de prévoir les principales oppositions qui devraient être intéressantes a priori. La collecte des données et leur description sont alors organisées de façon que ces oppositions puissent être étudiées de façon rationnelle. Pourtant, l'observateur doit garder l'esprit en alerte à la recherche de l'inhabituel et de l'imprévu, et les épreuves de signification ne sont pas forcément d'exécution facile en pareil cas.

En particulier, une répartition non planifiée des données en plusieurs sous-ensembles, sans qu'on ait en tête des thèmes de recherche précis, amène parfois à se demander quelles sont parmi les différences observées entre sous-groupes celles (s'il en existe) dont il est peu probable qu'elles soient le simple fait du hasard. Il est impossible de répondre à cette question en se contentant de recommencer l'application de tests de signification à toutes les combinaisons possibles de sous-groupes ou en choisissant en vue de ces tests les oppositions qui semblent importantes. Les seuils de signification apparente correspondant à ces tests répétés ne constituent pas des estimations rationnelles du risque d'erreur de première espèce^a. Les comparaisons multiples de ce type exigent des méthodes spéciales qui sont décrites dans de nombreux manuels de statistique, généralement à propos de l'analyse de variance (section 6.4.3.4). La première étape dans l'application de ces techniques consiste à poser la question sous une forme plus générale, qui ne soit pas particulière à tel ou tel sous-groupe, en se demandant si l'examen des données conduit à conclure que la dispersion des résultats correspondant aux divers sous-groupes a quelque chance de ne pas être aléatoire. C'est seulement si l'on a des raisons de conclure par l'affirmative qu'il faut aller de l'avant en appliquant de nouveaux tests modifiés afin de déterminer quelles sont les oppositions qui correspondent à une différence significative. C'est ainsi que le Registrar General of England and Wales (Registrar General, 1978) a procédé à des comparaisons multiples de SMR dans des études de mortalité de grande envergure.

Les instruments utilisés dans une enquête épidémiologique peuvent donner naissance à des erreurs d'observation analogues aux erreurs de première et de deuxième espèces bien connues de la théorie des tests de signification. Supposons par exemple que les circonstances rendent impossible l'emploi sur le terrain d'une instrumentation complexe et qu'il faille se servir d'un appareillage (ou questionnaire) plus simple, sans forcément qu'il soit moins élaboré, pour répartir les sujets en deux catégories selon qu'ils sont malades ou non malades.

^a Par exemple, il est possible de choisir parmi 15 sous-groupes 105 couples différents en vue de leur comparaison. Il ne faut donc pas s'étonner si l'on constate que dans 5 de ces cas, l'écart paraît "statistiquement significatif au seuil de 5%", même si les 15 sous-groupes de résultats ont été effectivement obtenus par tirage aléatoire dans une même série homogène de données (auquel cas il n'y a aucune différence réelle entre les sous-groupes mais seulement des écarts de nature aléatoire).

Supposons en outre qu'une étude pilote ait été effectuée sur un échantillon de N sujets qui ont tous été examinés par les deux méthodes, avec les résultats qui sont reproduits au tableau 6.3.

Tableau 6.3 S I T U A T I O N R E E L L E

(sur la base d'un examen clinique complet)

		Malades	Non malades	Total
Résultats obtenus avec l'épreuve élémentaire	Malades	a	b	a + b
	Non malades	c	d	c + d
Total		a + c	b + d	N = a + b + c + d

On constate qu'une certaine proportion des non malades [$b/(b+d)$] ont été classés à tort comme étant malades : ces "faux positifs" sont l'équivalent du risque de commettre une erreur de première espèce (α). Quant au rapport [$1-b/(b+d)$] = $d/(b+d)$, il est désigné sous le nom de spécificité de l'épreuve élémentaire.

De façon analogue, le rapport [$c/(a+c)$] correspond aux sujets qui sont classés à tort comme n'étant pas malades : ces "faux négatifs" sont l'équivalent du risque de commettre une erreur de deuxième espèce (β). Quant au rapport [$1-c/(a+c)$] = $a/(a+c)$, il est désigné sous le nom de sensibilité de l'épreuve élémentaire.

L'étude pilote théorique ci-dessus pourrait être développée de façon à faire apparaître deux types d'erreurs susceptibles d'être commises dans la méthodologie de l'enquête. Supposons qu'avec l'instrument (d'enquête) simplifié on effectue non pas une seule mais plusieurs mesures sur la totalité des N sujets choisis pour l'étude pilote. Les résultats concernant l'un des sujets peuvent être extrêmement variables (et être assortis d'un coefficient de variation élevé) alors, pourtant, que leur moyenne est très voisine de la valeur "vraie" relative à ce sujet, telle qu'elle peut être établie au moyen de l'instrumentation plus complexe. En pareil cas, on dit que les résultats fournis par l'instrument simplifié sont très peu précis, sans toutefois présenter de biais.

En revanche, il peut arriver que l'instrument simplifié donne des résultats très précis pour un sujet (faible valeur du coefficient de variation) mais que, pour ce sujet, la moyenne des résultats s'écarte systématiquement de la valeur vraie. On dit alors que l'instrument et les mesures comportent un biais, malgré leur précision. Il importe de bien distinguer imprécision et biais. En principe, la précision de la moyenne de plusieurs mesures répétées peut toujours être accrue (moyennant un coût supplémentaire) en augmentant le nombre de mesures. En revanche, il est plus difficile de déceler la présence d'un biais ou de le corriger. Dans une étude pilote correctement conduite, on s'efforcera toujours de chiffrer ces erreurs (section 5.6.6).

Les différents termes qui caractérisent les résultats de mesures - précision, exactitude et validité - ont été examinés aux sections 3.5.1 et 4.1.2. Il est clair que les erreurs qui découlent des modalités d'observation, des limitations des instruments eux-mêmes et de la variabilité inhérente au système biologique (aléatoire) étudié contribuent toutes à l'incertitude globale qui entoure les résultats d'une étude épidémiologique. Il est donc bon de rappeler qu'on a déjà signalé, aux chapitres 2 et 5, le lien important qui existe entre la conception et la conduite d'une étude et l'analyse ultérieure des résultats. Plus on apporte de soin à la conception de l'étude, plus il est facile de définir des modèles théoriques réalistes et de tirer des conclusions sensées des observations. A l'inverse, une étude mal conçue ou conduite a peu de chances, en général, de fournir des résultats fiables quelle que soit l'ingéniosité de l'analyse statistique.

Le reste de la section est consacré à la présentation de certains des modèles applicables aux résultats de types d'études examinés au chapitre 2. On s'est attaché à présenter les principes statistiques en cause sans entrer dans le détail de la théorie et des méthodes statistiques. Les développements récents de la théorie statistique qui sont particulièrement intéressants pour l'analyse de données épidémiologiques sont examinés, bien que certaines des idées évoquées soient encore controversées.

6.4.3 Analyse des résultats d'une étude transversale

6.4.3.1 Données qualitatives

Les études transversales donnent des résultats qui se rapportent à un instant bien déterminé (ou à un intervalle relativement bref). Les effets observés dans ce type d'étude sont évidemment très influencés par le facteur temps (par exemple l'âge des sujets étudiés, la durée de l'exposition

antérieure à un polluant, la période de latence d'une maladie), mais, en revanche, ce type d'étude ne soulève pas les complications techniques que l'on rencontre quand on analyse des mesures répétées concernant le même sujet à différents instants. Les résultats d'une enquête transversale constituent donc un point de départ commode pour examiner la façon d'interpréter les données précédemment décrites par les méthodes présentées à la section 6.3.

Pour commencer, examinons le cas de données qualitatives, c'est-à-dire de fréquences concernant des variables discrètes et présentées sous forme d'une table de contingence (voir section 6.3.4). Les variations des nombres inscrits dans les cases correspondantes de la table où sont consignées les données soulèvent un certain nombre de questions. Par exemple, est-ce que la fréquence des personnes malades, dans l'échantillon étudié, constitue une bonne indication de la prévalence véritable dans la "population" d'où a été extrait l'échantillon ?

Si l'on a mis ci-dessus le mot population entre guillemets, c'est pour appeler l'attention sur le fait que l'emploi de ce mot dans un contexte statistique s'écarte de la signification plus générale que lui donnent les épidémiologistes. Par exemple, une enquête à laquelle ont répondu la totalité des habitants d'un village exposé à un polluant particulier peut fournir une vision valable de la prévalence de la maladie dans cette communauté (ou "population", au sens épidémiologique du terme). Cet aspect est important en soi. Pourtant, l'intérêt le plus net des résultats de l'enquête consiste a priori dans l'indication qu'on peut en tirer sur la prévalence probable de la maladie dans d'autres groupes susceptibles d'être exposés au même polluant. De ce point de vue, le groupe étudié dans un village constitue un échantillon prélevé dans une population statistique plus étendue, regroupant des communautés similaires qui n'ont pas été étudiées. C'est cette population de villages ou groupes, qui n'ont pas fait l'objet d'une enquête (et n'ont parfois pas même été identifiés), qui occupent probablement la place centrale dans le thème de recherche qui est à l'origine de l'enquête.

Cela étant, que vaut l'estimation fournie par l'échantillon au sujet de la prévalence au sein de la population ? Pour fournir une réponse quantitative à cette question, il faut faire appel à la théorie statistique des réponses binomiales. La réponse dépend en partie de la taille de l'échantillon étudié et peut être exprimée sous forme de l'erreur type ou des limites de confiance relatives à l'estimation. Dans de nombreux cas, ces paramètres ont un lien direct car l'intervalle centré sur l'estimation trouvée et de longueur égale au double de l'erreur type est sensiblement

identique à l'intervalle de confiance "à 95%". On entend par là que 95% des valeurs de la prévalence tomberaient dans cet intervalle si l'on recommençait indéfiniment des enquêtes du type de celle qui a fourni la première estimation. A condition que le groupe étudié soit représentatif de la population en cause, la meilleure estimation (ponctuelle) de la valeur exacte de la prévalence de la population tout entière est celle qu'on a trouvée au moyen de l'enquête. La variabilité de cette estimation peut être chiffrée par le calcul des probabilités.

Des principes comparables sont appliqués quand on étudie les différences qui semblent exister d'un groupe à l'autre en ce qui concerne le taux de prévalence. Dans quelle mesure ces différences tiennent-elles au fait que les divers résultats sont seulement des estimations, obtenues par sondage, de la valeur exacte de la prévalence dans la population correspondante ? Quelle est la probabilité pour que les différences constatées soient dues au hasard ? La généralisation de ces notions à l'analyse de résultats concernant une variable discrète comportant plus de deux niveaux (c'est-à-dire non pas une réponse binaire du type maladie/absence de maladie mais, par exemple, une réponse du type maladie A/maladie B/absence de maladie) et à l'étude des associations possibles entre variables discrètes (par exemple la survenue d'une maladie et le fait d'habiter un zone particulière) se fait souvent par application du test bien connu du χ^2 . Le principe de ce test consiste à répartir les données en sous-ensembles appropriés, correspondant aux cases d'un tableau de contingence (section 6.3.4). Le nombre d'observations à attendre dans chaque case, dans l'hypothèse d'une absence d'association (hypothèse nulle), est calculé proportionnellement aux fréquences observées de la distribution marginale. La somme des termes (un par case) dont chacun est de la forme :

$$\left[\frac{(\text{nombre observé} - \text{nombre attendu})^2}{\text{nombre attendu}} \right]$$

constitue le paramètre statistique qui sert de test et dont la distribution de probabilité, dans l'hypothèse nulle, est sensiblement identique à celle d'une fonction mathématique désignée sous le nom de χ^2 . La distribution du χ^2 varie, selon le nombre de termes indépendants^a (degrés de liberté), lequel est toujours inférieur au nombre de cases de la table de contingence correspondante. Un tableau comportant r lignes et c colonnes correspond à $(r-1) \times (c-1)$. On notera que le paramètre statistique servant de test doit être calculé à

^a Voir la note de bas de page de la section 6.3.5

partir des nombres eux-mêmes (nombre observé et nombre attendu) et non à partir de proportions, de pourcentages ou de variables continues. Le manuel de Maxwell (1961) fournit une introduction particulièrement utile et concise à ces méthodes d'analyse. L'étude statistique des taux et des proportions est traitée de façon systématique et très complète par Fleiss (1981) dans un ouvrage qui comporte de nombreux exemples d'applications à l'épidémiologie.

Parfois, différentes catégories sont indiquées pour une variable discrète, dans un ordre correspondant à un phénomène naturel; par exemple, on indiquera que l'exposition est faible, moyenne ou intense dans le cas d'un polluant qui n'a pas été dosé de façon précise ou l'on distinguera plusieurs catégories de gravité croissante pour un symptôme. L'établissement de ce type de données catégorielles ordonnées comporte souvent une part de subjectif qui se traduit en général par une assez grande dispersion des observations du même phénomène par différentes personnes : on parle d'"équation personnelle" de l'observateur. Les données elles-mêmes sont quasi-continues en ce sens que le passage d'une catégorie à la suivante reflète une variation sous-jacente continue d'une valeur faible à une valeur élevée; mais la difficulté qu'il y a à distinguer à quel endroit précis de l'échelle continue se situe une observation particulière explique que les mesures soient exprimées sous forme de catégories discrètes. Certaines des méthodes applicables à l'analyse de données disposées selon des catégories ordonnées ont été passées en revue par Jacobsen (1975a), qui donne des exemples pour la classification de clichés radiographiques du thorax présentant une profusion de plus en plus abondante de petites opacités.

On trouvera dans une monographie classique de Cox (1970) la présentation, l'explication et la généralisation des méthodes utilisables pour étudier les associations entre des réponses binaires et plusieurs autres variables et pour estimer les effets attribuables à chacune de ces variables. Certaines des idées de Cox sont analogues à celles qui s'appliquent à l'étude des variables continues qui fournissent des données quantitatives.

6.4.3.2 Données quantitatives : variables dépendantes et indépendantes

La physiologie, la chimie et la biochimie, l'anatomopathologie quantitative et l'anthropométrie fournissent à l'épidémiologiste une expression quantitative des effets biologiques qu'il peut mettre en relation avec les facteurs écologiques. Il peut s'agir de fonctions, de concentrations ou de dimensions qui sont normalement traitées sous forme de variables continues, fournissant ainsi des "données

quantitatives". En outre, certaines données quantitatives, par exemple le nombre de décès survenant dans différents groupes, sont parfois plus parlantes quand on les exprime sous forme d'une fraction ou d'un taux (par exemple, les taux de mortalité dans les divers groupes). On peut alors traiter les fractions elles-mêmes, ou l'une des variables qu'on peut en déduire, par une transformation mathématique, comme des mesures effectuées sur une variable continue.

Les modèles statistiques font intervenir en gros deux types de variables dont chacun peut correspondre à des données qualitatives ou quantitatives. Le premier type correspond aux variables dont la valeur dépend d'un autre ou de plusieurs événements; ces variables, qui expriment une réponse, sont appelées variables dépendantes ou expliquées, notamment dans le contexte d'une analyse de régression. Le second type correspond aux variables explicatives ou indépendantes; ce sont les variables qui, dans le modèle, sont considérées comme responsables d'une partie des variations des variables dépendantes^a. Dans un contexte épidémiologique, des variables expliquées classiques sont la mortalité et différents indices de morbidité, par exemple la fonction pulmonaire, la concentration sanguine d'un polluant, l'aspect de la radiographie du thorax ou la présence de symptômes. L'âge, la nutrition, les conditions sociales, le tabagisme et l'intensité et la durée d'exposition à un polluant sont autant d'exemples de variables qui sont généralement considérées comme explicatives puisque leurs différentes valeurs ou différents niveaux expliquent en partie les variations de la variable expliquée considérée.

Il est tout à fait clair qu'une variable qui peut raisonnablement être considérée comme indépendante dans un cas doit être considérée comme dépendante dans un autre. Par exemple, la concentration atmosphérique d'un polluant est à l'évidence une variable indépendante dans l'analyse de l'effet exercé sur la santé des personnes exposées. Mais cette même concentration peut être considérée comme une variable dépendante puisqu'elle dépend des conditions climatiques ou de l'activité d'une usine locale ou encore de la nature des carburants utilisés dans la région.

En outre, il est courant que certaines des variables explicatives soient elles-mêmes associées, autrement dit que l'une d'elle varie en fonction de l'autre (tableau 6.2; section 6.3.3). Par exemple, l'âge est souvent corrélé avec le niveau d'exposition cumulative à un polluant. En fait, en

^a Dans le présent chapitre, on parlera uniquement, pour distinguer ces deux grandes catégories, de variables indépendantes et de variables dépendantes, respectivement.

L'absence de mesure indépendante de l'exposition, on utilise fréquemment, comme indice brut indirect de l'exposition cumulée, l'âge ou un paramètre fonction de l'âge selon une relation simple.

Une autre complication concernant le classement statistique des variables se pose à propos des études cas-témoins ou rétrospectives. Les cas et les témoins sont définis et identifiés au départ par la présence (respectivement l'absence) d'un certain état morbide. La question qui fait l'objet des recherches est la suivante : est-ce que ces deux groupes sont également différents en ce qui concerne un facteur plus ancien, par exemple l'exposition à un polluant ? Du point de vue statistique, l'exposition apparaît alors comme une variable dépendante, puisque la variable indépendante est la qualité de cas ou de témoins. Ce renversement curieux du qualificatif attribué à la même variable tient au fait que, dans une étude cas-témoins, on peut poser la question sous la forme suivante : "Etant donné ces deux groupes bien définis (de façon indépendante), les cas et les témoins, quelle différence présentent-ils du point de vue de leur exposition antérieure ?" L'étude transversale ou prospective correspondante, en présence du même problème épidémiologique, se traduirait par la question : "Dans l'hypothèse d'une exposition inégale à un polluant, quelle différence corrélative observe-t-on pour l'incidence ou la prévalence des affections considérées ?" La formulation différente de la question posée, qui découle donc du plan d'étude choisi, se reflète souvent dans les méthodes retenues pour l'analyse statistique. En général, le choix, dans un contexte donné, de la variable considérée comme indépendante et de la variable considérée comme dépendante dépend des données disponibles au départ : ces données se rapportent à la variable explicative.

6.4.3.3 Statistique et informatique

Le plus souvent, les études épidémiologiques reposent sur l'observation et non sur l'expérimentation. Normalement, il faut tenir compte des effets de plusieurs variables indépendantes connues ou présumées avant de pouvoir valablement indiquer des relations entre l'environnement et les indicateurs biologiques retenus. L'analyse fait normalement intervenir de nombreuses variables, d'où son nom d'analyse à plusieurs variables ou analyse multidimensionnelle. L'analyse de variance et les analyses de corrélation et de régression, dont on trouve l'exposé dans n'importe quel manuel de statistique élémentaire (voir, par exemple, Dixon & Massey, 1975) sont les mieux connues des techniques d'analyse multidimensionnelle et, généralement, les plus utiles en éco-épidémiologie. Le choix de l'approche appropriée et

l'exécution pratique de l'analyse exige la compétence d'un statisticien de métier qui doit avoir les connaissances et l'expérience voulues pour appliquer les principes du calcul des probabilités aux données obtenues par observation d'une population humaine.

Dans le cas de grandes séries de données, particulièrement si l'on étudie de nombreuses variables, l'exploitation complète des méthodes examinées ici exige habituellement le recours à un ordinateur. En général, il est souhaitable d'examiner les résultats fournis par plusieurs modèles statistiques en compétition avant d'essayer de dégager des conclusions. Si l'on dispose d'un ordinateur, il est bon de choisir un sous-ensemble de données en vue d'une analyse manuelle, par exemple à trois variables sur 50 sujets, et de comparer les résultats obtenus avec ceux de l'ordinateur. On peut de la sorte repérer d'éventuelles erreurs dans les programmes informatiques ou dans le choix des méthodes statistiques parmi celles que prévoit le logiciel d'application générale (opérations statistiques préprogrammées). De toute façon, la meilleure compréhension des données qu'on a lorsqu'on se plie à cette discipline est précieuse pour procéder à l'analyse et à l'interprétation rationnelle des résultats fournis par l'ordinateur.

La discussion qui suit aborde les méthodes d'analyse multidimensionnelle utilisées en éco-épidémiologie sous trois angles : intérêt des diverses techniques, modélisation et, enfin, valeur des différents modèles.

6.4.3.4 Analyse de variance

Une analyse de variance permet de mettre en évidence des effets statistiquement significatifs et de les assortir de limites de confiance. L'utilité de cet outil statistique puissant dépend en grande partie de la latitude qu'on a de fixer l'ordre dans lequel peuvent se succéder diverses combinaisons de niveau des variables indépendantes; cette latitude dépend du plan expérimental et non de la conception de l'étude épidémiologique. C'est pourquoi la méthode est massivement appliquée par les expérimentateurs alors qu'elle n'a que relativement peu d'application dans les sciences d'observation (King, 1969)^a. Pourtant, l'analyse de

^a Les contraintes qui s'exercent sur les éléments et méthodes de l'épidémiologie influent non seulement sur le type d'analyse statistique de données mais aussi sur les conclusions qu'on peut en tirer, tout particulièrement dans les études exposition/effet (section 6.4.6).

variance est utilisée en éco-épidémiologie dans certaines circonstances, par exemple pour étudier des mesures répétitives multiples dans le cas d'une étude quasi-expérimentale. On trouvera dans les articles de Carey et al. (1967, 1968) un exemple qui concerne les variations quotidiennes de la fonction pulmonaire sur plusieurs jours. McKerrow & Rossiter (1968) ont effectué une analyse particulièrement intéressante de mesures répétitives multiples s'étendant sur trois années, qui a révélé l'existence de tendances linéaires sur cette période pour les sujets étudiés.

L'analyse de variance peut être considérée comme un cas particulier d'une famille, plus générale, de modèles de régression multiple, qui sont massivement utilisés dans les études d'observation et seront examinés plus loin. La formulation et l'interprétation de ces modèles en éco-épidémiologie supposent qu'on connaisse les facteurs dont dépendent les fluctuations des variables, indépendantes ou dépendantes. Ces problèmes peuvent être étudiés en analysant les "composantes de la variance" d'une série d'observations. La variabilité globale peut être estimée en combinant des estimations indépendantes des diverses composantes, par les méthodes d'analyse de la variance ou par mesure directe de la variance (globale) observée. Cet important sujet a été examiné en détail par Duncan (1959). Dans les études transversales, il est en général nécessaire de pouvoir décomposer la variance globale d'une mesure en plusieurs parties, respectivement attribuées à la variabilité d'un sujet à l'autre, à la variabilité individuelle, pour un sujet donné, à la variabilité instrumentale (ou tenant au laboratoire), le cas échéant, la partie non expliquée étant qualifiée de variance résiduelle.

Une autre situation épidémiologique dans laquelle le concept de composante de la variance peut être important correspond au cas où il faut décider de l'usage qui sera fait d'un matériel d'échantillonnage restreint et de ressources limitées en vue de mesurer la concentration d'un polluant (par exemple, dans l'air, l'eau ou les denrées alimentaires). Il s'agit d'organiser la distribution des moyens disponibles entre les différents emplacements et moments a priori possibles de façon à obtenir la précision maximale pour les estimations de l'exposition dont on a besoin pour la suite de l'enquête épidémiologique. En général, on peut trouver la solution du problème dans une étude pilote conçue de façon à fournir des estimations des composantes appropriées de la variance (entre zones d'implantation a priori possibles, sites particuliers dans ces zones, intervalles de temps, instruments, personnel utilisant les instruments, etc.). Une étude préliminaire de ce type peut avoir des caractéristiques quasi expérimentales permettant de procéder à une analyse

théorique de la variance; à défaut, on peut estimer les composantes de cette dernière, mais de façon moins efficace, à l'aide de modèles de régression plus généraux.

On peut procéder à l'analyse de couples de différences, par exemple entre la fonction ventilatoire initiale et la fonction ventilatoire en fin de poste de travail (Lapp et al., 1972) en utilisant le test t . Ces études du type "avant" et "après" sont fort utiles en éco-épidémiologie car une altération fonctionnelle consécutive à une exposition de courte durée à un agent environnemental peut faire craindre l'existence d'effets à longue échéance. En général, l'analyse de couples d'observations doit être pratiquée sur les différences de moyennes; si l'on utilise les observations elles-mêmes, on risque de donner naissance à des artéfacts statistiques (par suite de la régression vers la moyenne individuelle) et à des corrélations factices qui risquent d'induire en erreur. Oldham (1962) ainsi que Gardner & Heady (1973) ont étudié le problème en détail. L'influence de la régression vers la moyenne individuelle dans l'analyse des résultats du traitement de groupes de patients a été étudiée par Deniston & Rosenstock (1973); leurs conclusions sont transposables à l'éco-épidémiologie quand on choisit des groupes de sujets malades en vue d'observations répétées sur une certaine durée (séries chronologiques).

La variabilité observée pour un même individu dépend souvent de l'intervalle qui sépare les mesures consécutives. C'est ainsi qu'on a procédé à des études longitudinales sur l'altération systématique de la fonction pulmonaire sur une période de plusieurs années (Fletcher et al., 1976; Love & Miller, 1982) et constaté que la dispersion des vitesses d'altération fonctionnelle des divers sujets était beaucoup plus importante que celle des mesures de l'état fonctionnel des sujets du même âge à un instant donné. Cette constatation est la preuve qu'il existe sur une longue période une très importante composante individuelle de la variance, non systématique (aléatoire). En général, la dispersion des observations concernant un même sujet est d'autant plus importante que la périodicité des observations est faible (et donc plus importante pour des observations annuelles que pour des observations mensuelles, etc., jusqu'au cas d'épreuves immédiatement consécutives) (Berry, 1974; Lebowitz et al., 1982). L'évaluation transversale d'une épreuve physiologique sous l'angle de la variabilité des résultats pour un sujet donné exige que soit stipulée la durée sur laquelle cette dispersion est intéressante.

6.4.3.5 Corrélations

Un coefficient de corrélation linéaire est une mesure de

la dépendance linéaire entre deux variables. C'est un nombre sans dimension qui peut varier de -1 à $+1$, une valeur positive correspondant au cas d'une fonction croissante et une valeur négative à celui d'une fonction décroissante. Pour limiter le risque d'une interprétation erronée de la valeur numérique estimative de ce coefficient, établi sur un échantillon de données, il faut s'imposer d'en étudier la signification dans le contexte du diagramme de dispersion correspondant (section 6.3.3). L'étude de ce diagramme fait souvent apparaître des caractéristiques des données qui risquent d'augmenter ou de diminuer de façon artificielle la valeur calculée.

Une situation assez courante et qui risque d'induire en erreur correspond au cas où le coefficient est élevé dans le cas de deux variables dont les points représentatifs sont regroupés à l'intérieur de plusieurs "nuages" dont les centres se trouvent être sensiblement alignés (Fig. 6.4a). Les divers nuages peuvent correspondre à des situations fort différentes dont chacune se caractérise par une dispersion relativement faible autour de la moyenne d'une variable (par exemple la plombémie déterminée dans différents laboratoires). Des différences même minimes mais systématiques dans les techniques appliquées d'un laboratoire à l'autre peuvent faire apparaître une corrélation convaincante au premier coup d'oeil mais en réalité illusoire avec toute variable indépendante dont la moyenne se trouve également différer systématiquement d'un laboratoire à l'autre dans le même sens (ou un sens opposé) (par exemple une caractéristique de régime alimentaire des personnes qui habitent à proximité de ces laboratoires). Un diagramme de dispersion fait immédiatement apparaître le regroupement des points représentatifs et montre en outre si la disposition des nuages risque de faire croire à une tendance linéaire. Quand il n'existe pas de tendance de ce type à l'intérieur des nuages (et dans la même direction que la tendance entre les différents nuages), la valeur apparemment élevée du coefficient de corrélation ne doit pas être interprétée comme témoignant d'une liaison sensiblement linéaire entre les variables; elle reflète seulement l'alignement des points représentatifs des moyennes pour les différents nuages. Une description correcte des données aurait dû mettre en évidence l'existence de ces groupements avant qu'on n'entreprenne le calcul du coefficient de corrélation, et la recherche d'explications possibles aurait dû précéder l'analyse théorique (section 6.3.1).

Des corrélations illusoires du même type s'observent quand la plupart des données sont en majorité regroupées de façon plus ou moins aléatoire dans une région du diagramme de dispersion (par exemple le coin inférieur gauche) tandis que quelques points se situent à l'opposé (Fig. 6.4.b). En pareil cas, une valeur élevée du coefficient de corrélation traduit

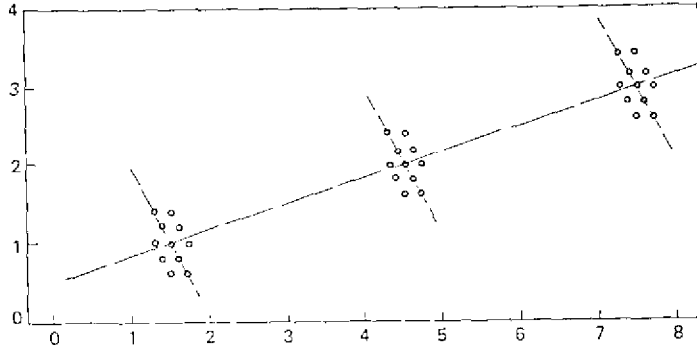


Fig. 6.4a Corrélation illusoire (1). "Relation" factice entre les variables X et Y. Les pseudo-centres des trois nuages de points se trouvent par hasard alignés. Le coefficient de corrélation apparente a une valeur positive élevée ($r = 0,094$) ce qui semble à première vue témoigner d'une association fortement significative quand on considère l'ensemble des 33 points représentés. En réalité, le coefficient de corrélation est négatif ($r = -0,4$) à l'intérieur de chacun des trois nuages distincts.

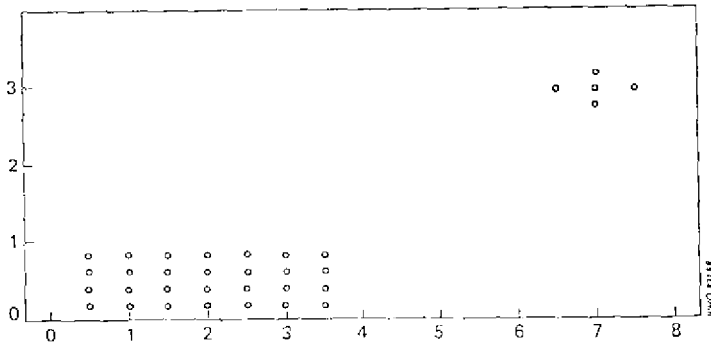


Fig. 6.4b Corrélation illusoire (2). Il n'existe aucun signe d'association entre X et Y dans les deux nuages de points représentés. (Ces points ont été disposés de façon symétrique de sorte que la corrélation soit rigoureusement nulle en chacun des deux cas). En l'absence de renseignements sur ce qui se passe dans la région centrale du diagramme, la corrélation apparente établie sur l'ensemble des 33 couples de valeurs ($r = 0,86$) est tout à fait tendencieuse.

tout bonnement un théorème de la géométrie élémentaire : la plus courte distance entre les "centres" des deux grappes est la ligne droite. En général, un coefficient de corrélation élevé dans une étude d'observation ne doit être interprété comme reflétant l'existence d'une relation linéaire réelle entre les variables étudiées que si les points représentatifs se situent sur le diagramme de dispersion dans des zones raisonnablement représentatives de l'intervalle de variation des deux variables étudiées.

Les mêmes précautions s'imposent en présence d'une faible valeur, non significative, du coefficient de corrélation. Cette valeur faible peut être le signe qu'il n'existe effectivement pas de tendance linéaire dans les données. Mais la relation entre deux variables peut être représentée par une courbe et non par une droite. Dans ce cas, cette structure apparaît généralement sur le diagramme de dispersion. Pour étudier et préciser la relation, on peut alors appliquer des méthodes de régression, mais après transformation des données (section 6.4.3.8).

Un ensemble de valeurs correspondant à plusieurs variables permet d'établir une matrice de corrélations, c'est-à-dire un tableau de coefficients faisant apparaître l'importance de la liaison linéaire entre les variables prises deux à deux. L'examen de cette matrice, des diagrammes de dispersion et des distributions de fréquences correspondantes, constituent en général un élément indispensable dans la recherche de la méthode la mieux appropriée pour établir un modèle statistique. Mais on risque de commettre une grave erreur si l'on se guide sur l'importance numérique des coefficients de corrélation ou de corrélation partielle pour découvrir les relations qui sont les plus importantes. En effet, les corrélations observées dépendent non seulement de la relation véritable qui existe entre les variables mais aussi de la structure particulière des variances observée dans l'étude. Très souvent, cette dernière n'est pas caractéristique d'autres groupes ou d'autres situations. Quand on se sert des coefficients de corrélation observés pour comparer diverses relations, on commet la même erreur que si l'on comparait deux taux de mortalité globale sans procéder à une correction pour l'âge.

Les précautions ci-dessus s'imposent tout particulièrement pour une certaine catégorie d'investigations épidémiologiques, qu'on qualifie parfois d'études "de corrélation" ou d'études "écologiques". Il s'agit d'examiner des associations théoriques en étudiant les corrélations entre les mesures de tendance moyenne (par exemple des taux d'incidence, des taux de mortalité, la concentration atmosphérique moyenne de certains polluants) dans différentes collectivités; mais on ne tient pas compte de la dispersion de ces mêmes mesures à

l'intérieur de chacune des collectivités. Il est alors fort difficile, sinon impossible, d'interpréter valablement les corrélations apparentes car la structure de la variance des variables explicatives possibles (pollution atmosphérique, conditions météorologiques, tabagisme, alimentation et boisson) peut être très différente d'une année sur l'autre ou d'un endroit à l'autre. Tout au plus, faut-il considérer les corrélations observées comme un encouragement à approfondir les recherches sans en faire la base de conclusions. On trouvera dans Fleiss & Strout (1977) une discussion intéressante sur l'influence des erreurs de mesure dans les analyses de corrélation.

6.4.3.6 Régression multiple

La discussion qui s'ouvre sur la régression multiple comporte des points également applicables aux autres techniques d'analyse multidimensionnelle.

Le principe d'un modèle de régression multiple consiste à découvrir une fonction mathématique des variables explicatives qui, moyennant l'adjonction d'un terme représentatif des fluctuations aléatoires, fournit une estimation valable de la variable dépendante correspondant à une combinaison particulière de valeurs des variables explicatives. Par exemple, on sait, d'après de nombreuses études, que le VEMS d'un sujet dépend généralement de sa taille (H), de son âge (A) et de son tabagisme éventuel (T). La relation linéaire simple ci-après donne généralement une bonne approximation du volume expiratoire probable chez un sujet donné à condition qu'on connaisse les coefficients b_0 , b_1 et b_3 pour la population dont fait partie ce sujet :

$$\text{VEMS} = b_0 + b_1H + b_2A + b_3T$$

La variable T, qui mesure le tabagisme, peut être exprimée de diverses façons : par exemple, le nombre de cigarettes fumées par jour ou par semaine à l'époque de l'enquête ou une estimation de l'exposition cumulative à la fumée de tabac, mesurée en paquets de cigarettes-années. Quant à la constante b_0 , on peut y voir une sorte de valeur de base pour la population étudiée qui est modifiée par l'adjonction d'une série de termes reflétant, moyennant une multiplication préalable par un coefficient approprié, l'influence de diverses variables explicatives.

L'équation ci-dessus constitue un modèle mathématique du type déterministe. Pour obtenir le modèle statistique de régression multiple correspondant, il faut remplacer le premier membre de l'équation par $E(\text{VEMS}/H,A,T)$, qui se lit : "espérance mathématique de VEMS pour des valeurs données des

paramètres H, A et T". Sous cette forme modifiée, le modèle fait maintenant intervenir la notion statistique essentielle d'espérance ou, en pratique, de "valeur attendue" qui signifie qu'en présence d'un suffisamment grand nombre de sujets de la même population qui sont tous caractérisés par des valeurs identiques de H, A et T, l'équation donne une estimation de la valeur moyenne du VEMS pour l'ensemble de ces sujets. Il s'ensuit que le modèle statistique n'a nullement la prétention de fournir la valeur précise de VEMS pour un sujet donné; il fournit seulement les estimations probables, étant entendu que la valeur observée dans un cas d'espèce peut varier, en plus ou en moins, autour de cette estimation, par suite de fluctuations aléatoires. Cette idée peut être exprimée directement en modifiant légèrement la formulation du modèle statistique, sous la forme suivante :

$$\text{VEMS observé} = \hat{b}_0 + \hat{b}_1 H + \hat{b}_2 A + \hat{b}_3 T + R$$

En d'autres termes, le résultat observé pour un sujet donné est égal à la somme d'une série de termes représentatifs chacun de l'estimation (ce point étant symbolisé par la présence de l'accent circonflexe) de l'effet associé à une variable explicative et d'un terme complémentaire R, correspondant aux fluctuations aléatoires. La valeur précise, négative ou positive, de R est impossible à prévoir pour un individu donné mais le modèle de régression stipule que, pour un nombre suffisamment élevé de sujets, ce terme R a une valeur moyenne nulle^a. Techniquement, le problème de l'analyse de régression multiple consiste à estimer, à partir des données, la valeur des coefficients de régression (b_i) et la variance de R.

6.4.3.7 Modèles linéaires additifs

Examinons maintenant de quelle façon il faut éventuellement modifier le modèle en cas d'exposition prolongée à un polluant nocif pour l'appareil respiratoire. La façon la plus simple, et parfois la plus efficace, pour incorporer cette nouvelle variable explicative consiste à ajouter un terme complémentaire, E (symbolisant le fait que l'exposition est continue) et d'essayer d'estimer le coefficient correspondant,

^a Certains auteurs préfèrent utiliser la forme déterministe, plus simple, de l'équation, pour décrire les modèles de régression multiple, en négligeant le terme aléatoire R dont la présence est sous-entendue par le contexte statistique du rapport.

b_4 . Rogan et al. (1973) ont utilisé un modèle de ce type pour montrer que l'exposition cumulative aux poussières respirables dans une houillère avait une influence sur le VEMS des mineurs, qu'ils soient ou non atteints de pneumoconiose simple.

Quand l'exposition au polluant est habituelle et exerce un effet aigu réversible, il faut parfois modifier le coefficient b_0 ce qui revient à indiquer que le niveau moyen de base du paramètre VEMS est différent pour les sujets exposés et pour les sujets non exposés. Quoi qu'il en soit, l'équation modifiée traduit encore un modèle linéaire additif. Ce dernier qualificatif traduit le fait que les différents termes relatifs à chacune des variables explicatives sont additionnés les uns aux autres et non multipliés. Quant au qualificatif "linéaire", il s'explique par le fait que si l'on reporte sur un graphique les valeurs de VEMS correspondant aux diverses valeurs d'une des variables indépendantes, toutes les autres étant censées rester constantes, on obtient une droite.

6.4.3.8 Modèles plus complexes

Dans de nombreuses situations, un modèle linéaire additif est suffisant en pratique, même si, en réalité, il constitue probablement une simplification de la réalité; l'existence d'effets statistiquement significatifs peut être établie et l'on peut se faire une idée assez exacte de l'ordre de grandeur de l'évolution des variables dépendantes sous l'effet de celle des variables indépendantes. Pourtant, il arrive parfois qu'il soit plus commode, intéressant, ou même essentiel, de travailler sur des modèles plus compliqués. Par exemple, Cole (1975, 1977), a avancé l'idée qu'une fonction puissance de la taille rendrait mieux compte du VEMS qu'une fonction linéaire. De son côté, Jacobsen (1975b) a soutenu que l'on pourrait rendre également compte du fait que le VEMS ne semble pas être une fonction linéaire de la taille en utilisant un modèle non additif, comportant un terme représentant le produit de l'âge par la taille (AH) en plus de termes linéaires pour chacune de ces deux variables. L'interaction possible entre l'effet d'un polluant environnemental et le tabagisme a souvent de l'importance et peut être pris en compte dans un modèle de régression comportant également comme nouvelle variable le produit (ET).

En général, l'interaction entre deux ou plusieurs variables explicatives se traduit par le fait que l'ampleur de la réponse consécutive aux variations de l'une d'elles dépend également de la valeur de l'autre ou des autres. Aucun coefficient de régression ne peut à lui seul récapituler l'effet en cause et un modèle additif simple qui reflète mal cette situation complexe risque d'induire en erreur. Par exemple, lors de l'analyse des différences de VEMS selon les

racés, Stebbings (1973) a trouvé des valeurs moyennes plus faibles chez les Noirs que chez les Blancs; chez les non-fumeurs, le coefficient relatif à l'âge n'était pas différent pour les deux races mais, chez les Noirs, les fumeurs, à quantité égale de tabac consommé, enregistraient une baisse moins rapide du VEMS que les Blancs. Un modèle linéaire simple où la race et le tabagisme seraient considérés comme des effets additifs aurait donné une représentation tout à fait fautive de la situation.

6.4.3.9 Variables fictives

On peut introduire au second membre de l'équation de régression diverses variables explicatives discrètes. Supposons par exemple que le seul renseignement dont on dispose sur l'usage du tabac chez les sujets étudiés soit leur qualité de fumeurs ou de non-fumeurs à l'époque de l'enquête. La variable T du modèle ci-dessus peut alors se voir attribuer deux valeurs seulement, à savoir 1 pour un fumeur et 0 pour un non-fumeur. T est alors une "variable fictive"^a. Le coefficient de régression b_3 s'interprète alors comme mesurant l'évolution de la réponse selon que le sujet en cause est ou non fumeur.

La même idée peut être généralisée à des variables discrètes comportant plus de deux valeurs. En général, une variable discrète correspondant à n catégories exclusives les unes des autres peut être représentée dans le modèle par un système de (n - 1) variables fictives.

L'interaction entre variables fictives, ou entre une variable fictive et une variable continue, peut également être prise en compte dans les modèles de régression. Une autre méthode pour parvenir au même objectif consiste à ajuster aux données des modèles identiques, mais séparément, selon la valeur de la variable discrète (par exemple, un modèle pour les fumeurs et un modèle pour les non-fumeurs). On peut alors

^a Le terme "variable fictive" est également employé dans un sens différent, dans le cas des études cas-témoins. Des renseignements jugés a priori comme ayant très peu de chances d'expliquer la survenue des cas sont réunis à la fois pour ces derniers et pour les témoins. On cherche ainsi à s'assurer que la même rigueur et les mêmes efforts ont été consacrés à l'obtention de toutes les données concernant aussi bien les cas que les témoins. Une association apparente entre une variable fictive de ce type et la survenue des cas doit attirer l'attention du chercheur sur un éventuel biais dans les méthodes de recherche.

étudier directement les différences éventuellement présentées par l'effet qu'exercent les autres variables explicatives. L'utilité des variables fictives dans les études d'observation a été étudiée par divers auteurs (Suits, 1957; Johnston, 1963; Cohen, 1968; Wesolowsky, 1976) et l'on trouvera dans divers articles de Stebbings (1971a, 1971b, 1972, 1973, 1974) des exemples de leur application à l'éco-épidémiologie.

6.4.3.10 Sélection des variables

Quelles sont les variables explicatives qu'il convient d'incorporer dans un modèle de régression ? Dans quel ordre faut-il les introduire dans le déroulement des calculs destinés à fournir une valeur estimative des coefficients de régression ? Quels critères éventuels faut-il appliquer pour décider qu'il convient d'omettre telle ou telle variable de l'équation ? Toutes ces questions ont été longuement débattues dans la littérature statistique et sont encore quelque peu controversées. Les problèmes en cause ont fait l'objet d'une mise au point de la part de Cox & Snell (1974) ainsi que Hocking (1976). La discussion qui suit cherche, sans entrer dans le détail des techniques, à appeler l'attention sur les principaux points.

Dans une expérience bien conçue, les variables explicatives intéressantes sont choisies avant le début des travaux, et l'on procède aux observations de façon que les corrélations entre variables explicatives dans les données expérimentales soient rigoureusement nulles. En général, il n'est absolument pas possible de procéder de la sorte dans les études d'observation. Par exemple, les sujets les plus âgés dans la collectivité étudiée ont a priori été plus longuement exposés au polluant qui fait l'objet de l'étude. Comme cette exposition cumulative a été subie, au moins en partie, à une époque plus ancienne, il se peut que ces sujets aient reçu à cette époque des "doses" plus élevées (exposition plus intense pour une même durée). Par exemple, leur capacité ventilatoire, mesurée par la valeur du VEMS, est certainement plus faible que celle des jeunes de la même collectivité. Dans quelle mesure la baisse moyenne observée peut-elle raisonnablement être attribuée aux doses plus élevées reçues à un âge précoce ? Dans quelle mesure est-elle due à l'exposition cumulative plus forte ? Ou encore, est-elle simplement le fait de l'âge ?

La présence de corrélations non nulles entre variables explicatives potentielles complique l'interprétation des résultats même dans le cas d'une analyse de régression multiple, car tout coefficient de régression n'est qu'une estimation de l'effet de la variable correspondante qu'à condition que la variabilité associée aux autres paramètres

précédemment inclus dans l'équation ait déjà été prise en compte. Par suite, l'inclusion ou l'omission d'une variable et l'ordre dans lequel les diverses variables sont introduites, influent sur la valeur numérique des estimations, parfois de façon notable, ainsi éventuellement que sur leur significativité statistique apparente.

Une méthode qui paraît a priori rationnelle consiste à veiller à ce que, tout d'abord, le modèle comporte toutes les variables dont on sait qu'elles influent sur la réponse. Dans le cas, par exemple, du paramètre VEMS ci-dessus, ces variables pourraient être la taille (facteur intrinsèque), l'âge (également facteur intrinsèque mais susceptible d'être corrélé avec des facteurs extrinsèques), effets liés aux instruments ou aux techniciens, et tabagisme.

On peut alors incorporer dans l'équation d'autres variables dont l'effet est douteux ou constitue précisément l'objet de l'étude. Il s'agit en particulier de variables concomitantes dont l'influence sur les résultats est présumée mais imparfaitement comprise (la classe sociale, par exemple) ou de variables présentant un intérêt direct, comme par exemple la pollution atmosphérique, le mode de chauffage domestique ou la profession.

Certains statisticiens recommandent l'application de méthodes par étapes pour le choix d'un sous-ensemble de variables expérimentales destinées à être incluses dans l'équation ajustée finale. Le principe de la méthode est le suivant : si deux ou plusieurs variables explicatives potentielles présentent une forte corrélation dans la série de données étudiées (par exemple le fait de travailler dans une industrie particulière ou d'utiliser un type particulier de combustible domestique) et si l'inclusion de l'une de ces variables dans l'équation permet, à elle seule, d'expliquer une partie importante des variations observées au niveau de la réponse, l'inclusion de l'autre ou des autres variables risquerait d'être sans effet sensible apparent. La méthode par étapes permet de déterminer laquelle des (deux ou plusieurs) variables explique la plus grande partie de la variance de la réponse, quand elles sont introduites dans l'équation au même stade : on dispose ainsi d'un critère qui justifie l'inclusion d'une variable (et l'exclusion de l'autre) dans l'équation ajustée.

Utilisée de la sorte, l'analyse de régression par étapes constitue essentiellement une méthode de décision et elle suppose le choix préalable, selon un critère rationnel, du niveau de significativité statistique qui justifie l'inclusion d'une variable particulière ainsi que l'importance des variations de la réponse estimative (pour une variation unité de la variable explicative) qui est jugée suffisante pour qu'on décide de retenir l'une ou l'autre des deux variables en

compétition. On trouvera une étude intéressante des techniques de choix en plusieurs étapes dans les manuels de Wesolowsky (1976) et de Draper & Smith (1966).

D'autres chercheurs estiment que, malgré leur objectivité apparente, les critères d'exclusion de telle ou telle variable risquent d'induire en erreur car la fixation des conditions qui guident le processus de décision est purement subjective. Et, à supposer qu'on utilise effectivement ces méthodes, ils considèrent que tous les résultats devraient être indiqués, éventuellement, avec des observations sur la formulation particulière du modèle qui a conduit au meilleur ajustement analytique. Les lecteurs du rapport sont alors à même de juger si les résultats fondés sur les critères statistiques adoptés sont ou non conformes aux résultats qu'ils pouvaient attendre pour des raisons de vraisemblance et compte tenu de la connaissance qu'ils ont personnellement de données similaires émanant d'autres sources. Souvent, une approche exploratoire des données, en dehors de toute contrainte et avec l'aide de diagrammes de dispersion parlants, constitue la méthode la plus utile pour essayer de comprendre les résultats d'une enquête épidémiologique.

Quand deux variables présentent une très forte corrélation à l'intérieur des données observées, aucune méthode statistique ne permet d'établir laquelle des deux est la plus importante; mais des considérations de nature présomptive, indépendantes des données elles-mêmes, permettent parfois de se prononcer sur ce point.

Il arrive aussi qu'une variable explicative dont on sait, de façon générale, qu'elle influe sur la réponse (cas, par exemple, de la taille sur le VEMS) ne soit pas statistiquement significative dans une analyse particulière et à un niveau de signification choisi arbitrairement; dans l'exemple choisi, cela peut s'expliquer par le fait que les sujets observés étaient de taille trop voisine pour que ce paramètre ait une influence sensible sur la réponse compte tenu de la variabilité résiduelle dans la série des observations. Il ne faut pas en déduire pour autant que la variable en cause peut être exclue sans autre de l'équation; elle peut en effet influencer sur les estimations d'une ou plusieurs des autres variables étudiées. S'il existe des raisons solides de croire qu'une variable particulière influe sur les résultats (par exemple le tabagisme sur la fonction pulmonaire ou le recours à différents techniciens dans des épreuves partiellement subjectives ou faisant appel à la coopération du sujet), il est prudent d'inclure ces variables dans le modèle, quelle que soit leur significativité statistique. Cela équivaut à normaliser les résultats; l'évaluation des autres effets s'opère alors à partir d'une même base de référence, ce qui contribue à éviter les artéfacts et les biais.

6.4.3.11 Evaluation de la "qualité de l'ajustement"

Le modèle choisi peut être évalué sous deux aspects principaux : la qualité de l'ajustement et la stabilité (section 6.4.3.12). Tout d'abord, dans quelle mesure l'équation ajustée rend-elle compte des variations observées dans la série de données considérées ("qualité de l'ajustement") ?

Par résidu, on entend l'écart entre une réponse particulière observée et la valeur estimée à partir de l'équation ajustée. La structure de la variabilité résiduelle des données, autrement dit de la variation qui n'est pas expliquée dans l'équation, peut fournir des indications précieuses sur les insuffisances de l'analyse. Au moyen de graphiques ou de tableaux, l'analyse des résidus peut faire apparaître des tendances qui montrent que la fonction représentée par l'équation ne convient pas ou qu'il existe entre les variables "indépendantes" des interactions qui n'ont été prises en compte que sous forme de termes complémentaires, ou encore qu'on a formulé des hypothèses fausses en ce qui concerne la forme de la distribution de la variabilité résiduelle en vue des tests de signification. Draper & Smith (1966) consacrent tout un chapitre de leur manuel à cet important sujet et montrent comment l'analyse graphique peut être complétée par des tests probabilistes théoriques. Cox (1970) consacre lui aussi une partie de son ouvrage à examiner la façon d'étudier les résidus de modèles où la réponse est une transformation d'une variable binaire.

Les mesures correctives visant à améliorer la qualité de l'ajustement peuvent prendre diverses formes selon le type d'insuffisance constatée. Souvent, on peut étudier des relations non linéaires en utilisant des méthodes de régression, soit par des changements de variable qui aboutissent à un modèle linéaire, soit par l'addition de termes polynomiaux à un modèle additif. Draper & Smith (1966) présentent une introduction utile à ce sujet; Williams (1959) étudie des transformations et des régressions non linéaires et compare les diverses formes de régression. En matière d'éco-épidémiologie, le choix entre une régression de type linéaire et une régression de type non linéaire est souvent indécis, de sorte qu'il faut essayer les deux solutions. Il arrive qu'aucune d'elles n'ait nettement l'avantage quand il existe une importante variance résiduelle. Si les résidus ne suivent pas la loi normale ou s'ils ont une variance non uniforme sur toute l'étendue des données (liaison hétéroscédastique), les estimations des coefficients de régression n'en sont pas biaisées pour autant encore que, si l'écart est important sur ces deux points, la validité des tests de signification puisse s'en trouver affectée. Les méthodes à appliquer face à ces problèmes sont étudiées par Wesolowsky (1976).

Quand un résidu dépend des résidus précédents, les observations étant disposées dans un ordre naturel, c'est la preuve d'une auto-corrélation, phénomène qu'on peut observer, que l'étude porte sur des variations dans l'espace ou dans le temps. Johnston (1963) ainsi que Wesolowsky (1976) étudient l'autocorrélation dans un contexte temporel tandis que King (1969) l'étudie s'agissant des corrélations géographiques.

L'analyse graphique des résidus peut attirer l'attention sur les valeurs aberrantes qui n'étaient pas toujours apparues lors de la préparation et de la description antérieures des données. La plausibilité de ces valeurs extrêmes, très à l'écart du reste des données, peut être mise en doute. Une question controversée se pose alors : est-il rationnel d'inclure dans l'analyse des résultats aussi peu "orthodoxes" ? Tietjen & Moore (1972) ont décrit des méthodes qui permettent de repérer ces valeurs extrêmes et de décider s'il faut ou non les éliminer en vue d'améliorer la qualité de l'ajustement. Quand les variables explicatives ou les variables expliquées sont fortement asymétriques, comme cela arrive dans une série de dosages successifs de polluants atmosphériques ou dans l'étude de marqueurs à l'intérieur de l'organisme, Scott (1964) propose qu'on élimine les valeurs extrêmes progressivement et qu'on étudie l'évolution des coefficients de régression sur un diagramme afin d'établir le moment où ils se stabilisent. A l'évidence, une extrême prudence s'impose dans les conclusions qu'on peut tirer sur l'importance d'un polluant si la suppression d'une ou quelques observations sur un total de plusieurs dizaines ou centaines modifie radicalement les conclusions tirées avant cette suppression.

Un indice global brut de la "qualité de l'ajustement" (du modèle aux données) consiste dans le coefficient de détermination (r^2) qui mesure la fraction de la variance totale qui est expliquée par les variables explicatives, sous la forme retenue dans l'équation. A lui seul, cet indice n'a qu'un intérêt limité : il peut être très faible alors que des effets statistiquement significatifs ont été décelés.

Dans certains phénomènes, la variabilité d'un sujet à l'autre représente un pourcentage élevé de la variance globale. Le VEMS fournit un exemple de paramètre pour lequel on dispose d'une analyse de la variance (Stebbing, 1971a). Dans d'autres cas, par exemple la fixation fractionnaire du monoxyde de carbone (Stebbing, 1974), il existe une forte variabilité individuelle sur une durée de plusieurs mois tandis que la dispersion des mesures est faible pour l'ensemble des sujets. Les résultats d'études transversales fournissent une base pour l'étude des variations entre sujets au sein d'une importante population humaine, tandis que des études comportant des mesures répétitives dans un groupe relativement peu nombreux permettent d'estimer la variabilité

individuelle. Mais, de façon générale, l'un ou l'autre type d'étude suffit à rendre compte correctement de la variance globale dans une population nombreuse. C'est dire l'importance qu'il y a à essayer d'identifier et d'estimer les composantes de la variabilité globale des réponses au lieu de s'en remettre au coefficient de corrélation (r) ou de détermination (r^2) pour apprécier la valeur des relations présumées.

Quand on sait, d'après les publications ou d'après les études pilotes, que la valeur observée d'un paramètre comporte un variance individuelle relativement élevée, on peut renforcer la valeur d'une étude transversale en prévoyant des mesures répétées pour un même sujet. L'analyse des résultats permet alors de distinguer la variance inter-individuelle et la variance intra-individuelle, ce qui permet d'appliquer des tests statistiques plus sensibles mettant en évidence des écarts réels, bien que faibles, entre groupes d'individus, autrement dit d'accroître la puissance statistique de la méthode.

6.4.3.12 Evaluation de la stabilité des modèles

Quand l'équation de régression ajustée aux données observées semble les expliquer relativement bien, il est souhaitable de voir s'il est probable que la relation correspondante soit reproductible, au moins approximativement, dans d'autres enquêtes similaires. La reproduction des observations faites dans différentes études constitue la preuve ultime de la validité des conclusions. Cox (1968) a fait observer que la stabilité permet de prévoir que, si l'on recommence l'enquête ou l'expérience dans différentes conditions : a) la même équation de régression sera valable, bien que les autres aspects des données aient changé; b) on obtiendra des droites de régression parallèles; ou c) on aura de bons résultats avec les mêmes équations de régression, moyennant une modification de la pente et de la position des droites.

La situation idéale a) est rarement possible en épidémiologie étant donné qu'il est notoire que des variations démographiques interviennent dans de nombreux indicateurs physiologiques et biologiques. La stabilité de type b) est très importante quand on étudie les effets estimatifs d'un polluant, s'il est prévu de s'appuyer sur les résultats des enquêtes pour fixer des normes en matière d'hygiène de l'environnement. Même quand cette stabilité est démontrée en ce qui concerne l'effet des polluants, il peut se faire que les effets des autres variables concomitantes soient différents selon la population elle-même concernée.

La stabilité de type c) apporte la confirmation définitive que les effets statistiquement significatifs mis en évidence

dans une enquête n'étaient pas des artéfacts. Selon Cox, les variations des paramètres qui interviennent dans les cas b) et c) pourraient donner lieu à de nouvelles analyses de régression, les différentes estimations du coefficient de régression étant considérées comme des réponses tandis que les nouvelles variables explicatives caractérisent alors les différentes populations étudiées.

Toutes ces considérations supposent que les études rapportées soient comparables. Dans les études "écologiques", une approche indirecte du problème consiste à étudier un certain nombre de variables qui, a priori, ne devraient pas être corrélées avec les indicateurs sanitaires. Le choix de ces variables peut généralement s'opérer à partir des statistiques publiées. Elles ne doivent pas présenter avec la santé une corrélation aussi importante que les agents soupçonnés, si du moins les effets apparents de ces derniers sont bien une réalité (voir la note de bas de page concernant les variables fictives à la section 6.4.3.9).

6.4.3.13 Valeurs normales prévues

On a publié des équations de régression estimatives fondées sur de vastes échantillons prélevés dans diverses populations, dont on peut déduire des "valeurs normales prévues", en particulier pour diverses mesures de la fonction pulmonaire. Ces prévisions sont utilisables pour guider le diagnostic clinique d'une maladie ou d'une atteinte respiratoire chez un sujet donné. Murphy & Abbey (1967) ainsi qu'Oldham (1970) étudient certaines des difficultés qui se posent et les erreurs possibles.

Cependant, étant donné ce qu'on a dit plus haut de la diversité des modèles de régression reposant sur un postulat rationnel et vu les différences que peuvent présenter les coefficients de ces équations dans les différentes études, il est clair qu'il faut utiliser les valeurs prédites avec la plus grande précaution en vue d'évaluer, dans une enquête épidémiologique, les écarts par rapport à la "normale". Certains chercheurs estiment que si l'on dispose de données permettant d'estimer les coefficients appropriés à partir de l'échantillon étudié, il ne faut jamais se fier aux prédictions de valeurs normales quand on essaie de dégager des conclusions en épidémiologie. Dans le cas du VEMS, Cole (1977) a proposé des formules relativement simples pour corriger ce paramètre de la fonction pulmonaire en éliminant l'influence de l'âge et de la taille sans avoir à faire les calculs complexes qu'exige l'ajustement d'une équation de régression multiple.

6.4.3.14 Autres méthodes applicables à l'étude des données multidimensionnelles

En éco-épidémiologie, on se sert souvent d'un appareillage complexe pour mesurer des réponses tant écologiques que physiologiques. Les erreurs aléatoires intervenant dans ces mesures expliquent souvent une part importante de la variance globale dans le cadre de l'expérience. Les plus grandes précautions s'imposent donc quand on utilise les méthodes de régression classiques pour établir des modèles de corrélation permettant d'analyser les données car, en général, il n'est pas question d'admettre, même comme première approximation, que les variables explicatives ont été mesurées sans erreur. Ce problème et certaines de ses solutions sont examinés par Williams (1959) sous le titre "relations fonctionnelles". L'analyse de régression orthogonale ou analyse des composantes principales constitue une des méthodes. Hartwell et al. (1974) ont étudié ce problème en détail dans un rapport portant sur 9 méthodes utilisables pour la surveillance de la concentration atmosphérique du dioxyde d'azote. Dans les nombreux exemples qu'ils présentent, ces auteurs comparent les résultats obtenus avec la méthode des composantes principales et les analyses de régression de type classique. Une idée similaire a été utilisée pour réduire un complexe de variables interdépendantes, qui traduisait la pollution de l'atmosphère dans les villes, en le ramenant à un plus petit nombre de facteurs orthogonaux n'ayant les uns avec les autres qu'une faible corrélation (Cassel et al., 1969; Zvinjackovskij, 1979; Shandala & Zvinjackovskij, 1981). Ce genre de condensation préliminaire des données fournit de nouvelles variables explicatives correspondant à des groupes de facteurs environnementaux qui n'ont qu'une faible corrélation les uns avec les autres et qui peuvent alors être mis en relation avec le tableau de la morbidité dans les communautés exposées.

Dans l'une de ces acceptions, l'"analyse multidimensionnelle" vise uniquement les méthodes faisant intervenir des variables dépendantes multiples. Ces techniques (analyse discriminante, méthode des corrélations canoniques, analyse factorielle, etc.) sont employées en épidémiologie pour l'identification des identités morbides et pour la classification des patients (Kasap & Corkhill, 1973; Maxwell, 1970). Ces méthodes sont rarement utilisées en éco-épidémiologie, peut-être parce que les indicateurs sanitaires et les paramètres écologiques mesurés dans ces études présentent fréquemment un intérêt intrinsèque individuel. En essayant de condenser plusieurs variables en un ou deux paramètres composites reflétant la réponse, on risquerait d'obscurcir au lieu d'élucider les relations recherchées.

Comme exemples d'applications de ces méthodes en médecine du travail, on peut citer l'application par Liddell (1972) de la méthode des corrélations canoniques au rapport entre les observations faites, du vivant d'ouvriers employés dans des houillères, sur leurs radiographies du thorax et le poids/composition des poussières découvertes dans leurs poumons après la mort, ainsi qu'une étude (Oldham & Rossiter, 1965) sur les rapports entre la mortalité d'ouvriers employés dans des mines de charbon et des variables canoniques établies à partir d'une batterie d'épreuves de la fonction pulmonaire corrélées *in vivo*.

Une autre application intéressante de ces idées, notamment en éco-épidémiologie, consiste dans la stratification des sujets étudiés par la méthode de Miettinen (1976) (qualifiée par son auteur de méthode du "multivariate confounder score"). Cette méthode permet d'effectuer une correction simultanée pour plusieurs variables parasites, ce qui évite d'avoir à procéder au préalable à une classification multiple des données, selon plusieurs entrées.

6.4.4 Analyse des données provenant d'études de prospective/suivi

6.4.4.1 Nomenclature

On examine dans ce qui suit le traitement statistique des résultats provenant d'études comportant un suivi de l'état de santé d'un groupe ou d'une cohorte bien définis. Les études de ce type sont diversement appelées études prospectives, études longitudinales, études de suivi ou études de cohorte; mais on utilisera ici l'expression "études de prospective/suivi", conformément aux explications fournies à la section 2.6.

6.4.4.2 Le temps en tant que variable mesurée

La plupart des principes et des méthodes statistiques examinées dans ce qui précède sont également largement utilisés dans l'analyse des résultats des études de prospective/suivi. Mais l'analyse revêt une dimension supplémentaire du fait qu'une étude de prospective/suivi comporte des observations portant sur au moins deux instants. On peut alors étudier l'incidence de la maladie et non seulement sa prévalence, mesurer la vitesse d'évolution d'une affection (par exemple la dégradation de la fonction pulmonaire ou la progression des signes radiologiques) et suivre les conditions écologiques sur toute la durée de l'étude. Cette méthode permet en outre d'étudier les relations exposition/effet et la durée de latence des maladies avec beaucoup plus de précision.

Mais l'analyse statistique soulève de nouveaux problèmes de méthode. De plus, les comparaisons entre groupes sur une certaine durée sont rendues plus complexes du fait que, à mesure que l'étude progresse, la structure d'âge des sujets exposés (à la maladie ou à la mort) évolue.

Les résultats des études de prospective/suivi peuvent être exprimés sous forme d'une estimation du risque absolu (taux d'incidence, de prévalence ou de mortalité spécifiques de l'exposition) ou du risque relatif (par rapport à un groupe témoin ou à un groupe de sujets non exposés - sous forme, par exemple, d'un indice comparatif de mortalité).

La discussion qui suit concerne certains de ces aspects complémentaires. Pour illustrer les points principaux, on a choisi l'exemple des études sur la mortalité par cancer, encore que nombre des méthodes citées s'appliquent tout aussi bien à l'étude de la morbidité ou à l'étude d'autres causes de décès.

6.4.4.3 Méthode des personnes-années

Comme on l'a indiqué plus haut (section 6.3.7.3), l'importance de la mortalité au sein d'une population et sur une longue durée peut être estimée, sous forme récapitulative, par le taux annuel moyen de mortalité, c'est-à-dire le rapport du nombre total de décès au nombre de personnes-années à risque (PAR). Souvent, on applique le même principe, en le généralisant, au calcul des dénominateurs qui figurent dans les rapports comparatifs de mortalité (SMR), dans les études prospectives. Le nombre de décès escomptés sur toute la période de suivi, dans l'hypothèse où la mortalité serait identique dans le groupe étudié et dans un groupe témoin type, est alors égal à :

$$\text{Nombre de} \quad \begin{matrix} t & s \\ \text{décès} & = \sum_{i=1} & \sum_{j=1} \\ \text{escomptés} & & \end{matrix} \left[\begin{matrix} \text{survivants au} \\ \text{début de} \\ \text{l'année } i \text{ dans} \\ \text{la strate } j \end{matrix} \right] \times \left[\begin{matrix} \text{taux type de} \\ \text{mortalité} \\ \text{pendant l'an-} \\ \text{née } i \text{ pour la} \\ \text{strate } j \end{matrix} \right]$$

Si l'on se sert aux fins de la comparaison d'un groupe témoin extérieur^a, les s strates sont normalement constitués d'après la valeur de certains paramètres tel que le sexe, la race et l'âge atteint. Les taux de mortalité types par cause correspondant aux strates pour les différentes années civiles s'obtiennent en consultant les statistiques publiées pour la

^a Voir section 2.6.

région géographique en cause. A noter que si l'on utilise ces statistiques pour connaître les taux types, il n'est plus question de corriger les certificats de décès relatifs aux sujets étudiés en tenant compte des renseignements complémentaires (dossiers d'hôpitaux, rapports d'autopsie, etc.) puisque ces corrections n'ont pas été effectuées dans le cas des certificats de décès à partir desquels les taux de mortalité ont été établis pour l'ensemble de la population. Une correction qui se limiterait ainsi aux données concernant le groupe étudié aurait tendance à fausser les comparaisons par causes.

Lorsqu'on se sert de témoins internes^a, on peut effectuer une stratification supplémentaire permettant d'éliminer l'influence d'autres facteurs (par exemple celle du tabagisme). Ainsi, une stratification convenable permet d'imputer une différence de mortalité par cancer dans le groupe exposé et chez les témoins à l'exposition à un certain agent et non pas à une composition différente du groupe témoin, en ce qui concerne, par exemple, l'âge, la race et le sexe.

Pasternack & Shore (1977) ont fait observer que, dans l'étude des radiocancers, on admet souvent que le risque cancérigène est additif et peut donc s'exprimer en valeur absolue. La terminologie habituelle consiste à exprimer ce risque absolu (excédentaire) sous forme d'un "nombre de cas par (10⁶ années-rem)". Cela suppose que l'induction de certains types de cancer par exposition aux rayonnements ne dépend pas du taux de survenue naturelle de ce cancer; c'est une hypothèse lourde de conséquences puisque l'incidence spontanée de la plupart des cancers varie notablement avec l'âge. Si l'hypothèse ainsi sous-entendue est fautive, les estimations du risque absolu ne peuvent être interprétées que si elles sont rapportées à l'âge. Dans certains cas, le rapport du risque absolu au risque spontané est constant quel que soit l'âge, ce qui peut inciter à utiliser un modèle du risque relatif. Dans leur ensemble, les données épidémiologiques dont on dispose au sujet des radiocancers ne permettent pas de trancher catégoriquement en faveur d'un modèle du risque absolu ou du risque relatif. Il faut donc examiner soigneusement, dans chaque cas d'espèce, la nature du lien entre l'âge et le risque associé à l'irradiation.

Vu que l'âge a une influence considérable sur le taux d'induction tumorale comme sur celui de nombreuses autres maladies, il importe d'effectuer des corrections rigoureuses pour éliminer l'influence de l'âge, dans les études

^a Voir section 2.6.

prospectives et les études de suivi. L'idéal serait que la stratification se fasse par année, quand la taille de l'échantillon est suffisamment importante, encore que, dans la plupart des cas, des classes d'âge de 5 ans donnent satisfaction. On est parfois obligé d'utiliser des classes de 10 ans quand il s'agit de sous-groupes peu nombreux, définis à la fois par l'âge et par d'autres facteurs. Si le groupement se fait par tranches d'âge de 20 ou 30 ans, une grande partie du biais introduit par les différences d'âge risque de ne pas être corrigée. Même quand on souhaite indiquer les résultats pour des classes d'âge aussi larges que dans l'exemple qui précède, il est souhaitable de procéder lors de l'analyse à une stratification plus fine en utilisant des classes plus étroites, les résultats étant récapitulés ensuite au sein de classes plus larges.

6.4.4.4 Méthode de la table de survie modifiée

Quand on connaît les expositions antérieures, on peut effectuer des analyses plus rationnelles et plus riches d'enseignements en stratifiant les données en fonction des années d'exposition. Compte tenu du délai écoulé depuis la première exposition, on peut étudier la latence ainsi que la possibilité que le risque de cancer (le taux d'incidence) évolue avec la durée écoulée depuis l'exposition initiale. Quand on néglige la période de latence, on aboutit généralement à surestimer l'effet cancérigène de l'exposition. Même s'il est impossible de mesurer avec précision l'exposition individuelle au polluant présumé, on peut encore constituer des catégories approximatives d'exposition d'après l'importance relative de celle-ci (compte tenu de la durée, de l'intensité et du calendrier de l'exposition). L'observation d'une relation exposition/effet, si faible soit-elle, tend à renforcer les conclusions sur l'existence d'un effet.

6.4.4.5 Chevauchement de la période d'exposition et de la période d'observation

Quand la période d'exposition et la période de suivi n'ont aucune partie commune (comme cela arrive quand l'étude porte sur des ouvriers à la retraite), on peut stratifier les sujets à risque du groupe exposé en les classant en plusieurs catégories d'exposition convenablement définies. Mais si les deux périodes se chevauchent, comme c'est habituellement le cas, des difficultés surgissent. Comme l'a fait observer Enterline (1976), il y a a priori incompatibilité entre la mortalité et une exposition intense. Supposons par exemple qu'une étude rétrospective porte sur des ouvriers admis dans l'étude en 1938 et suivis de cette date jusqu'à 1964; si l'on exprime

l'exposition par la durée de travail au cours de la période 1938-64, l'exposition ne peut être maximale (27 ans) que pour un ouvrier qui a survécu pendant toute la période d'observation. Un décès précoce par cancer au cours de cette période correspond nécessairement à une exposition moins intense. Ainsi, l'étude comporte un biais, tendant à faire apparaître une corrélation négative fictive entre l'exposition et l'effet.

En cas de chevauchement, il faut donc utiliser des techniques modifiées. Pasternack & Shore (1977) ont proposé la méthode suivante pour traiter de ce problème. Chaque valeur du paramètre PAR relatif à l'ouvrier est affectée à une catégorie d'exposition qui reflète l'exposition globale subie jusqu'à l'instant considéré. Autrement dit, le PAR d'une même personne peut entrer dans la constitution de plusieurs catégories d'exposition. Si, en outre, on effectue une stratification simultanée de chaque PAR en fonction du nombre d'années écoulées depuis la première exposition (en éliminant les premières années, par exemple les cinq premières qui correspondent à la durée de latence minimale), ainsi que d'après l'âge atteint et tout autre facteur dont on veut éliminer l'influence, on obtient un nombre de décès escomptés par catégories d'expositions correspondant à une même durée écoulée depuis la première exposition, l'influence de l'âge et des autres facteurs parasites se trouvant éliminée. Cette méthode a été appliquée par Pasternack et al. (1977) dans l'étude de mortalité rétrospective par cohorte qu'ils ont effectuée chez des ouvriers professionnellement exposés aux chlorométhyléthers - ce qui leur a permis d'obtenir une meilleure estimation de la relation exposition/réponse. Breslow (1977) a proposé une autre méthode utilisant des covariables dépendant du temps, en s'appuyant sur le modèle appliqué par Cox (1972) aux données de survie.

6.4.4.6 Expositions avec décalage

L'affectation à chaque PAR d'un score d'exposition cumulative à l'instant considéré, conformément à la méthode ci-dessus, risque d'être impropre pour l'étude de la mortalité par cancer car il est peu probable qu'une exposition intense ait une influence sur le risque de cancer à ce moment. C'est pourquoi Pasternack & Shore (1977) ont proposé l'utilisation, pour prédire le risque, des expositions avec décalage. Par exemple, la relation exposition/réponse peut être soumise à des tests après que les PAR aient été affectés à des catégories d'exposition reflétant l'exposition cumulative de l'intéressé depuis, par exemple, 5 années avant le calcul du PAR considéré. L'idéal, quand on dispose d'un modèle des taux de croissance tumorale ou d'autres facteurs temporels intervenant dans l'induction des tumeurs, serait de pondérer les

années ainsi échelonnées en accord avec ce modèle. A défaut d'un modèle de ce type, on peut procéder à une série d'analyses exploratoires avec des décalages de 1 an, 2 ans, 3 ans, etc., afin de déterminer quelle est l'ampleur du décalage qui fournit l'analyse statistique la plus sensible en vue du dépistage d'un effet cancérogène.

6.4.4.7 Mesures de latence

Dans l'étude des cancers d'origine environnementale, le suivi prend généralement fin avant que tous les sujets exposés soient morts. Pour ceux qui sont décédés en cours de suivi, on connaît avec précision la durée de survie tandis que, pour le reste de la cohorte, cette durée est moins bien définie. En pareil cas, on dit que les données sont "censurées" jusqu'à la fin de la période de suivi. A mesure que la durée de censure augmente, les estimations de la latence établie en tenant uniquement compte des cas de cancer sont de plus en plus faibles car les valeurs du paramètre PAR diminuent à mesure que l'intervalle écoulé depuis le début de l'exposition augmente. Cela n'aurait pas grande importance si l'importance du biais était la même dans tous les groupes comparés. Cependant, comme le "degré de censure" diffère selon les groupes, il en va de même du biais, si bien qu'il faut disposer d'une valeur de latence tenant compte de l'effectif de la population à risque pour chaque durée. On obtient ce type de mesure en calculant une latence médiane à partir d'une table de survie. Pasternack & Shore (1977) fournissent des précisions sur la méthode, de même que Robinson & Upton (1978) qui décrivent d'autres méthodes possibles dans le contexte des études de cancérogénèse chez l'animal.

On notera que s'il faut interpréter une valeur médiane ou tout autre quantile en valeur absolue, il est indispensable d'avoir observé au moins une partie de l'échantillon jusqu'à la fin de la période d'induction tumorale. Cependant, même lorsqu'on n'est pas encore parvenu à la fin de cette période, il reste possible de comparer la médiane, etc., de deux ou plusieurs séries de données correspondant à la même durée d'observation et d'établir s'il existe des différences relatives en ce qui concerne la durée de latence.

L'objectif d'une étude de latence est d'examiner la distribution des seuls cancers attribuables à l'exposition environnementale considérée. S'il semble, d'après les données disponibles, que cette exposition rende compte de la quasi-totalité des cancers survenus, la méthode décrite par Pasternack & Shore (1977) donne satisfaction. Mais, en général, ce type de données se rencontre principalement dans le cas de tumeurs dont la survenue naturelle est très rare ou lorsque le risque relatif est très élevé de sorte que la

grande majorité des tumeurs observées sont induites par un agent cancérigène. Dans le cas d'un type de cancer plus courant et d'un risque relatif relativement faible, la fraction des cancers attribuables à cet agent cancérigène est faible : dans ces conditions, le calcul de la latence doit être corrigé pour tenir compte de l'incidence spontanée.

6.4.4.8 Quelques techniques d'analyse

Pour comparer deux séries de données provenant de tables de survie, on peut utiliser une variante de la méthode décrite par Mantel & Haenszel (1959); (Mantel, 1966; Hankey & Myers, 1971). Les paramètres définis par Mantel-Haenszel (1959) et par Miettinen (1972) sous les noms respectifs de "relative-odds measure" et de "standardized-risk ratio" fournissent des estimations du risque relatif corrigé (voir également Thomas, 1975).

La technique de Mantel-Haenszel (1959) peut être généralisée à trois groupes ou davantage (Mantel & Byar, 1974). Quand les groupes sont définis d'après l'intensité de l'exposition, on peut soumettre les relations exposition/réponse à des tests statistiques pour voir si elles sont de type linéaire ou non, en appliquant les méthodes mises au point par Mantel (1963) ainsi que par Tarone (1975). En appliquant ces méthodes parallèlement à une stratification des données, comme on l'a vu plus haut, on peut étudier les relations en les corrigeant compte tenu de diverses variables : durée écoulée depuis le moment de l'exposition, âge, etc.

D'autres techniques permettent d'établir un lien entre des facteurs de risque et la maladie ou la mort dans les études de prospective/suivi; elles reposent sur le modèle logistique multiple utilisé par Truett et al. (1967); on se reportera à ce sujet aux publications de Brown (1975), de Byar & Mantel (1975), de Dyer (1975a,b) et de Farewell (1967). Kullback & Cornfield (1976) ont décrit l'application de modèles log-linéaires à l'analyse de données disposées selon plusieurs entrées et ils ont illustré la méthode en étudiant l'influence d'un certain nombre de variables relatives au tabagisme sur la mortalité par coronaropathie.

Mack et al. (1977) ont étudié le rôle que jouent les méthodes épidémiologiques dans l'évaluation du risque de cancer chez l'homme, notamment la taille nécessaire pour l'échantillon dans les études de cohorte et les études cas témoins. Berry (1977), Berry et al. (1979), Whittemore (1977) et Peto (1978a,b) ont étudié la modélisation par étapes de l'induction d'une maladie et son application aux problèmes de conception, d'analyse et d'interprétation des études épidémiologiques.

Les progrès les plus récents des méthodes statistiques applicables à l'analyse des données fournies par les études prospectives reposent, pour la plupart, sur l'extension de l'important modèle général proposé par Cox au sujet des données de survie (1972). La souplesse de cette méthode pour l'étude de variables chronologiques et autres variables explicatives dans le contexte épidémiologique est examinée ci-dessous, dans le cas des études cas-témoins (section 6.4.5.2 et suivantes).

6.4.5 Analyse des données d'études cas-témoins^a

6.4.5.1 Risque absolu et risque relatif

Les difficultés que soulève l'obtention de conclusions valables avec la méthode cas-témoins sont examinées dans un article de Mantel & Haenszel (1959) sur la façon d'analyser les données d'études rétrospectives. Les auteurs insistent sur le fait que le chercheur doit s'assurer du respect de l'"hypothèse fondamentale sous-jacente à l'analyse de données rétrospectives", à savoir que les cas et les témoins réunis sont représentatifs de la population statistique définie aux fins de l'étude.

Les méthodes de la table de contingence décrites par Mantel & Haenszel sont axées sur la façon de récapituler le risque relatif global à partir de sous-strates constitués parmi les sujets étudiés, le mot strate visant des groupes semblables du point de vue de l'âge ou de tout autre facteur exprimé par une variable discrète.

On notera que les résultats sont exprimés sous forme d'une estimation du risque relatif; à elles seules, les études cas-témoins ne fournissent aucune mesure du risque absolu.

6.4.5.2 Rapports entre les études prospectives et les études cas-témoins

Mantel & Haenszel (1959) ont fait observer que, dans une étude cas-témoins, "l'un des objectifs essentiels est de parvenir aux mêmes conclusions ... que si l'on avait procédé à

^a On notera que le mot "témoin" a ici un sens différent de celui qui lui était donné dans la section 6.4.4.3 et les sections suivantes. Dans ce cas, le "groupe témoin" était indispensable aux fins de la comparaison de l'incidence d'une maladie et non aux fins de la comparaison des antécédents. Voir également les remarques de la section 6.4.3.2 sur la nomenclature des variables.

une étude prospective". Cette considération est à la base même d'une approche méthodologique relativement récente, décrite ci-après. Les méthodes d'analyse applicables aux études prospectives ou de suivi, telles qu'elles ont été définies à la section 6.4.4, établissent un lien entre la probabilité de survenue d'une maladie ou, plus précisément, de la vitesse de survenue de cette maladie, et les antécédents du sujet considéré en matière d'exposition. La discussion qui suit montre que les mêmes méthodes d'analyse sont utilisables, moyennant certaines adaptations, dans le cas d'une étude cas-témoins.

Considérons pour commencer le cas d'une étude prospective par suivi dans laquelle une population de sujets exempts de maladie est suivie sur une certaine durée. Les sujets sont classés au début de l'étude en fonction de leurs antécédents en matière d'exposition et, à la fin de l'étude, selon qu'ils ont ou non contracté la maladie. (Pour l'instant, on ne tient pas compte du moment où la maladie survient au cours de la période étudiée). Une méthode courante d'analyse applicable à cette situation consiste dans le modèle logistique linéaire (Cox, 1970) qui établit une relation entre une variable expliquée binaire y et un vecteur $\tilde{X} = (x_1, \dots, x_K)$

dont les K composantes sont des variables explicatives indépendantes, selon l'équation de probabilité conditionnelle :

$$\text{pr}(y=1 | \tilde{X}) = \{1 + \exp(-\alpha - \sum_{k=1}^K \beta_k x_k)\}^{-1} \quad (1)$$

Dans l'équation ci-dessus, y prend la valeur 1 ou 0 selon que la maladie survient ou non, tandis que x représente les antécédents en matière d'exposition et les autres paramètres éventuels contribuant au risque. On peut représenter sous cette forme un grand nombre de relations possibles en incluant dans les composantes x des variables discrètes et continues, des transformées de ces variables et des termes représentatifs d'une interaction (produit vectoriel). L'illustration classique de cette méthode est donnée par Truett et al. (1967) qui l'on appliquée à l'étude des effets simultanés de diverses variables, dont l'âge, la tension artérielle systolique et le taux sanguin de cholestérol sur le risque de coronaropathie.

A condition que la maladie soit suffisamment rare ou la durée de l'étude suffisamment courte, on obtient une approximation satisfaisante du rapport des risques (RR) associés à deux sujets correspondant à des séries distinctes de valeurs \tilde{X}_1^* et \tilde{X}_2 en calculant l'odds ratio correspondant :

$$RR = \frac{\text{pr}(y=1 / x^*) \text{pr}(y=0 / x)}{\text{pr}(y=1 / x) \text{pr}(y=0 / x^*)} \quad (2)$$

Dans le cas du modèle logistique (1), cette formule se réduit à :

$$\exp \left\{ \sum_1 \beta_k (x_{k^*} - x_k) \right\} \quad (3)$$

Dans ces conditions, si la valeur de la même variable de risque x_k augmente d'une unité, le risque de maladie se trouve lui-même multiplié par $\exp(\beta_k)$. En d'autres termes, β_k constitue le logarithme naturel du risque relatif correspondant à une variation unitaire de x_k .

Les études cas-témoins supposent un échantillonnage aléatoire au sein de la population exposée. Le plus souvent, on retient la quasi-totalité des cas disponibles tandis que les témoins représentent seulement une petite fraction des personnes qui ne contractent pas la maladie pendant la durée de l'étude. La condition essentielle est que le taux de sondage des cas et celui des témoins ne doivent dépendre d'aucune des variables de risque étudiées. Dans ces conditions, on peut estimer le risque relatif correspondant à des antécédents différents en ajustant aux données représentatives des cas et des témoins constituant les échantillons le même modèle logistique (1) qu'on aurait ajusté aux données relatives à la cohorte tout entière si elles avaient été disponibles. Le coefficient de régression β a exactement la même interprétation que dans le cas d'une étude de cohorte; c'est seulement la constante α qui varie en fonction du taux de sondage des cas et du taux de sondage des témoins. On trouvera dans les études d'Anderson (1972), de Mantel (1973) et de Prentice & Breslow (1978) des précisions techniques à l'appui de cette méthode.

L'une des grandes difficultés des études effectuées dans un hôpital, et dans lesquelles on choisit comme témoins des sujets atteints de maladies autres que celle qui est étudiée, tient au fait que la condition exigée plus haut (indépendance du taux de sondage des témoins par rapport aux variables de risque) est souvent non respectée. Etant donné que le même type d'exposition peut être associé à plusieurs maladies, les sujets exposés sont facilement surreprésentés parmi les témoins, d'où une sous-estimation du risque relatif associé à cette exposition.

6.4.5.3 Analyse des échantillons stratifiés

En pratique, il est rare qu'on puisse prélever sans autre un échantillon de cas et un échantillon de témoins dans la

population exposée. La distribution par âge et par sexe des sujets porteurs d'une maladie particulière est généralement très différente de la distribution au sein de la population générale. Comme ces paramètres sont souvent également liés à l'exposition, ils risquent d'introduire une "confusion"^a dans la relation entre facteur de risque et maladie (Miettinen, 1974). Il semble donc qu'il faille constituer un échantillon témoin stratifié présentant sensiblement la même distribution par âge et sexe que les cas. D'autres facteurs parasites peuvent être pris en considération pour la constitution des strates, même s'ils n'ont pas d'intérêt par eux-mêmes, quand ils risquent d'introduire une "confusion". On peut aussi constituer les strates sur la base de variables susceptibles d'interagir avec l'exposition en modifiant les effets. Etant donné qu'il est impossible de savoir, au stade de la conception, si les variables choisies pour la stratification constituent des facteurs de risque éventuels, un choix convenable exige le plus grand soin ainsi qu'une connaissance relativement approfondie du processus morbide. Les facteurs considérés comme parasites dans un cas peuvent fort bien être les principales variables de risque dans une autre étude.

Même quand la constitution d'un échantillon stratifié n'est pas intervenue au stade de la conception, elle reste possible au stade de l'analyse. On appliquera les mêmes critères, à savoir que les variables choisies en vue de la formation des strates sont celles qui risquent d'introduire une confusion ou une modification dans l'association entre maladie et facteur de risque. Bien entendu, on risque avec ce type de stratification effectué a posteriori de se trouver en présence d'un nombre très différent de cas et de témoins dans certaines strates.

^a Dans la théorie statistique des plans d'expérience, on parle de "confusion" (confounding) pour décrire une disposition dans laquelle des renseignements sur les effets indépendants de certains facteurs sont délibérément sacrifiés par souci d'économie. De façon plus générale, le terme désigne en épidémiologie des associations intempestives entre le facteur principal étudié et d'autres facteurs pouvant également influencer sur la variable expliquée. Il faut donc veiller tout particulièrement à distinguer les effets de ces variables "parasites". Voir également les observations formulées sous les sections 2.5 et 6.4.6.

En bref, la méthode d'analyse statistique proposée ici consiste à éliminer l'influence des facteurs parasites grâce à une stratification, tout en modélisant les principaux effets et interactions de l'exposition au moyen du modèle logistique linéaire. L'équation (1) prend alors la forme plus générale :

$$pr_i (y=1 | \chi) = \{1 + \exp(-\alpha_i - \sum_{\kappa=1}^K \beta_{\kappa} \chi_{\kappa})\}^{-1} \quad (4)$$

dans laquelle l'indice $i = 1, \dots, I$ désigne la strate. Si aucune des variables de régression χ ne correspond à une interaction entre des facteurs d'exposition et des facteurs de stratification, on déduit de la formule ci-dessus que le RR associé à une exposition particulière est identique dans toutes les strates. En revanche, si l'on fait intervenir dans l'équation ci-dessus des termes d'interaction, le modèle rend compte des variations de RR avec l'âge ou tout autre facteur de stratification.

Si la durée de l'étude est longue, par exemple plus d'une ou deux années, il faut envisager de la subdiviser en plusieurs intervalles et de faire du temps l'une des variables de la stratification, parallèlement à l'âge. Les cas de maladie survenus au cours d'un intervalle donné sont appariés à des témoins non malades à ce moment-là. Dans ces conditions, la probabilité (indiquée par l'équation 4) vise plus précisément la probabilité conditionnelle de contracter la maladie au cours de l'intervalle correspondant, étant entendu que le sujet était exempt de maladie à l'instant approprié. Cette formulation a l'avantage, sous réserve que les intervalles choisis soient suffisamment courts, que la probabilité de contracter la maladie au cours d'un de ces intervalles est si faible que l'approximation fournie par l'odds ratio (équation 3) devient excellente.

Parmi les divers logiciels qui permettent d'ajuster le modèle (équation 4), il faut citer celui mis au point par Nelder (1975) sous le nom de Programme de modélisation interactive linéaire (GLIM). Ce modèle fournit les estimations correspondant au maximum de vraisemblance pour les paramètres de risque relatif β et, pour des échantillons importants, une estimation des erreurs-types correspondantes. L'évaluation de la signification statistique des termes de l'équation de régression se fait, isolément ou en groupe, par application du test du rapport des vraisemblances. Breslow & Day (1980) présentent plusieurs exemples détaillés illustrant la méthode.

6.4.5.4 Analyse des échantillons appariés

Quand on souhaite éliminer l'influence des facteurs parasites de façon plus rigoureuse que ne le permet la stratification en grande catégorie, on peut appairier chacun des cas avec un ou plusieurs témoins. Les études qui se déroulent entièrement en milieu hospitalier comportent souvent des séries de cas et de témoins appariés en fonction de l'âge, du sexe, de la race et de la date d'hospitalisation. Dans les études en milieu professionnel, le témoin sera choisi, par exemple, parce qu'il a la même date de naissance et la même date d'embauche et qu'il est exempt de maladie au moment où le cas est diagnostiqué.

L'un des buts de l'appariement est d'obtenir une forme limite de la stratification dans laquelle les groupes d'âges et les intervalles de temps utilisés pour constituer les strates deviennent infiniment petits. On obtient alors un équivalent "continu" de l'équation (4) où le rapport des taux d'incidence par âge et par époque pour deux sujets caractérisés, du point de vue de l'exposition, par les variables x^* et x , est exactement donné par l'équation (3). On reconnaît le modèle des risques proportionnels ("proportional hazards model") de Cox (1972) dont on a indiqué plus haut qu'il constituait un instrument d'analyse essentiel dans les études de cohorte. Dans l'analyse effectuée selon ce modèle, chaque cas de maladie survenu dans la cohorte est comparé à l'ensemble des risques pour tous les sujets exempts de maladie à l'instant où le cas est diagnostiqué. Avec la méthode cas-témoins, la comparaison se fait uniquement avec les témoins appariés effectivement choisis sur la base de l'ensemble des risques au moment considéré. Prentice & Breslow (1978) présentent plus en détail l'application du modèle des risques proportionnels aux études cas-témoins.

Une autre méthode consiste à considérer simplement chaque ensemble apparié comme une strate pour laquelle le modèle logistique (équation 4) reste valable. Cependant, quand le nombre de paramètres α_j est sensiblement égal au nombre de sujets, il n'est plus possible, ni souhaitable, de tous les estimer. On peut au contraire les éliminer du modèle par des considérations de probabilité conditionnelle portant sur les vecteurs de risque x effectivement observés pour chaque ensemble apparié (Breslow et al., 1978). x_{ijk} désigne la valeur de la $k^{\text{ème}}$ variable pour le k ($j = 0$) ou du $j^{\text{ème}}$ témoin à l'intérieur du $i^{\text{ème}}$ ensemble apparié. Ainsi, la probabilité conditionnelle pour que le vecteur de variables $x_{i0} = (x_{i01}, \dots, x_{i0k})$ concerne le cas, tel qu'il est observé, et les autres, les témoins, est égale à :

$$\frac{1}{1 + \sum_j \exp\{\sum_{\kappa} \beta_{\kappa} (\chi_{ijk} - \chi_{iok})\}} \quad (5)$$

On obtient une fonction de vraisemblance concernant β en faisant le produit des probabilités conditionnelles (équation 5) pour la totalité des ensembles appariés. On peut alors s'en servir pour obtenir des estimations correspondant au maximum de vraisemblance pour les coefficients de régression, les erreurs-types et les tests du rapport des vraisemblances, comme dans l'analyse stratifiée reposant sur le modèle (équation 4). Il existe des logiciels qui permettent de mettre en oeuvre ce type d'analyse par appariement (Smith et al., 1981; Gail et al., 1981) et l'on trouvera des exemples complets de la méthode dans une publication CIRC/Oms portant sur l'analyse des études cas-témoins (Breslow & Day, 1980).

6.4.5.5 Influence du défaut d'appariement

Avant la mise au point de méthodes d'analyse multidimensionnelle applicables aux études cas-témoins appariés, il était courant que l'analyse fût pratiquée sans appariement préalable. On pensait qu'il n'y avait pas là grand inconvénient car, au moins dans le cas d'un facteur de risque binaire unique, on savait que les résultats ainsi obtenus pêchaient par excès de prudence (Seigel & Greenhouse, 1973; Armitage, 1975). En outre, dans de nombreux problèmes, l'appariement ne modifiait pas de façon sensible les estimations du risque relatif.

Quand les variables d'appariement sont fortement corrélées à la fois avec la maladie et avec l'exposition, il faut en revanche s'attendre à ce qu'une analyse pratiquée sans appariement conduise à faire gravement sous-estimer le risque relatif. Breslow & Day (1980) donnent un exemple dans lequel ils opposent l'analyse correcte, fondée sur la probabilité conditionnelle obtenue à partir de l'équation (5) à diverses analyses non conditionnelles tenant de plus en plus compte des variables d'appariement par l'inclusion dans l'équation logistique (4) de paramètres supplémentaires relatifs aux strates. L'analyse sans appariement donne, pour le logarithme des paramètres caractérisant le risque relatif (β), une valeur sensiblement deux fois plus faible (en valeur absolue) que les estimations obtenues avec une analyse conditionnelle avec appariement complet. Les estimations reposant sur des modèles non conditionnels qui incorporent certaines des variables d'appariement occupent une position intermédiaire. Il semble donc qu'on puisse éviter le biais inhérent à une analyse sans appariement, au moins en partie, en modélisant

les effets des variables d'appariement dans l'équation de régression. Naturellement, cela n'est possible que lorsque les facteurs d'appariement sont quantifiables et la méthode n'aurait pas grand intérêt, par exemple, si les cas et les témoins étaient apparentés.

On rencontre des cas où les variables dont on pensait, au moment de la planification de l'étude, qu'elles auraient un effet de confusion, de sorte qu'on les avait utilisées pour l'appariement, se révèlent ultérieurement dénuées de ces propriétés. On peut alors s'interroger sur la perte d'efficacité qui peut résulter d'une analyse avec appariement intégral alors qu'elle n'était pas nécessaire. Si, dans un plan d'appariement par couples, la probabilité d'exposition à un facteur de risque binaire est constante pour tous les couples appariés et égale à p_1 pour les cas et p_0 pour les témoins, l'analyse avec appariement est inutile pour éviter un biais et elle a une efficacité égale à :

$$\frac{p_1 q_1 + p_0 q_0}{p_1 q_0 + p_0 q_1}$$

par rapport à une analyse où l'appariement serait négligé. L'efficacité vaut 100% quand le risque relatif vaut $1/(p_1 - p_0)$ et elle n'est généralement inférieure à 70% que si l'on estime des risques relatifs supérieurs à 4 ou inférieurs à 0,25 (Breslow & Day, 1980).

Une question connexe qui se pose à ce propos est de savoir si l'on aurait vraiment dû prévoir un appariement au stade de la conception comme méthode pour éliminer l'influence parasite de variables quantitatives dont on aurait tout aussi bien pu tenir compte dans l'analyse. D'après diverses publications (Kupper et al., 1981; Samuels, 1981; Smith & Day, 1981), il semble que l'appariement ne soit utile que si les variables parasites ont un lien très direct avec la maladie. Dans toute autre hypothèse, le gain d'efficacité qu'on obtient en constituant des échantillons cas-témoins équilibrés du point de vue des variables parasites est faible et, dans certains cas où les risques relatifs sont élevés, on peut même aboutir à une perte d'efficacité.

6.4.5.6 Autres méthodes d'analyse

Les méthodes décrites ci-dessus exigent la résolution d'un système d'équations non linéaires par des méthodes numériques itératives, de sorte qu'elles ne sont applicables en pratique que si le chercheur dispose d'un ordinateur et d'un logiciel convenables. Quand on s'intéresse uniquement à une seule variable de risque, et spécialement si cette variable ne prend que deux valeurs, le recours à l'informatique est inutile.

Les techniques d'analyses stratifiées proposées par Mantel & Haenszel (1959) donnent toute satisfaction à de nombreux épidémiologistes depuis une bonne vingtaine d'années. Les mêmes méthodes, non itératives, sont utilisables avec des plans comportant un appariement et, quand le nombre de témoins par cas est constant, elles aboutissent à des expressions relativement simples pour les estimations et les paramètres soumis aux tests (Miettinen, 1970). Les calculs nécessaires peuvent facilement être programmés sur calculette ou être effectués à la main si les données ne sont pas trop volumineuses. Fleiss (1981) a donné de nombreux exemples à ce sujet.

Cependant, quand on dispose de moyens de calcul automatique extrêmement puissants, il est très avantageux d'utiliser la méthode de la modélisation logistique. Vu qu'elle se situe dans le cadre général des méthodes de régression, elle offre une grande souplesse à l'utilisateur pour le traitement analytique des diverses variables de risque. Dans le cas de variables continues comme l'âge, le poids ou la tension artérielle, la meilleure solution consiste probablement à les répartir en plusieurs intervalles de valeurs, une estimation séparée du risque relatif étant effectuée pour chaque intervalle, par comparaison avec un niveau de référence défini à l'avance. Cependant, l'analyse peut porter directement sur les variables continues, grâce à des transformations et à des expressions polynomiales s'il y a lieu pour obtenir un ajustement convenable par rapport aux données. Il est facile d'analyser les interactions entre variables de risque ou entre variables de risque et variables de stratification. On dispose de tests puissants pour apprécier la signification statistique de ces interactions, ce qui serait impraticable avec des analyses stratifiées plus simples. Quand on utilise un logiciel d'application générale, par exemple le General Linear Interactive Modelling (GLIM), tous ces calculs sont possibles sans trop grande complication en s'appuyant sur la nomenclature statistique type. Bref, le modèle logistique et les modèles analogues font la liaison entre la mesure épidémiologique fondamentale qu'est le risque relatif et tout l'ensemble des concepts et méthodes de la statistique.

6.4.6 Etablissement de conclusions à partir des analyses

La plupart des méthodes statistiques mentionnées plus haut reposent implicitement sur une hypothèse très rarement vérifiée en épidémiologie, à savoir que les valeurs observées des variables expliquées constituent un échantillon

aléatoire^a des populations statistiques théoriques de ces variables.

Considérons le cas d'un essai clinique bien conçu de médicaments : il est possible, au moins en principe, d'administrer tel ou tel traitement à des sujets choisis au hasard dans une population définie de patients. Le caractère aléatoire de l'échantillon peut être respecté ou peu s'en faut. Mais il est indéniable qu'un groupe de sujets qui se trouvent exposés à un polluant parce qu'ils habitent une zone particulière d'un arrondissement, département, etc., ne constitue pas un échantillon aléatoire de tous les habitants de cet arrondissement, département, etc. En outre, le lieu de résidence est probablement associé à un certain nombre de facteurs sociaux dont certains sont eux-mêmes associés aux valeurs des variables dépendantes dont on pense précisément qu'elles sont en rapport avec le polluant; dans ce cas, il y a confusion partielle entre les effets des facteurs sociaux et l'influence de l'exposition au polluant (voir la note de bas de page de la section 6.4.5.3).

L'obtention d'échantillons aléatoires est un problème commun à toutes les études d'observation. Les conditions qui en découlent sur le plan statistique ont été étudiées en détail par McKinlay (1975) qui renvoie à de nombreuses publications antérieures (voir également les observations de Fienberg (1975) sur l'étude de McKinlay et celles de Jacobsen (1972) sur les relations exposition/effet établies par les méthodes de l'épidémiologie).

Comme, dans les études épidémiologiques, il est généralement impossible d'effectuer un échantillonnage authentiquement aléatoire, il faut se contenter d'espérer que les données sont quasi aléatoires. Néanmoins, on fera l'impossible pour éviter des biais dans le mode de sélection du matériel étudié (c'est un problème de conception, d'organisation et de conduite des travaux) et découvrir ceux qui sont inévitables. Lors du traitement et de la description des données, il faut garder l'esprit en alerte pour ne pas laisser passer des artéfacts ou des données impossibles. La construction du modèle doit refléter la situation réelle, telle qu'elle ressort de la description des données, de façon que l'analyse permette de rechercher les corrélations entre

^a Un échantillon aléatoire est constitué d'éléments choisis dans une population selon un mode de tirage qui assure à chaque élément de la population une chance rigoureusement égale de faire partie de l'échantillon. On se reportera à la section 6.4.3.1 où figurent des commentaires sur la notion statistique de "population".

les variables explicatives théoriques et des facteurs parasites qui pourraient fausser la structure des données. Dans la mesure du possible, on ajustera l'estimation des effets en conséquence, sur la base d'hypothèses pouvant être testées à partir des données elles-mêmes. Dans certains cas, des conclusions quantitatives sont possibles quant à l'importance des biais pouvant avoir affecté les résultats. La validité des conclusions reposant sur l'application de méthodes statistiques peuvent alors être assorties de réserves.

Toutes ces mises en garde soulignent l'importance de l'idée émise dans l'introduction au présent chapitre, à savoir que l'interprétation de données épidémiologiques est une activité qui doit faire intervenir tous les membres de l'équipe et non les seuls statisticiens. Il faut examiner les résultats des analyses statistiques dans le contexte plus large des phénomènes biologiques et écologiques qui font l'objet de l'étude (Merkov, 1979).

Une approche interdisciplinaire s'impose tout particulièrement quand on essaie de tirer des conclusions d'associations statistiquement significatives entre un facteur écologique et un certain indice de morbidité. Est-ce que cette association peut légitimement être interprétée comme prouvant que le facteur écologique est la cause de la maladie ? Ce problème touche des questions philosophiques essentielles et controversées dont on discute depuis des siècles; nul n'a encore trouvé de formule universellement admise qui permette de le résoudre. Cependant, plusieurs spécialistes faisant autorité ont émis des suggestions sur la façon d'évaluer la plausibilité de l'interprétation causale d'une association établie par les méthodes de l'épidémiologie (voir par exemple US Public Health Service, 1964; Hill, 1965; MacMahon & Pugh, 1970; Merkov, 1979). Comme exemples d'études où l'on s'est efforcé de mettre ces idées en pratique, on peut citer l'étude du lien entre tabagisme et cancer pulmonaire (US Public Health Service, 1964), sur la pollution atmosphérique et les effets sanitaires (Lave & Seskin, 1977) ainsi que sur l'intoxication par le cadmium et la maladie itai-itai (Shigematsu, 1978). Certains des principes en cause sont examinés dans ce qui suit.

Tout d'abord, il importe d'éliminer les artéfacts statistiques les plus évidents : les corrélations fictives du type examiné à la section 6.4.3.5, la non-prise en compte des variables parasites, les effets de sélection de la population et autres biais courants dans les études d'observation. Une interprétation causale est généralement plus plausible quand on peut démontrer que ce type de distorsion ne risque guère d'avoir affecté les résultats et quand l'effet observé sur la santé survient généralement après l'exposition à l'agent suspect et non avant. Pour souhaitable qu'elle soit, cette dernière condition est parfois difficile à remplir quand les

résultats reposent sur une étude du type rétrospectif (ou même du type transversal) si l'effet sur la santé est une affection chronique ayant une durée de latence bien connue (cas, par exemple, des cancers).

En second lieu, il faut tenir compte de la "force" de l'association. Dans le cadre épidémiologique, on entend par là la fréquence de l'observation simultanée de l'effet sur la santé et du facteur écologique incriminé. Si élevé que soit le degré de significativité statistique d'une association, en d'autres termes, si faible que soit la probabilité que cette association soit simplement le fait du hasard, la responsabilité imputée à l'agent écologique dans l'effet produit sur la santé sera moins convaincante si le même effet n'est pas moins fréquent en l'absence du facteur causal présumé.

La force d'une association se reflète dans l'importance du risque relatif estimatif ou de tout autre indice statistique approprié témoignant de l'association. Mais il va de soi que, en général, cet indice est calculé à partir d'un échantillon particulier de données. Si d'autres études bien conçues ne révèlent pas d'association similaire, on se trouve moins fondé à considérer cette association comme la preuve d'un lien de cause à effet. Pour corroborer la véracité du lien causal avancé, il faut rechercher si l'association est constante dans différentes études, circonstances ou populations.

Ce caractère constant est analogue au concept de stabilité des relations de régression dont on a parlé à la section 6.4.3.12. Quand le facteur écologique suspecté peut être exprimé par une variable d'exposition continue et que le modèle de régression ajusté correspondant est raisonnablement convaincant, la mise en évidence d'une relation exposition/effet constitue un argument puissant en faveur de l'interprétation causale.

On aura encore davantage l'assurance que la stabilité apparente d'une relation exposition/effet est réelle et non artificielle si l'on peut établir, une fois l'enquête terminée, qu'une baisse du niveau du polluant en cause entraîne effectivement la réduction de l'effet prévu par le modèle ajusté aux données. C'est ainsi que le renforcement des mesures de prévention, qui suit souvent la publication des résultats d'une étude épidémiologique, apporte en quelque sorte la preuve quasi expérimentale de la véracité du lien de cause à effet dont on avait fait l'hypothèse au départ.

L'explication causale d'une association démontrée sur le plan statistique n'est pas convaincante si elle contredit gravement d'autres éléments bien connus concernant les phénomènes biologiques en cause ou les conditions écologiques auxquelles on avait imputé les effets sanitaires constatés. Quand le modèle causal théorique est compatible avec des observations

scientifiques précédemment établies, l'argumentation en est renforcée.

Toutes ces considérations supposent que les données statistiques en faveur de l'existence d'une association soient convaincantes, autrement dit que le risque d'erreur de première espèce soit suffisamment faible pour être acceptable. Mais il ne faut pas oublier l'existence des erreurs de seconde espèce. Une forte association (par exemple un risque relatif apparemment élevé) mérite de retenir l'attention même si le degré de signification statistique, fixé à un niveau arbitraire, n'est pas atteint. En présence de résultats de ce type, il faut se poser au moins deux questions avant de tirer des conclusions. Tout d'abord, quel est exactement le niveau de signification observé ? Il est clair qu'une valeur de P de l'ordre de 0,45 est moins convaincante qu'une valeur sensiblement égale à 0,06, même si, dans les deux cas, ce résultat s'interprète comme n'étant pas significatif du seuil de 5%. Ce serait une erreur que de traiter ces deux situations fort différentes sur le même pied. Dans les études axées sur la recherche, les tests de signification doivent être considérés comme un outil facilitant le "chiffrage" des données et non pas comme une panacée fournissant la réponse à tous les problèmes scientifiques. La seconde question peut se formuler dans les termes suivants : "A combien peut-on estimer le risque d'erreur de seconde espèce ?" L'absence de signification statistique pour les mêmes résultats doit être interprétée avec plus de prudence lorsque β est élevé (par exemple parce que le nombre d'observations possibles dans la situation de l'enquête était faible) que lorsque β est faible.

A noter enfin que les conclusions qui se dégagent d'un examen critique des résultats, conformément aux indications qui précèdent, resteront lettre morte si elles ne sont pas communiquées de façon claire et convaincante. La planification de l'étude doit prévoir le temps et les ressources nécessaires pour l'établissement des rapports.

6.5 Etablissement des rapports

6.5.1 Diversité des rapports épidémiologiques

Le public susceptible de s'intéresser aux rapports publiés à l'issue d'une étude épidémiologique portant sur certains facteurs environnementaux est a priori plus vaste que dans de nombreux autres domaines de l'activité scientifique. Les particuliers et les groupes directement intéressés, ceux qui ont patronné l'étude, les pouvoirs publics, les syndicalistes, les hommes politiques, la presse et, évidemment, les autres scientifiques - tous peuvent se montrer impatients de

connaître les résultats avec un plus ou moins grand luxe de détails et de savoir quelles conclusions on en a tiré^a.

Parfois, il faut résister aux pressions qui s'exercent pour que des déclarations soient faites et des aperçus donnés avant que le traitement et l'analyse des données soient menés à leur terme (section 5.6.7.6). Loin d'être utile, la divulgation prématurée d'éléments qui n'ont pas été contrôlés risque d'être une source d'erreurs et de confusion. Il faut donc donner la priorité à une bonne description des données (section 6.3), de préférence à l'analyse théorique. La forme que prend cette description doit être prévue à l'avance et les éléments doivent être mis à la disposition des membres de l'équipe chargée de l'étude, pour observation, avant que la modélisation ne commence, même s'il faut pour cela accompagner certains tableaux ou graphiques d'une mise en garde annonçant la possibilité de certaines corrections de détail. Des titres et des légendes clairs, et éventuellement de courtes notes explicatives, suffisent parfois parfaitement pour les premiers rapports officiels, qui visent à encourager des observations et suggestions utiles pour la suite du travail statistique détaillé.

La poursuite de ces échanges bénéfiques entre les divers groupes constituant l'équipe chargée de l'étude peut exiger, au cours de l'analyse, la rédaction d'articles et de notes complémentaires, de complexité croissante. Le fait de jeter sur le papier les résultats et les idées sous forme compréhensible par autrui aide grandement à y voir soi-même plus clair, et les documents qui s'accablent ainsi seront utiles pour la préparation du rapport définitif.

6.5.2 Le rapport proprement dit

L'organisme de financement ou toute autre organisation qui a demandé ou appuyé l'étude a parfois précisé la forme et la précision exigées du rapport final par opposition aux rapports de situation intermédiaires. On trouvera des directives utiles sur les documents qui doivent accompagner une étude épidémiologique dans un article de l'"Epidemiology Work Group of the Interagency Regulatory Liaison Group" (1981). En tout état de cause, il y a tout lieu d'admettre que les organismes

^a Il convient de distinguer clairement les indications des résultats sur le plan de l'épidémiologie ou de l'hygiène de l'environnement des observations cliniques éventuelles concernant des individus, lesquelles sont communiquées aux intéressés confidentiellement dans les meilleurs délais après l'examen.

patronant l'étude s'attendent à recevoir un travail de professionnels, indiquant clairement l'usage qui a été fait des ressources. Le rapport doit comporter :

- l'exposé des objectifs retenus, avec commentaire et justificatifs détaillés;
- la description des modalités de l'étude;
- la présentation des résultats;
- la discussion de leurs implications.

Ces éléments correspondent, dans l'ordre, aux quatre principales rubriques qu'on trouve habituellement dans les publications scientifiques : introduction, méthodes, résultats, discussion.

6.5.2.1 Introduction

Les explications données en introduction sur les raisons qui ont poussé à entreprendre l'étude peuvent faire mention des publications antérieures sur le même sujet en vue de justifier la nouvelle étude. Les auteurs pourront mettre l'accent sur les lacunes que comportaient les connaissances sur la question ou les nouvelles hypothèses formulées sur la base des travaux antérieurs. Cependant, il n'y a aucun intérêt à commencer par une bibliographie en bonne et due forme ou une brève mise au point, sauf si cela a été expressément demandé; cette méthode tend en effet à obscurcir l'objet principal de cette première partie, à savoir un exposé clair des objectifs.

6.5.2.2 Méthodes

La description des méthodes employées doit présenter les qualités attendues de tout bon rapport scientifique : clarté, précision et concision.

Dans un rapport épidémiologique, la section consacrée à la méthodologie doit indiquer avec précision la nature de l'étude effectuée, le ou les groupes étudiés à tel ou tel endroit ou moment, la façon dont les individus définis ont été identifiés et les mesures prises pour que l'identification des groupes définis soit complète et exacte. Le rapport doit indiquer explicitement les méthodes choisies pour définir et contrôler les résultats sanitaires (paramètres physiologiques, indices) ainsi que les méthodes choisies pour déterminer l'exposition environnementale.

Des précisions doivent être fournies sur les équipements, l'instrumentation et les questionnaires utilisés, sur leur mode d'emploi, l'identité des utilisateurs et la formation préalable reçue par ces derniers. On indiquera également les

précautions qui ont été prises pour éviter des erreurs. Les méthodes non classiques doivent être décrites suffisamment en détail pour qu'elles puissent être reproduites par d'autres. Les descriptions tant soit peu longues (par exemple celle d'un nouveau questionnaire) ont davantage leur place en appendice.

On résumera la marche suivie pour traiter et vérifier les données depuis leur point de collecte ou d'établissement jusqu'au début des analyses.

La section Méthodes peut rendre brièvement compte des observations d'une éventuelle étude pilote, spécialement du point de vue de la dispersion des résultats obtenus pour un même instrument (ou observateur) ou d'un instrument (ou observateur) à l'autre. Si les considérations sur ce point sont longues mais intéressantes en soi, mieux vaut en faire un appendice.

6.5.2.3 Résultats

L'exposé des résultats commence en général par l'indication du nombre de groupes qui ont effectivement été identifiés et fait l'objet d'une enquête (taux de réponse et taux de suivi). Ces éléments doivent être présentés sous une forme qui permette au lecteur d'apprécier si l'absence de certaines réponses ou d'autres insuffisances des données risquent d'avoir biaisé ou faussé les résultats. Autrement dit, il faut indiquer la distribution des individus ou des éléments de réponse qui n'ont pas été inclus pour chacune des principales variables considérées (par exemple l'âge ou l'indice de morbidité lors d'une enquête antérieure). Ces tableaux peuvent constituer le point de départ de l'estimation du biais probable ou du biais maximal éventuel résultant de ces omissions. Mais on notera que l'application de tests de signification à des différences apparentes entre sujets enquêtés et sujets non enquêtés du point de vue des variables explicatives n'a en général aucune valeur^a.

Vient ensuite une description des données, s'appuyant sur un choix soigneux des tableaux, graphiques et paramètres statistiques récapitulatifs dont on dispose, de façon à faire

^a Il peut être intéressant de préciser si des lacunes au niveau des données sont le fait du hasard, d'une négligence ou de circonstances indépendantes de la volonté de l'équipe, car cela peut éventuellement permettre à ceux qui seront chargés de vérifier les méthodes de l'enquête de les améliorer par la suite. L'absence d'une différence significative dans ces conditions ne garantit nullement que les résultats présentent un biais négligeable.

ressortir les tendances globales et les divers éléments de complexité intéressants, eu égard aux objectifs de l'étude, y compris les résultats négatifs. Les tableaux très détaillés, comportant de nombreuses lignes et colonnes, peuvent être placés en appendice et résumés comme il convient dans le corps du texte, si les données correspondantes relèvent directement du principal objectif de la recherche. L'idée directrice est de faire en sorte que toutes les données essentielles soient incorporées quelque part dans le rapport et à la disposition du lecteur spécialisé souhaitant les étudier en détail, sans toutefois alourdir le texte narratif où sont décrits les résultats. L'indication de la valeur des paramètres statistiques récapitulatifs doit être complétée par celle de l'erreur-type ou d'un autre paramètre de dispersion et, le cas échéant, par les résultats des tests de signification^a.

L'exposé des résultats, sous forme narrative ou sous forme de tableaux et graphiques est souvent plus facile à suivre, dans le cas d'une modélisation complexe des données, si le modèle utilisé est explicité, par exemple en note de bas de page, au lieu d'être seulement mentionné en termes généraux. Les courbes d'ajustement sont en général sans grand intérêt si elles ne sont pas accompagnées d'une indication de la dispersion des résultats de part et d'autre de chaque point représentatif, soit sous forme de limite de confiance ou d'erreurs-types ou sous forme d'un diagramme de dispersion.

Dans les tableaux donnant l'estimation des paramètres, par exemple des moyennes ou des coefficients de régression, mieux vaut indiquer la valeur des erreurs-types que la valeur de la probabilité P . Le premier élément permet en effet le calcul du second par le lecteur, alors que l'inverse n'est pas vrai.

Le texte accompagnant les tableaux et graphiques peut expliquer pourquoi l'on a considéré qu'un modèle particulier convenait et renoncé complètement à en expérimenter d'autres, mais l'on s'efforcera de séparer l'exposé des résultats (avec des commentaires pour clarifier le sens de l'analyse) de la discussion de leurs applications.

^a Par exemple, on indiquera si une différence d'âge dans un groupe étudié et dans un groupe témoin est ou non de nature aléatoire et ne prête pas à conséquence. L'important est de corriger les estimations pour éliminer l'influence de ce facteur. On se reportera également au dernier paragraphe de la section 6.4.3.10. Pour décider s'il y a ou non lieu de pratiquer un test de signification, on pourra utilement se poser la question : "Quelle est l'hypothèse nulle ? Quelle est l'hypothèse alternative ? Ont-elles un intérêt eu égard aux thèmes de la recherche ?"

6.5.2.4 Discussion

Elle doit comporter un examen critique des imperfections du plan de l'étude tel qu'il a été conçu au départ et mis en pratique par la suite. Il faut mettre en lumière les insuffisances que la description et l'analyse ont fait apparaître dans les données, en prêtant particulièrement attention aux éventuels effets de sélection de la population et aux autres biais. La discussion peut inclure des comparaisons avec les résultats obtenus lors d'études antérieures, accompagnées d'observations sur les contradictions apparentes. Enfin, on peut indiquer les hypothèses qui se dégagent à la suite de l'étude effectuée et les mesures futures à prendre.

Les principales conclusions des auteurs peuvent être récapitulées dans le dernier paragraphe de la discussion ou, éventuellement, faire l'objet d'une courte section complémentaire.

6.5.2.5 Résumé

Un rapport de ce type doit toujours comporter un résumé, de préférence à un sommaire. Par résumé, on entend un exposé concis, généralement limité à une ou deux pages, et faisant ressortir les principaux éléments de chacune des quatre sections principales du rapport : justification de l'étude, modalités d'exécution, résultats et conclusions. Le mot "sommaire" a une acception moins rigoureuse pouvant recouvrir toute une série d'exposés compris entre deux extrêmes, un résumé du type décrit ci-dessus et une simple phrase paraphrasant la conclusion essentielle ou développant simplement le titre du rapport. Ces solutions ne sont pas préconisées pour le type de rapport examiné ici mais les articles plus courts, destinés à être soumis à une revue scientifique, doivent satisfaire aux exigences de la Rédaction.

6.5.3 Rapports non techniques

Un rapport scientifique bien conçu doit être clair et de lecture agréable, quelles que soient la longueur et la complexité de l'argumentation. Le jargon inutile doit être éliminé au stade des avant-projets et la discussion de ces derniers et les critiques des collègues doivent avoir fait disparaître les points obscurs. Mais la documentation détaillée qui est souvent caractéristique de ce type de rapport est souvent d'un intérêt médiocre, sinon inintelligible (par suite de sa complexité technique) aux nombreux non-spécialistes qui seraient vivement désireux de comprendre à quoi on a abouti. Pourtant, le résumé ne leur fournit pas toujours suffisamment de renseignements et il risque de ne pas

faire passer correctement l'essentiel du message à ceux qui n'ont pas l'habitude de lire ce type de rapport. Par suite, il est souvent utile, et parfois essentiel, de rédiger un bref article complémentaire reprenant le résumé en y apportant les compléments nécessaires tout en restant à la portée du lecteur qui n'est pas familiarisé avec les diverses disciplines techniques qui interviennent classiquement dans les études épidémiologiques relatives à des problèmes écologiques.

Il ne faut pas sous-estimer la difficulté que représente la rédaction d'un document aussi court. Il faut trouver un équilibre satisfaisant en fournissant tous les renseignements strictement indispensables pour étayer les arguments présentés tout en évitant de schématiser les problèmes à l'extrême. Le lecteur occupé qui veut pouvoir se fier essentiellement à cette publication ne veut ni être traité avec condescendance, ni être noyé sous une avalanche d'arguments scientifiques abstrus. Il est bon de soumettre les projets à la critique non seulement de collègues spécialistes mais également d'autres personnes ignorant tout de l'épidémiologie.

L'effort nécessaire est en général justifié car mieux vaut que la tentative de résumer les conclusions dans une langue non technique soit confiée à une personne parfaitement au fait des complexités et des nuances de l'étude considérée que par une personne étrangère au projet, si compétente soit-elle.

Souvent, un rapport répondant à toutes ces conditions constitue le document de base pour alimenter le débat public et informer les décideurs. Ces questions font l'objet du chapitre 7.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON, J.A. (1972) Separate sample logistic discrimination. Biometrika, 59: 19-35.
- ARMITAGE, P. (1975) The use of the cross-ratio in aetiological surveys. In Gani, J., éd. Perspectives in probability and statistics. Londres, Academic Press, pp. 349-355.
- BERRY, G. (1974) Longitudinal observations, their usefulness and limitations, with special reference to the forced expiratory volume. Bull. Physiol. Pathol. Resp., 10: 643-655.
- BERRY, G. (1977) Discussion of the paper by Professors Liddell and McDonald and Dr Thomas. J. R. Stat. Soc., A, 140: 485-486.
- BERRY, G., GILSON, J.C., HOLMES, S., LEWINSOHN, M.C., & ROACH, S.A. (1979) Asbestosis: a study of dose-response relationships in an asbestos textile factory. Br. J. ind. Med., 36: 98-112.
- BRESLOW, N. (1977) Some statistical models useful in the study of occupational mortality. In: Whittemore, A., éd. Environmental health: Quantitative methods - Proceedings of a Conference on Environmental Health, Alta, Utah, 5-9 July 1976, Philadelphie, Society of Industrial and Applied Mathematics, pp. 88-103.
- BRESLOW, N. & DAY, N.E. (1980) Statistical methods in cancer research, Vol. I: The analysis of case-control studies. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer. 338 pp (Publication scientifique CIRC N°32).
- BRESLOW, N., DAY, N.E., HALVORSEN, K.T., PRENTICE, R.L., & SABAI, C. (1978) Estimation of multiple relative risk functions in matched case-control studies. Am. J. Epidemiol., 108: 199-307.
- BROWN, C.C. (1975) On the use of indicator variables for studying the time-dependence of parameters in a response-time model. Biometrics, 31: 863-872.
- BYAR, D.P. & MANTEL, N. (1975) Some interrelationships among the regression coefficient estimates arising in a class of models appropriate to response-time data. Biometrics, 31: 943-947.

CAREY, G.C.R., DAWSON, T.A.J., & MERRETT, J.D. (1967) Daily changes in ventilatory capacity in smokers and in non-smokers. Br. J. prev. soc. Med., 21: 86-89.

CAREY, G.C.R., DAWSON, T.A.J., & MERRETT, J.D. (1968) Addendum to daily changes in ventilatory capacity in smokers and non-smokers. Br. J. prev. soc. Med., 22: 59.

CASSELL, E.J., LEBOWITZ, M.D., MOUNTAIN, I.M., LEE, M.T., THOMPSON, D.J., WOLTER, D.W., & McCARROL, J.R. (1969) Air pollution, weather and illness in a New York population. Arch. environ. Health, 18: 523-530.

COHEN, J. (1968) Multiple regression as a general data-analytic system. Psychol. Bull., 70: 426-443.

COLE, T.J. (1975) Linear and proportional regression models in the prediction of ventilatory function. J. R. Stat. Soc., A, 138: 297-338.

COLE, T.J. (1977) Height standardization of ventilatory function. Proc. R. Soc. Med., 70: 165-166.

COX, D.R. (1968) Notes on some aspects of regression analysis. J. R. Stat. Soc., A, 131: 265-279.

COX, D.R. (1970) The analysis of binary data, Londres, Methuen, 142 pp.

COX, D.R. (1972) Regression models and life tables (with discussion). J. R. Stat. Soc., B, 34: 187-220

COX, D.R. & SNELL, E.J. (1974) The choice of variables in observational studies. Appl. Stat., 23: 51-59.

DENISTON, D.L. & ROSENSTOCK, I.M. (1973) The validity of non-experimental designs for evaluating health services. Health Serv. Rep., 88: 153-164.

DIXON, W.J. & MASSEY, F.J., Jr (1957) Introduction to statistical analysis, 2^e éd., New York, McGraw-Hill, 488 pp.

DRAPER, N.R. & SMITH, H. (1966) Applied regression analysis, New York, Wiley, 407 pp.

DUNCAN, A.J. (1959) Quality control and industrial statistics, éd. révisée., Homewood, Illinois, Irwin, Inc., 946 pp.

DYER, A.R. (1975a) An analysis of the relationship of systolic blood pressure, serum cholesterol, and smoking to 14-year mortality in the Chicago Peoples Gas Company study - I. Total mortality in exponential-Weibull model. J. chron. Dis., 28: 565-570.

DYER, A.R. (1975b) An analysis of the relationship of systolic blood pressure, serum cholesterol, and smoking to 14-year mortality in the Chicago Peoples Gas Company study - II. Coronary and cardiovascular-renal mortality in two competing risk models. J. chron. Dis., 28: 571-578.

ENTERLINE, P.E. (1976) Pitfalls in epidemiological research. J. occup. Med., 18: 150-156.

EPIDEMIOLOGY WORK GROUP of the INTERAGENCY REGULATORY LIAISON GROUP (1981) Guidelines for documentation of epidemiologic studies (with comments by the Joint Committee on Governmental Affairs of the Epidemiology Section of the American Public Health Association, and the Society for Epidemiologic Research). Am. J. Epidemiol., 114: 609-618.

FAREWELL, V.T. (1977) The combined effect of breast cancer risk factors. Cancer, 40: 931-936.

FIENBERG, S.E. (1975) Comment on the paper by McKinlay. J. Am. Stat. Assoc., 70: 521-523.

FINNEY, D.J. (1975) Numbers and data. Biometrics, 31: 375-386.

FLEISS, J.L. (1981) Statistical methods for rates and proportions, 2è éd., New York, Wiley.

FLEISS, J.L. & STROUT, P.E. (1977) The effects of measurement errors on some multivariate procedures. Am. J. Pub. Health, 67: 1188-1191.

FLETCHER, C., PETO, R., TINKER, C., & SPEIZER, F.E. (1976) The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford, Oxford University Press, 272 pp.

GAIL, M.H., LUBIN, J.H., & RUBINSTEIN, L.V. (1981) Likelihood calculations for matched case-control studies and survival studies with tied death times. Biometrika, 68: 703-707.

GARDNER, J.J. & HEADY, J.A. (1973) Some effects of within-person variability in epidemiological studies. J. chron. Dis., 26: 781-795.

- HANKEY, B.F. & MYERS, M.H. (1971) Evaluating differences in survival between two groups of patients. J. chron. Dis., 24: 523-531.
- HARTWELL, T.D., CLAYTON, C.A., DECKER, C.E., & HUNT, P.N. (1974) Comparability of nine methods for monitoring NO₂ in ambient air, Washington DC, US Environmental Protection Agency, pp. 1-107 (Publication No. EPA-650/4-74-012).
- HILL, A.B. (1965) The environment and diseases: associations and causation. Proc. R. Soc. Med., Sect. occup. Med., 58: 295-300.
- HOCKING, R.R. (1976) The analysis and selection of variables in linear regression. Biometrics, 32: 1-49.
- HURLEY, J.F., BURNS, J., COPLAND, L., DODGSON, J., & JACOBSEN, M. (1982) Coalworkers' simple pneumoconiosis and exposure to dust at 10 British coalmines. Br. J. ind. Med., 39: 120-127.
- JACOBSEN, M. (1972) Evidence of dose-response relation in pneumoconiosis (2). Trans. Soc. Occup. Med., 22: 88-94.
- JACOBSEN, M. (1975a) Quantifying radiological changes in simple pneumoconiosis. J. R. Stat. Soc. C, 24: 229-249.
- JACOBSEN, M. (1975b) Discussion of Dr Cole's Paper. J. R. Stat. Soc., A, 138: 331-322.
- JOHNSTON, J. (1963) Econometric methods, New York, McGraw-Hill, 300 pp.
- KASAP, H.S. & CORKHILL, R.T. (1973) A review of multivariate statistical techniques and the treatment of missing values in epidemiological research. In: Uses of epidemiology in planning health services. Proceedings of the sixth International Scientific Meeting, International Epidemiological Association, Primoste, Yugoslavia, 29 August-3 September, 1971, Belgrade, Savremena Administracija, pp. 225-234.
- KING, L.J. (1969) Statistical analysis in geography, Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 288 pp.
- KULLBACK, S. & CORNFIELD, J. (1976) An information theoretic contingency table analysis of the Dorn study of smoking and mortality. Comput. biomed. Res., 9: 409-437.

KUPPER, L.L., MCMICHAEL, A.J., SYMONS, M.J., & MOST, B.M. (1978) On the utility of proportional mortality analysis. J. chron. Dis., 31: 15-22.

KUPPER, L.L., KARON, J.M., KLEINBAUM, D.G., MORGENSTERN, H., & LEWIS, D.K. (1981) Matching in epidemiologic studies: validity and efficiency considerations. Biometrics, 37: 271-291.

LAPP, N.L., HANKINSON, J.L., BURGESS, D.B., & O'BRIAN, R. (1972) Changes in ventilatory function in coal miners after a work shift. Arch. environ. Health, 24: 204-208.

LAVE, L.B. & SESKIN, E.P. (1977) Air pollution and human health, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 368 pp.

LEBOWITZ, M.D., KNUDSON, R.J., ROBERTSON, G., & BURROWS, B. (1982) Significance of intra-individual changes in maximum expiratory flow volume and peak expiratory flow measurements. Chest, 81: 566-570.

LEUNG, H.M. & KUPPER, L.L. (1981) Comparisons of confidence intervals for attributable risk. Biometrics, 37: 292-302.

LIDDELL, F.D.K. (1972) Validation of classifications of pneumoconiosis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 200: 527-551.

LOVE, R.G. & MILLER, B.G. (1982) Longitudinal study of lung function in coalminers. Thorax, 37: 193-197.

MACK, T.M., PIKE, M.C., & CASAGRANDE, J.T. (1977) Epidemiologic methods for human risk assessment. In: Hiatt, H.H., Watson, J.D., & Winsten, J.A., réd. Origins of human cancer. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, Vol. 4, pp. 1749-1763.

MCKERROW, C.B. & ROSSITER, C.E. (1968) An annual cycle in the ventilatory capacity of men with pneumoconiosis and of normal subjects. Thorax, 23: 340-349.

MCKINLAY, S.M. (1975) The design and analysis of the observational study - a review. J. Am. Stat. Assoc., 70: 503-520.

MCLINTOCK, J.S., RAE, S., & JACOBSEN, M. (1971) The attack rate of progressive massive fibrosis. In: Walton, W.H., réd. Inhaled particles III, Surrey, Unwin, Vol. 2, pp. 933-952.

MACMAHON, B. & PUGH, T.F. (1970) Epidemiology, principles and methods, Boston, Little, Brown. 376 pp.

MANTEL, N. (1963) Chi-square tests with one degree of freedom: extensions of the Mantel-Haenszel procedure. J. Am. Stat. Assoc., 58: 690-700.

MANTEL, N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother. Rep., 50: 163-170.

MANTEL, N. (1973) Synthetic retrospective studies and related topics. Biometrics, 29: 479-486.

MANTEL, N. & BYAR, D.P. (1974) Evaluation of response-time data involving transient states: an illustration using heart transplant data. J. Am. Stat. Assoc., 69: 81-86.

MANTEL, N. & HAENSZEL, W. (1959) Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Natl Cancer Inst., 22: 719-748.

MAXWELL, A.E. (1961) Analysing qualitative data, Londres, Methuen, 163 pp.

MAXWELL, A.E. (1970) Multivariate analysis. In: Holland, W.W., réd. Data handling in epidemiology, Londres, Oxford University Press, pp.149-168.

MERKOV, A.M. (1979) [Santé publique et méthodes d'étude.] Moscou, Statistika, 334 pp (en russe).

MIETTINEN, O.S. (1970) Estimation of relative risk from individually matched series. Biometrics, 26: 75-86.

MIETTINEN, O.S. (1972) Standardization of risk ratios. Am. J. Epidemiol., 96: 383-388.

MIETTINEN, O.S. (1974) Confounding and effect modification. Am. J. Epidemiol., 100: 350-353.

MIETTINEN, O.S. (1976) Stratification by a multivariate confounder score. Am. J. Epidemiol., 104: 609-620.

MURPHY, E.A. & ABBEY, H. (1967) The normal range - a common misuse. J. chron. Dis., 20: 79-88.

NELDER, J.A. (1975) General linear interactive modelling, Oxford, Royal Statistical Society, 58 pp.

OLDHAM, P.D. (1962) A note on the analysis of repeated measurements of the same subjects. J. chron. Dis., 15: 969-977.

OLDHAM, P.D. (1970) The uselessness of normal values. In: Arcangeli, P., réd., Introduction to the definition of normal values for respiratory function in man, Turin, Panminerva Medica, pp. 49-56.

OLDHAM, P.D. & ROSSITER, C.E. (1965) Mortality in coal-workers' pneumoconiosis related to lung function: a prospective study. Br. J. ind. Med., 22: 93-100.

PASTERNAK, B.S. & SHORE, R.E. (1977) Statistical methods for assessing risk following exposure to environmental carcinogens. In: Whittemore, A. réd., Environmental health: quantitative methods - Proceedings of a Conference on Environmental Health, Alta, Utah, 5-9, July, 1976, Philadelphie, Society of Industrial and Applied Mathematics, pp.49-71.

PASTERNAK, B.S., SHORE, R.E. & ALBERT, R.E. (1977) Occupational exposure to chloromethyl ethers. J. occup. Med., 19: 741-746.

PETO, R. (1978a) Control of industrially induced cancers. Environ. Health Perspect., 22: 153-154.

PETO, R. (1978b) Carcinogenic effects of chronic exposure to very low levels of toxic substances. Environ. Health Perspect., 22: 155-159.

PRENTICE, R.L. & BRESLOW, N.E. (1978) Retrospective studies and failure time models. Biometrika, 65: 153-158.

PRENTICE, R.L. & PYKE, R. (1979) Logistic disease incidence models and case-control studies. Biometrika, 66: 403-411.

REGISTRAR GENERAL (1978) Occupational mortality. The Registrar General's decennial supplement for England and Wales, 1970-1972. Londres, HMSO (Series DS No. 1).

ROBINSON, C.V. & UPTON, A.C. (1978) Competing-risk analysis of leukemia and non-leukemia mortality in X-irradiated, male RF mice. J. Natl Cancer Inst., 60: 995-1007.

ROGAN, J.M., ATTFIELD, M.D., JACOBSEN, M., RAE, S., WALKER, D.D., & WALTON, W.H. (1973) Role of dust in the working environment in development of chronic bronchitis in British coal miners. Br. J. ind. Med., 30: 217-226.

SAMUELS, M.L. (1981) Matching and design efficiency in epidemiological studies. Biometrika, 68: 577-588.

SCOTT, A.J. (1964) Optimizing statistical analysis: Data screening and preconditioning. Evanston, Northwestern University (USGRR Document Number AD-433-551).

SANDALA, M.G. & ZVINJACKOVSKIJ, Ja.I. (1981) [Identification du rôle des différents facteurs intervenant dans l'exposition complexe des populations humaines aux facteurs écologiques.] Gig. i Sanit., 9: 4-6 (en russe).

SHIGEMATSU, I., réd. (1978) [Epidemiologie - méthodologie à l'intention des cliniciens.] Tokyo, Kodansha, pp. 198-204 (en japonais).

SIEGEL, D.G. & GREENHOUSE, S.W. (1973) Validity in estimating relative risk in case control studies. J. chron. Dis., 26: 219-225.

SMITH, P.G., PIKE, M.C., HILL, A.P., BRESLOW, N.E., & DAY, N.E. (1981) Multivariate conditional logistic analysis of stratum matched case-control studies. Appl. Stat., 30: 190-197.

SMITH, P.G. & DAY, N.E. (1981) Matching and confounding in the design and analysis of epidemiological case-control studies. In: Bithell, J.F., Coppi, R., réd. Perspectives in medical statistics: Proceedings of the European Symposium on Medical Statistics, Rome 1980, Londres, Academic Press, pp. 39-65.

STEBBINGS, J.H., Jr (1971a) Chronic respiratory disease among non-smokers in Hagerstown, Maryland. II. Problems in the estimation of pulmonary function values in epidemiological surveys. Environ. Res., 4: 163-192.

STEBBINGS, J.H., Jr (1971b) Chronic respiratory disease among non-smokers in Hagerstown, Maryland. III. Social class and chronic respiratory disease. Environ. Res., 4: 213-232.

STEBBINGS, J.H., Jr (1972) A survey of respiratory disease among New York City postal and transit workers. III. Anthropometric, smoking, occupational, and ethnic variables affecting the FEV₁ among white males. Environ. Res., 5: 451-466.

STEBBINGS, J.H., Jr (1973) A survey of respiratory disease among New York City postal and transit workers. IV. Racial differences in the FEV₁. Environ. Res., 6: 147-158.

STEBBINGS, J.H., Jr (1974) Fractional carbon monoxide uptake in an employed population. Thorax, 29: 505-510.

SUITS, D.B. (1957) Use of dummy variables in regression equations. J. Am. Stat. Assoc., 52: 548-551.

TARONE, R.E. (1975) Tests for trend in life table analysis. Biometrika, 62: 679-682.

THOMAS, D.G. (1975) Exact and asymptotic methods for the combination of 2 x 2 tables. Comput. biomed. Res., 8: 423-446.

TIETJEN, G.L. & MOORE, R.H. (1972) Some Grubbs-type statistics for the detection of several outliers. Technometrics, 14: 583-597.

TRUETT, J., CORNFIELD, J., & KARREL, W. (1967) A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. J. chron. Dis., 20: 511-524.

US PUBLIC HEALTH SERVICE (1964) Smoking and health. New York, Van Nostrand, 387 pp (Report of the Advisory Committee to the Surgeon-General of the Public Health Service. PHS Pub. No. 1103).

WALTER, S.D. (1976) The estimation of attributable risk in health research. Biometrics, 32: 829-849.

WESOLOWSKY, G.D. (1976) Multiple regression and analysis of variance, New York, Wiley, 291 pp.

WHITTEMORE, A.A. (1977) The age distribution of human cancer for carcinogenic exposures of varying intensity. Am. J. Epidemiol., 106: 418-431.

WILLIAMS, E.J. (1959) Regression Analysis, New York, John Wiley & Sons, 214 pp.

ZVINJACKOVSKIJ, Ja.I. (1979) [Effets du complexe des facteurs écologiques sur la morbidité humaine] Gig. i Sanit., No.4, 7-11 (en russe).

7. UTILISATION DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

7.1 Introduction

La recherche épidémiologique fournit toute une série de données dont l'objectif essentiel est de confirmer ou d'infirmier le lien présumé entre tel ou tel agent écologique et la santé des personnes exposées.

On peut résumer comme suit les objectifs des études épidémiologiques consacrées aux effets des agents environnementaux sur la santé :

- a) fournir aux décideurs et aux agents de santé les renseignements nécessaires pour fixer des critères sanitaires et mettre en place des programmes de lutte contre la pollution et les autres risques associés à l'environnement;
- b) faciliter l'évaluation de l'efficacité des mesures de lutte en vue de protéger la santé de l'homme contre les risques d'ordre écologique et d'améliorer la qualité de vie;
- c) améliorer les connaissances scientifiques sur les effets que l'état de l'environnement peut avoir sur la santé.

Ainsi, on attend de l'épidémiologie qu'elle fournisse au chercheur, à l'ouvrier, à l'employeur, au citoyen ou aux pouvoirs publics l'essentiel de ce qu'ils ont besoin de savoir sur les rapports entre les divers aspects de l'environnement et la santé humaine.

Dans le présent chapitre, on se propose de fournir des directives en vue de l'application pratique des données épidémiologiques à l'identification, au traitement et à la solution de certains des principaux problèmes de santé en rapport avec la pollution physico-chimique de l'environnement. L'utilisation de ces données peut être différente selon la situation, en particulier selon les caractéristiques sociales, économiques et culturelles propres à la communauté en cause, mais on peut énoncer quelques principes généraux.

7.2 Communication avec le public

Comme on l'a dit au chapitre 6, les résultats d'une étude doivent faire l'objet d'un rapport rédigé dans un langage scientifique précis et rigoureux mais, bien souvent, ils doivent également être présentés sous une forme simplifiée à l'attention des décideurs, du grand public et, dans certains cas, des médias. Dans ce second type de présentation, il

n'est pas question d'entrer dans tous les détails techniques, ce qui implique souvent un risque d'interprétation abusive. Il importe donc que tous les documents destinés au public soient soumis au préalable aux chercheurs et aux épidémiologistes qui ont participé à l'étude de base. Ces derniers devront s'assurer que les simplifications destinées à rendre la communication compréhensible à ceux qu'elle vise sont tolérables. Dans ce type de document, il faut parfois indiquer clairement les limites de la méthode épidémiologique et la nécessité de confirmations venant d'autres études avant qu'on puisse énoncer des conclusions définitives.

7.3 Principales caractéristiques et limites des données épidémiologiques

L'un des aspects les plus importants de la recherche épidémiologique est qu'elle débouche souvent sur des observations intéressantes bien que le mécanisme précis en cause n'ait pas été élucidé. Par exemple, il est indéniable qu'il y a un rapport épidémiologique entre le cancer pulmonaire et le tabagisme à la cigarette, encore qu'on ne sache pas quels sont les facteurs cancérigènes en cause. La maladie de Minamata (section 7.4.2) constitue également un bon exemple puisqu'on a pu établir que cette maladie provenait de la consommation de poissons et de coquillages contaminés et prendre des mesures préventives alors que le facteur causal, le méthylmercure, n'a été reconnu que plus tard.

Cependant, il en résulte, à l'inverse, qu'une association épidémiologique n'est pas toujours la preuve absolue de l'existence d'une relation cause/effet. Il est toujours difficile d'obtenir les données quantitatives d'exposition qui sont indispensables pour établir une relation exposition/effet. Il faut bien faire comprendre tous ces problèmes aux administrateurs et aux décideurs responsables du secteur de la santé publique.

Pour diverses raisons, les études épidémiologiques portant sur des populations de travailleurs concernent aussi la population générale. Souvent, l'exposition est beaucoup plus élevée sur les lieux de travail qu'à l'extérieur de sorte que le risque pour la santé devrait être plus élevé. C'est pourquoi le premier groupe auprès duquel on recherche un impact environnemental est souvent constitué d'ouvriers. Cependant, il ne faut pas oublier qu'une population de travailleurs n'est pas parfaitement représentative de la population générale puisqu'elle exclut les enfants, les personnes âgées, les sujets fragiles ou qui risquent d'être hypersensibles à certains agents, ainsi qu'une certaine proportion de femmes. En outre, l'exposition à un contaminant sur les lieux de travail est dans la plupart des cas limitée à 8 h par

jour. Dans ces conditions, il faut s'entourer des plus grandes précautions lorsqu'on veut extrapoler les résultats obtenus en milieu professionnel à l'usage plus général.

On notera par ailleurs que les indices de morbidité ou de mortalité qu'on possède ou mesure systématiquement ne sont pas, en règle générale, aussi intéressants pour la fixation des normes que des études ad hoc portant directement sur les effets considérés. Une autre source de complication tient au fait qu'il est rare que des travailleurs soient exposés à un seul agent; outre que les effets de divers polluants ou contaminants risquent d'être semblables, il apparaît de plus en plus qu'il existe des interactions entre différents agents. Les techniques épidémiologiques, si élaborées soient-elles, ne peuvent pas toujours apporter la réponse à ces problèmes.

Les épidémiologistes ont beaucoup appris en suivant les sujets susceptibles d'avoir été exposés lors de la libération accidentelle de produits chimiques toxiques (on parle parfois à ce sujet d'"expérience naturelle" - voir section 2.10). Cependant, si les accidents de grande ampleur jettent souvent l'alarme et retiennent l'attention, il est arrivé que des données précieuses ne soient par réunies par suite d'une mauvaise organisation de leur collecte aux premiers stades de la situation d'urgence.

Ce type de problème est bien illustré par la catastrophe industrielle de Seveso (Italie) où il a été extrêmement difficile de procéder à une enquête épidémiologique au sein de la population exposée à la tétrachloro-2,3,7,8 p-dioxine (TCDD). De nombreux débats s'inspirant de considérations sociales, politiques et idéologiques ont eu lieu, spécialement au cours des premiers mois suivant l'accident. En outre, d'innombrables "suggestions scientifiques", souvent contradictoires, visant à protéger la population et à assurer la récupération des terres, ont été communiquées aux autorités sanitaires régionales et aux habitants de la région polluée, par divers chercheurs et établissements de recherche, tant italiens qu'étrangers. La décision du Conseil régional tendant à améliorer les services locaux s'est heurtée à de nombreuses difficultés quand il s'est agi de trouver le personnel technique et administratif nécessaire pour assurer une gestion efficace dans cette situation critique. Tous ces éléments, ainsi que le flottement dû à l'insuffisance numérique des services de santé publique ont découragé la population qui s'est refusée à participer à un grand atelier international en qualité de "cobaye". Les habitants concernés se sont estimés en droit, lors des enquêtes qui ont suivi l'accident, de refuser aux cliniciens et aux épidémiologistes de se soumettre à quelque épreuve que ce soit et d'interdire aux politiciens et aux groupes sociaux de se servir d'eux dans leur propre

intérêt (Homburger et al., 1979; Bisanti et al., 1980; Del Corno et al., 1980; Favaretti et al., 1980).

7.4 Fixation de normes

L'un des domaines les plus importants dans lequel on a besoin de données épidémiologiques est celui de la fixation des normes. Cependant, il importe tout de même de souligner que ces données ne sont qu'un élément d'appréciation. Même lorsqu'il faut envisager, dans un pays donné, la fixation d'une certaine norme, il est probable que les données scientifiques de toutes origines - recherches toxicologiques, études cliniques, surveillance épidémiologique et surveillance de l'environnement - sont encore insuffisantes pour l'établissement d'une relation exposition/effet. Et à supposer, dans une situation idéale, que l'on puisse établir une telle relation, il reste beaucoup à faire avant qu'on ne puisse formuler la norme. Il faut en effet que celle-ci tienne compte non seulement des données scientifiques qui ont servi à établir la relation exposition/effet, mais également des ressources nationales qui permettront d'en assurer le respect.

Aucune activité humaine n'est totalement dépourvue de risque et, dans bien des cas, il va de soi que l'existence d'un seuil est indémontrable. Dans ces conditions, une norme, quelle qu'elle soit, comporte un certain risque, soit pour les individus fragiles, soit pour une fraction vulnérable de la population. Il est donc essentiel de ne pas limiter la fixation des normes à une opération scientifique mais de bien voir qu'elle exige la coopération des personnes exposées au risque, des organismes publics et des hauts-fonctionnaires compétents.

Les jugements de valeur qu'appellent les données disponibles incombent aux décideurs responsables des grandes orientations et non pas aux épidémiologistes ni aux médecins es qualités. Le rôle de l'épidémiologiste est de mettre à la disposition des responsables des données et des relations exposition/effet aussi bonnes que possible et de souligner, dans leur interprétation, des limites de confiance dont elles doivent être assorties.

Quand on tente de formuler des normes au niveau international, les difficultés sont accrues du fait des différences culturelles, politiques, géographiques et autres. D'où le risque permanent que l'accord - ou le semblant d'accord - ne soit pas réellement appliqué en pratique.

7.4.1 Facteurs intervenant dans la fixation de normes

L'une des difficultés essentielles que soulève l'évaluation des dangers imputables aux produits chimiques et

autres entités nocives associées à l'environnement, tient à la validité des extrapolations tirées de l'expérimentation animale. L'expérience montre que, même chez une espèce donnée, il est souvent difficile d'extrapoler des observations d'un animal à l'autre par suite de différences portant, par exemple, sur la nutrition, le métabolisme ou les habitudes. C'est dire à quel point l'extrapolation de l'animal à l'homme est en général sujette à caution. Il faut également remettre en question la validité d'une éventuelle "marge de sécurité" introduite pour tenir compte du caractère incomplet des données disponibles. Par ailleurs, la mise au point d'épreuves de mutagénicité en laboratoire, avec tous les problèmes techniques que cela suppose, soulève de nouvelles questions sur la possibilité d'extrapoler à l'homme les observations faites en systèmes cellulaires puis sur diverses espèces animales. Mais, finalement, seules des études sur l'homme permettent de confirmer ou d'infirmer les limites adoptées dans le cadre de la lutte anti-pollution.

L'importance des facteurs socio-économiques dans les décisions concernant les normes acceptables est bien illustrée par le problème de l'exposition à l'arsenic présent dans l'eau de boisson au Mexique, dans une région mal approvisionnée. Dans ce cas, si l'on était bien certain de l'absence de toute menace appréciable pour la population par l'intermédiaire de la chaîne alimentaire, il serait possible d'utiliser en agriculture, voire pour le bétail, une eau impropre à la consommation humaine par sa teneur en arsenic. Les répercussions économiques de cette mesure seraient importantes car il deviendrait alors utile d'aller capter à distance une eau moins riche en arsenic. Il serait abusif d'estimer que la fixation d'une norme à un plus faible niveau est systématiquement meilleure pour l'homme (Castellano Alvarado et al., 1964; Sanchez de la Fuente, 1976).

La fluoruration de l'eau de boisson constitue un autre exemple qui a été longtemps controversé. Cette mesure de santé publique a été introduite au Canada en 1945 et, aujourd'hui, environ 45% des personnes ayant l'eau courante boivent de l'eau fluorée (Canada, Santé nationale et bien-être social, 1978). Comme certains prétendaient que la fluoruration augmente la fréquence des cancers, on a effectué une étude épidémiologique en s'appuyant sur les statistiques de mortalité par cancer concernant quelque 79 groupes de municipalités réparties sur toute l'étendue du Canada (Canada, Santé nationale et bien-être social, 1977). La comparaison des taux de mortalité pour l'ensemble des types de cancers, pour la période 1954-73, dans 58% environ de la population canadienne n'a pas révélé de différence appréciable entre les municipalités utilisant de l'eau fluorée ou non. On n'a pas constaté non plus de différence significative apparente entre

les taux de mortalité pour l'ensemble des types de cancers en comparant le même groupe de municipalités avant et après l'adoption de la fluoration. C'est là un exemple où une décision de politique environnementale (la fluoration de l'eau distribuée par le réseau public) dont l'intérêt avait été démontré par une étude épidémiologique, a trouvé de nouveaux arguments dans l'étude de l'incidence de la maladie au niveau de la population.

Il est à l'évidence extrêmement difficile de démontrer l'absence d'effet. Cependant, il est capital d'exposer les "preuves" par défaut dont on dispose en précisant le degré de confiance correspondant, car une accumulation de résultats à la limite de la positivité risque de donner de fausses impressions et d'induire les responsables en erreur.

7.4.2 Normes provisoires

En un sens, toute norme est provisoire puisqu'il faut la revoir périodiquement, mais, plus précisément, il y a des cas où des mesures sont nécessaires en vue de limiter l'exposition avant que les études ne soient terminées. Il est fréquent que les études épidémiologiques ne permettent pas d'obtenir les preuves catégoriques dont auraient besoin les décideurs. Dans le même ordre d'idée, vu que les effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une longue période de latence, on peut être amené à maintenir durablement des normes provisoires pour des substances nouvelles ou d'introduction nouvelle, dans l'attente de données épidémiologiques appropriées.

Quand on s'appuie sur des études épidémiologiques pour formuler des hypothèses de travail au sujet d'une maladie de cause inconnue, on peut valablement s'inspirer, pour choisir parmi les diverses démarches possibles, des leçons de la maladie de Minamata, dans ses premières phases. L'affaire remonte au début du mois de mai 1956. Un patient porteur d'une maladie cérébrale non diagnostiquée est vu dans le service de pédiatrie d'un hôpital de Minamata (Japon). Un des médecins se rappelle avoir récemment vu quatre cas semblables. A son avis, il s'agit des signes avant-coureurs d'une poussée épidémique d'une encéphalopathie inhabituelle, inconnue, et il en notifie le centre sanitaire de Minamata. Une étude épidémiologique est lancée par ce dernier, avec la coopération de la société locale de médecine et des services de santé de la ville. Les résultats de l'étude sont portés à la connaissance du Service de santé de la Préfecture de Kumamoto, puis communiqués au Ministère de la santé et de la protection sociale. La faculté de médecine de l'Université de Kumamoto constitue un groupe d'étude sur la maladie de Minamata en août 1956 (Study Group on Minamata Disease, 1968). En novembre 1956, les premières conclusions des études

épidémiologiques attribuent l'origine de cette maladie à une exposition prolongée à un facteur causal commun, sans doute du poisson et des fruits de mer pollués provenant de la baie de Minamata. Une autre observation importante et intéressante consiste dans le taux de mortalité anormalement élevé de la population féline, qui présente les mêmes troubles cérébraux que les cas humains.

Bien que les conclusions des études épidémiologiques soient encore préliminaires et que la cause exacte n'ait pas encore été identifiée à ce moment, le Préfet, considérant la gravité des troubles sanitaires provoqués dans la communauté, publie un arrêté interdisant la vente du poisson et des fruits de mer pêchés dans la baie de Minamata. C'est là un exemple typique de décision de responsables de la santé publique qui se fonde sur les résultats d'études épidémiologiques face à une situation sanitaire critique.

Une seconde poussée épidémique de maladie de Minamata est signalée dans la Préfecture de Niigata (Japon), le long du fleuve Agano, en mai 1965 (Special Research Team, 1967). Devant les vives préoccupations qu'a fait naître la pollution par le mercure, le Ministère de la santé et de la protection sociale lance une enquête nationale sur la concentration du mercure et du méthylmercure, d'une part dans le poisson, d'autre part dans les cheveux de la population générale et des ouvriers employés dans les usines utilisant du mercure. Avant même que les études épidémiologiques ou autres aient permis de réunir des arguments scientifiques suffisants pour établir les limites tolérables du mercure et des alkylmercures, le Ministère de la santé et de la protection sociale a fait l'objet de vives pressions l'incitant à prendre les mesures nécessaires pour fixer des directives provisoires applicables à la surveillance ou à la réglementation de ces composés. Ces directives sont mises au point sur la base des résultats des études de Minamata et d'Agano et de l'enquête nationale (Japon, Ministère de la Santé et de la protection sociale, 1968). Finalement, c'est seulement en 1972 que le Comité conjoint FAO/OMS d'experts publie les doses hebdomadaires admissibles provisoires pour le mercure total et pour le méthylmercure (OMS, 1972).

Ces exemples illustrent la nécessité d'une action préventive avant que tous les faits scientifiques, notamment les preuves épidémiologiques, soient connus ainsi que la nécessité d'études ultérieures plus détaillées.

7.5 Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte adoptées

Une fois déterminé le risque écologique auquel est exposé un groupe de population, et une fois prises les mesures

correctives, il est bon d'effectuer des études épidémiologiques afin de voir si ces mesures sont efficaces et si les effets sur la santé ou le risque d'exposition ont été atténués comme on l'espérait. On trouvera dans ce qui suit un exemple^a illustrant ce type d'application des études épidémiologiques.

Dans une région du Mexique, des sels de chrome étaient déversés dans l'environnement par suite du rejet, sans précautions suffisantes, de centaines de tonnes de déchets solides, le lessivage des sels les entraînant ensuite dans une réserve d'eau souterraine. Pour l'essentiel, les mesures correctives ont consisté à interdire l'élimination de ce type de déchets en en assurant le recyclage en continu dans le cadre du procédé industriel utilisé. En outre, les mesures préventives nécessaires ont été prises dans les dépôts de déchets solides. L'eau de boisson qui n'était pas trop contaminée, était apportée d'ailleurs. Une seconde étude épidémiologique a été organisée quelques années plus tard en vue d'évaluer l'efficacité des mesures prises. L'étude a comporté l'examen médical d'un échantillon représentatif de la population en cause, ainsi que le dosage de la concentration urinaire des composés du chrome. Parallèlement, on a mesuré la concentration du chrome dans le sol, dans des échantillons d'eau prélevés dans des puits profonds et dans les effluents gazeux rejetés par l'usine. Toutes les données ainsi recueillies ont montré que les mesures correctives appliquées avaient été efficaces.

7.6 Politique d'ouverture

Quelques-unes des principales applications des données épidémiologiques ont été décrites et illustrées dans ce qui précède. On s'est également efforcé de montrer les limites de la méthode épidémiologique. Les difficultés sont particulièrement évidentes dans l'étude d'une maladie multifactorielle ou dans la fixation de normes appropriées pour des facteurs écologiques auxquels certains individus sont particulièrement sensibles. Lorsqu'on fixe une norme, il faut choisir une marge de sécurité appropriée, et c'est loin d'être une décision strictement scientifique. Dans bien des cas, le caractère très approximatif de l'évaluation de l'exposition constitue également un grave problème et il importe de ne pas donner une fausse impression de précision. On se gardera donc, quand on ignore les seuils précis ou qu'on ne dispose

^a D'après la communication du Dr B.R. Ordoñez, Université métropolitaine autonome, Mexico, Mexique.

d'aucune mesure fiable, d'affirmer que des effets nocifs sont strictement impossibles. Quand il n'existe pas de seuil pour un effet cancérigène, la seule façon d'être certain qu'aucun autre cas de cancer ne se produira, quelles que soient les circonstances, serait d'interdire l'utilisation du produit incriminé. Mais, en général, l'interdiction d'une substance ou son remplacement par une autre qui peut elle-même être nocive, comporte d'autres implications et soulève de nombreux problèmes indirects.

Depuis quelques années, les considérations philosophiques découlant de ces questions ont donné naissance à une abondante littérature sur le problème des risques relatifs des divers aspects de l'activité humaine (Knox, 1975; Reissland & Harries, 1979). En outre, on utilise l'expression "risque acceptable" sans apparemment se poser la question de savoir qui doit en juger et pour le compte de qui. S'il est peu probable qu'on puisse jamais réussir à véritablement équilibrer les risques relatifs ou à vraiment comprendre ce qu'est un risque "acceptable", certains principes doivent être parfaitement clairs dans l'esprit de l'épidémiologiste, du normateur, de l'économiste et de l'administrateur.

Il incombe au chef de l'équipe chargée d'une étude de porter les résultats de l'étude, accompagnés des commentaires nécessaires à leur bonne interprétation, à la connaissance des participants, du public, des décideurs et de la communauté scientifique. Il est arrivé qu'on tire des conclusions hâtives d'études imparfaites ou d'une interprétation abusive de résultats existants, risquant ainsi de semer la confusion dans l'esprit du public et des responsables. Le chercheur doit clairement indiquer en quoi de telles conclusions sont erronées dans les entretiens qu'il a avec le public et les décideurs. Il est indéniable que, dans certaines situations, des conflits d'intérêts font qu'il est difficile de communiquer les résultats à la fois au grand public et à l'administration. Il faut donc, dans toute la mesure du possible, que tous les intéressés contribuent au dialogue qui est la clef de la prévention.

Il existe des opinions divergentes quant au rôle que doit jouer l'épidémiologiste par rapport aux autres sphères d'activité, notamment la politique et l'économie. Il semble que deux positions soient possibles sans être, en réalité, incompatibles. Tout d'abord, l'épidémiologiste est responsable de l'analyse et de l'étude des données scientifiques disponibles et c'est à lui qu'il incombe de tirer le plus grand nombre possible de conclusions précises. Les réserves éventuelles concernant la validité des déductions doivent être énoncées dans les conclusions. Si les prémisses scientifiques sont fausses, tout le reste l'est aussi.

Une fois que des conclusions ont été tirées quant au rapport entre la grandeur d'un effet biologique et l'intensité correspondante de l'exposition, un dialogue plus large doit s'ouvrir. Dans ce dialogue, l'épidémiologiste est chargé d'expliquer l'effet, tout en reconnaissant que les données mises en avant constituent seulement l'un des aspects du problème. Quand les discussions débordent le domaine de l'épidémiologie et font, par exemple, intervenir des facteurs sociaux ou économiques, l'épidémiologiste ne peut parler qu'en tant que citoyen et son opinion n'a pas plus de poids que celle de tout autre citoyen. C'est indiscutablement parce qu'on a refusé de reconnaître cette différence que des frictions ont eu lieu par le passé.

Malheureusement, les facteurs politiques, non scientifiques, peuvent dissimuler la vérité des chiffres et, éventuellement, faire naître une alarme injustifiée, sans fondement rationnel. Il semble que la seule façon d'aborder ces problèmes systématiquement et correctement consiste dans une politique d'ouverture affichée de la part de la communauté scientifique et dans le développement d'échanges d'informations scientifiques, dans toute la mesure compatible avec les impératifs pratiques. Reste à souhaiter que l'intégrité scientifique soit une qualité que partagent tout les responsables des mesures, évaluations et interprétations.

BIBLIOGRAPHIE

BISANTI, L., BONETTI, F., CARAMASCHI, F., DEL CORNO, G., FARA, G.M., FAVARETTI, C., GIAMBELLUCA, S.E., MARNI, E., MONTESARCHIO, E., PUCCINELLI, V., REMOTTI, G., VOLPATO, C., & ZAMBRELLI, E. (1980) Experience from the accident of Seveso. Acta. Morpho. Acad. Sci. Hung., 28: 131-157.

CANADA, SANTE NATIONALE ET BIEN-ETRE SOCIAL (1977) Fluoridation and Cancer, Ottawa, Ministère de la santé nationale et du bien-être social, 58 pp (77-EHD-18).

CANADA, SANTE NATIONALE ET BIEN-ETRE SOCIAL (1978) Fluoridation in Canada as of December 31, 1976, Ottawa, Ministère de la santé nationale et du bien-être social, 26 pp (78-EHD-19).

CASTELLANO ALVARADO, L., VINIEGRA, C., ESLAVA GARCIA, R., & ALVAREZ ACEVEDO, J. (1964) [Etude épidémiologique sur l'arsenic dans les colonies Miguel Aleman et Eduardo Guerra à Torréon, Coahuila.] Salud Publ. Mex., 6: 375-385 (en espagnol).

DEL CORNO, G., FAVARETTI, C., CARAMASCHI, F., GIAMBELLUCA, S.E., MONTESARCHIO, E., BONETTI, F., & VOLPATO, C. (1980) [Distribution des cas de chloracné dans la région de Seveso, à la suite de la pollution par le TCDD.] Quad. Aggiorn. Reg. Lombardia, 6: 195-224 (en italien).

FAVARETTI, C., DEL CORNO, G., CARAMASCHI, F., GIAMBELLUCA, S.E., MONTESARCHIO, E., BONETTI, F., & VOLPATO, D. (1980) [Chloracné et atteintes cliniques chez les enfants de 0 à 14 ans exposés au TCDD dans la région de Seveso.] Quad. Aggiorn. Reg. Lombardia, 6: 225-243 (en italien).

HOMBERGER, E., REGGIANI, G., SAMBETH J., & WIPF, H.K. (1979) The Seveso accident: its nature, extent and consequences. Ann. Occup. Hyg., 22 (4): 327-367.

KNOX, E.G. (1975) Negligible risks to health. Commun. Health, 6: 244

MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE (1968) Provisional control measures for mercury poisoning; août 1968, Tokyo, Ministère de la santé et de la protection sociale

OMS (1972) Evaluation de certains additifs alimentaires et des contaminants : mercure, plomb et cadmium. Genève, Organisation mondiale de la Santé (OMS Série de rapports techniques N°505).

REISSLAND, B. & HARRIES, V. (1979) A scale for measuring risks. New Scientist, 83: 809-11.

SANCHEZ DE LA FUENTE, E. (1976) Collective intoxication of cattle in the Comarca Lagunera (Renseignements techniques communiqués par le service de programme de prévention du centre sanitaire de Torréon, Coahuila, Mexique).

SPECIAL RESEARCH TEAM (1967) Report of investigation of Niigata mercury poisoning incidence. Tokyo, Ministère de la santé et de la protection sociale.

STUDY GROUP OF MINAMATA DISEASE (1968) Minamata Disease, Groupe d'étude sur la maladie de Minamata, Kumamoto, Japon, Université de Kumamoto, 338 pp.