Pollution atmosphérique
ISSN : 2268-3798
Éditeur : Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique

237-238 | 2018
Habiter la ville

Coexposition à la pollution atmosphérique et au bruit, et maladies cardio-vasculaires

Co-exposure to air pollution and noise and cardiovascular diseases

Aleksandra Piotrowski, Gaëlle Guillossou et Emmanuelle Beaugrand

https://www.peren-revues.fr/pollutionatmospherique/6593

DOI : 10.4267/pollution-atmospherique.6593

Référence électronique
Aleksandra Piotrowski, Gaëlle Guillossou et Emmanuelle Beaugrand, « Coexposition à la pollution atmosphérique et au bruit, et maladies cardio-vasculaires », *Pollution atmosphérique* [En ligne], 237-238 | 2018, mis en ligne le 10 avril 2019, consulté le 28 février 2026. URL : https://www.peren-revues.fr/pollutionatmospherique/6593

Droits d'auteur
CC-BY

Coexposition à la pollution atmosphérique et au bruit, et maladies cardio-vasculaires

Co-exposure to air pollution and noise and cardiovascular diseases

Aleksandra Piotrowski, Gaëlle Guillossou et Emmanuelle Beaugrand

PLAN

1. Introduction
2. Résultats : effets cardio-vasculaires du bruit et de la pollution atmosphérique
   2.1. Les effets du bruit
   2.2. Les effets de la pollution atmosphérique
3. Des mécanismes et/ou effets communs ?
4. Les études épidémiologiques sur cette coexposition
   4.1. Corrélation spatiale entre bruit et pollution atmosphérique
   4.2. Les effets de l'ajustement sur le bruit ou la pollution
   4.3. Études conjointes de la coexposition
5. Discussion
6. Conclusion

TEXTE

1. Introduction

1 Les études épidémiologiques et toxicologiques ainsi que les évaluations de risques ou d'impacts sanitaires sont, dans la grande majorité des cas, réalisées pour une substance donnée ou pour un facteur de risque environnemental donné, avec les erreurs, les approximations et les incertitudes intrinsèques à ces méthodes. Pourtant, les populations sont exposées à des agents physiques, chimiques ou biologiques multiples, issus de sources multiples. Ces agents entraînent des effets multiples, indépendants, synergiques, voire antagonistes. Ils agissent localement ou au niveau systémique, sur des organes cibles multiples, selon des voies d'exposition multiples, de manière aiguë ou chronique, consécutive ou simultanée.

2 Les effets de ces expositions multiples sont l'objet d'une préoccupation croissante ; pourtant, les études (et par conséquent les données)

s'y intéressant sont encore rares, en particulier en raison de la grande complexité associée à cette multiplicité d'agents, de sources, d'effets et d'expositions.

3 Dans la littérature, cette multiplicité est désignée, selon le contexte, par les termes de multiexposition, coexposition, mélange, cocktail ou encore combinaison, sans qu'il y ait de réel consensus sur la définition de ces différents termes.

4 Le terme « mélange » fait quant à lui référence à un mélange de substances chimiques. C'est le cas, par exemple, de la pollution atmosphérique. Le terme « expositions multiples » est utilisé pour désigner de façon générique l'ensemble de ces cas d'exposition à plusieurs facteurs.

5 Les publications portant sur le bruit emploient fréquemment le terme « multiexposition » pour désigner l'exposition à plusieurs sources (de bruit) différentes, puis le terme « coexposition » pour désigner l'exposition simultanée au bruit et à d'autres facteurs de risque sanitaires tels que des substances chimiques ou encore la température. Cette dernière définition est ainsi utilisée dans le présent article puisque nous parlerons de coexposition au bruit et à la pollution atmosphérique.

6 Il est établi que le trafic routier est la principale source de nuisances et de pollution environnementales[2] en ville, principal responsable de la pollution atmosphérique (émissions de gaz d'échappements, usure des pneus, revêtements routiers et plaquettes de frein) et du bruit (motorisation et frottement du véhicule sur la route) . La population urbaine représente plus de la moitié de la population mondiale, 78 % de la population des pays développés, 86 % de la population française . Au vu de ces chiffres, il n'est pas surprenant que la pollution atmosphérique et le bruit soient les deux principaux facteurs de risques environnementaux et les deux principaux responsables de la charge de morbidité environnementale en Europe .

7 Il est également reconnu que le bruit et la pollution atmosphérique sont des facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire (Ostro, 2004 ; WHO, 2011). Les risques associés à ces deux facteurs considérés individuellement sont relativement faibles (dans ses calculs d'Environmental Burden of Disease, l'Organisation Mondiale de la

Santé (OMS) a retenu des valeurs de risque relatif inférieures à 1,5 ([0,6-1,5] pour une augmentation de 10 µg/m^3 de PM_{10}) (Ostro, 2004 ; WHO, 2011). Mais, à l'échelle des populations qui y sont exposées simultanément, durant leur vie entière, ils posent un problème de santé publique de premier plan, d'autant plus que les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, provoquant 17,3 millions de décès chaque année (WHO, 2011). Une perte d'espérance de vie de 1,8 à 3,1 années pour les personnes vivant dans les villes les plus polluées des États-Unis a été estimée, les effets cardio-vasculaires y représentant une forte majorité des excès de cas de mortalité et de morbidité (Pope, 2000).

8 Les effets sanitaires de l'exposition à la pollution atmosphérique ou au bruit sont étudiés séparément depuis plus d'un demi-siècle (Brook, Rajagopalan *et al.*, 2010 ; Babisch, 2011), mais la réflexion sur leurs effets conjoints, en particulier sur les maladies cardio-vasculaires, ne date que du début des années 2000. Elle est issue du constat suivant : le trafic routier étant source à la fois de pollution et de bruit, ces deux facteurs ayant des effets cardio-vasculaires, il est probable que le bruit puisse agir comme un facteur de confusion dans les études sur les associations entre la pollution atmosphérique et les maladies cardio-vasculaires, et inversement. Pourtant, jusqu'à récemment, la coexposition à l'autre facteur n'était pas prise en compte dans les études portant sur les effets sanitaires de la pollution atmosphérique ou du bruit.

9 Les impacts sanitaires de la coexposition au bruit, à la pollution atmosphérique et aux produits chimiques suscitent l'intérêt croissant de plusieurs organes de la Commission européenne, en particulier dans le cadre du septième programme-cadre pour la recherche et le développement technologique, qui s'étend de 2007 à 2013 (CORDIS, service communautaire d'information sur la recherche et le développement). En janvier 2007, un *workshop* réunissant des experts de douze pays européens et des États-Unis a été organisé en Italie à l'initiative de plusieurs organes de la Commission européenne, en collaboration avec l'OMS, sur le thème des coexpositions environnementales bruit, polluants atmosphériques et produits chimiques (2007). L'objectif était de faire un état des lieux des connaissances scientifiques des effets de la coexposition au bruit et à d'autres agents (en particulier la pollution atmosphérique et la pollution de

l'air intérieur), d'identifier les besoins en termes de recherche et de donner des recommandations de gestion à la Communauté européenne. Lors de ce *workshop*, les effets cardio-vasculaires du bruit et de la pollution atmosphérique, en particulier liés à l'exposition au trafic routier, ont été largement abordés. Les risques de confusion évoqués ci-dessus ont été soulevés, ainsi que la difficulté qui en découle, à savoir celle de dissocier les effets du bruit de ceux de la pollution atmosphérique dans les études où la population est soumise à cette coexposition (ce qui représente une grande partie de la population urbaine). Le nombre restreint d'études sur cette coexposition a également été souligné, ainsi que le fait que les études sur les effets du bruit ou de la pollution ignorent bien souvent les effets de l'autre facteur. Certaines études récentes ont relevé la confusion potentielle sans toutefois tenter d'ajuster leurs résultats . Les aspects méthodologiques liés à la prise en compte de l'exposition aux deux facteurs ont aussi été abordés (Pierik, De Kluizenaar *et al.*, 2007). Le besoin de nouvelles études épidémiologiques conçues dans l'objectif de dissocier les effets du bruit de ceux de la pollution, ainsi que la nécessité d'une meilleure compréhension des mécanismes d'action de ces deux facteurs environnementaux sur le système cardio-vasculaire sont à souligner.

10 **Méthode**

11 Afin de procéder à un état des lieux des connaissances sur les impacts sanitaires liés à la coexposition au bruit et à la pollution atmosphérique, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Trente-sept articles originaux et quatre synthèses ont ainsi été analysés.

2. Résultats : effets cardio-vasculaires du bruit et de la pollution atmosphérique

2.1. Les effets du bruit

12 Les liens entre exposition au bruit et maladies cardio-vasculaires sont étudiés depuis plusieurs dizaines d'années, et suffisamment de

données ont été accumulées pour que la « force de la preuve »[3] permette de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition au bruit et certaines pathologies cardio-vasculaires. Des mécanismes biologiques plausibles ont été identifiés et, malgré les incertitudes, les associations mises à jour par les nombreuses études épidémiologiques sont cohérentes et des méta-analyses ont permis d'établir des courbes exposition-réponse (Babisch, 2011 ; Davies et Kamp, 2012 ; WHO, 2011).

13 L'exposition à long terme au bruit des avions peut également être liée à des effets métaboliques, en particulier l'augmentation du tour de taille (Eriksson, Hilding *et al.*, 2014).

14 Le bruit atteint prioritairement l'aire cérébrale auditive, mais il semblerait qu'il affecte également le système nerveux autonome et le système endocrinien, directement par promiscuité et indirectement par un mécanisme de stress. Cette chaîne de réactions affecte l'homéostasie de l'organisme, favorisant le développement de désordres tels que l'hypertension, l'artériosclérose et les maladies ischémiques, en particulier l'infarctus du myocarde (Babisch, 2011 ; Münzel, Sørensen *et al.*, 2017).

15 Le bruit, dans certaines conditions, peut devenir un facteur de stress émotionnel pour l'organisme. La nuit, en perturbant le sommeil, et par conséquence la synchronisation des différents rythmes biologiques qui jouent un rôle important dans les phénomènes d'adaptation, le bruit peut devenir un facteur de stress chronobiologique[4]. Des études en laboratoire ont montré des changements dans la circulation sanguine, la pression artérielle et la fréquence cardiaque en réaction à des stimuli sonores, ainsi que les augmentations dans la libération d'hormones de stress, l'adrénaline, la noradrénaline et le cortisol (Maschke et Hecht, 2007).

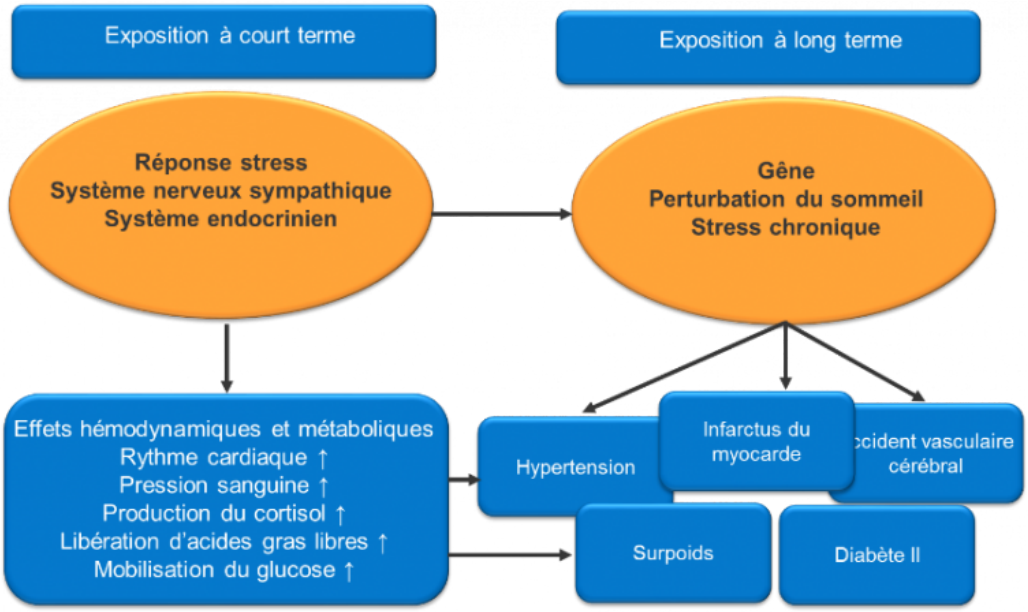

Figure 1. Les effets du bruit sur la santé, dont les maladies cardio-vasculaires.
The noise effects on cardiovascular diseases.

Source : d'après OMS, 2017 ; Pershagen 2017.

2.2. Les effets de la pollution atmosphérique

16 De la même manière, les études épidémiologiques conduites depuis plus d'un demi-siècle sur ce sujet ont montré que l'exposition à la pollution atmosphérique est associée à l'apparition de pathologies cardio-vasculaires. Ce sont essentiellement les particules, notamment fines ($PM_{2.5}$) et ultrafines (UFP), qui sont responsables de ces effets. L'exposition, aussi bien à long terme qu'à court terme, à la pollution atmosphérique est associée à la mortalité cardio-vasculaire. La mortalité associée à une élévation ponctuelle de la concentration de particules est bien une réelle augmentation de mortalité, et non pas uniquement une anticipation de mortalité de quelques jours. Les particules sont également incriminées dans la survenue de maladies ischémiques, l'arythmie, l'athérosclérose, l'hypertension (Brook, Franklin *et al.*, 2004, Pope, 2007).

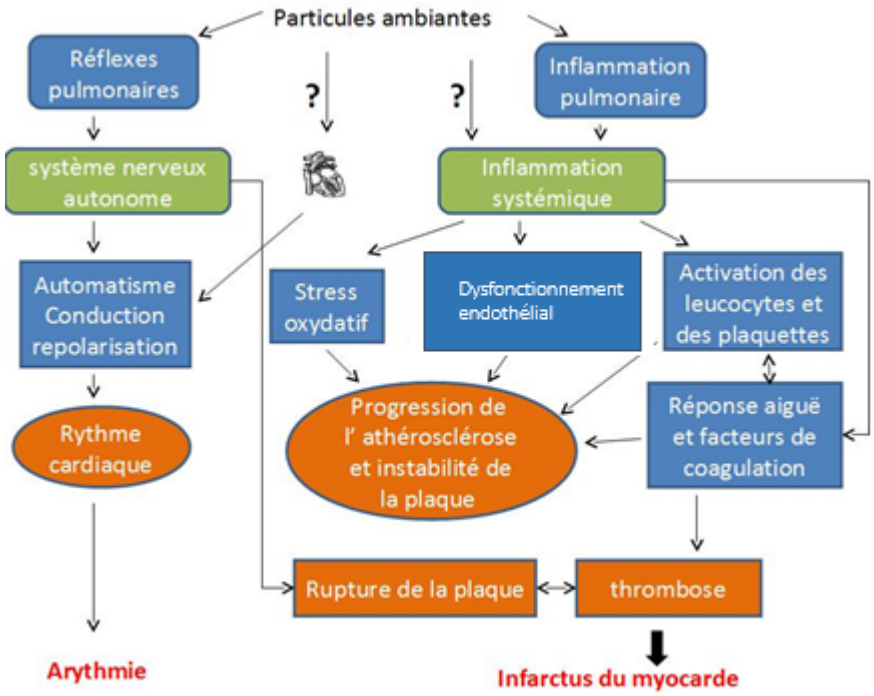

Figure 2. Les effets de la pollution atmosphérique sur les maladies cardio-vasculaires.
The air pollution effects on cardiovascular diseases.

Source : Brook, Franklin *et al.*, 2004.
En traversant l'épithélium pulmonaire et en passant dans la circulation sanguine, les particules auraient un effet direct sur le système cardio-vasculaire et le sang. En interagissant avec les récepteurs pulmonaires, elles perturberaient le système nerveux autonome, ce qui pourrait contribuer à l'instabilité de la plaque vasculaire ou provoquer une arythmie cardiaque (Münzel, Sørensen *et al.*, 2017). Ces effets expliqueraient la rapidité des réponses cardio-vasculaires observées (telles que l'infarctus du myocarde). Les particules ont également des effets indirects chroniques *via* le processus inflammatoire initié par l'inhalation de particules dans les poumons. Ce processus peut avoir des effets sur la coagulation du sang, ce qui peut favoriser la formation de thromboses et promouvoir les événements ischémiques. Il peut également être à l'origine d'un stress oxydatif, conséquence de la formation de radicaux libres (Brook, Franklin *et al.*, 2004 ; Maschke et Hecht, 2007). L'un des effets du stress oxydatif est la stimulation de la sécrétion de cortisol. Tout comme ceux du bruit, les mécanismes

d'action des particules sur le système cardio-vasculaire ne sont encore que partiellement connus.

3. Des mécanismes et/ou effets communs ?

17 Naturellement, l'organisme a des mécanismes internes lui permettant de faire face et de s'adapter aux diverses agressions extérieures. Le stress résulte d'un dérèglement de ces mécanismes d'adaptation. Il devient alors difficile à l'organisme de faire face à ces agressions par des réponses adaptées. C'est le cas lorsque les mécanismes d'adaptation sont surmenés. La notion de stress est polysémique et implique une multitude de processus, de mécanismes physiologiques et psychologiques. Le stress joue un rôle de premier plan dans la pathogenèse des maladies chroniques, en particulier des maladies cardio-vasculaires.

18 Le bruit, en provoquant un stress émotionnel et un stress chronobiologique, et les particules, en provoquant un stress oxydatif, peuvent contribuer à un surmenage des mécanismes de régulation du stress, et contribuer ainsi à la survenue ou l'aggravation de pathologies cardio-vasculaires.

19 Il est probable qu'un organisme exposé à la fois au bruit et à la pollution atmosphérique sollicitera d'autant plus ses capacités de régulation, avec par conséquent un risque plus important de dérégulation du mécanisme de régulation du stress. De ce point de vue, les effets de ces deux expositions semblent être cumulatifs.

20 Des études sur le passage des particules fines dans le sang ont conclu que cela pourrait être une explication des effets cardio-vasculaires de la pollution. Mais les mécanismes associés et ce qui pourrait les faciliter demeurent mal connus (Nemmar, Hoet *et al.*, 2002 ; Meiring, Borm *et al.*, 2005 ; Elder et Oberdorster, 2006). Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le stress pourrait favoriser le passage des particules dans le sang, renforçant ainsi leur effet néfaste sur le système cardio-vasculaire. De ce point de vue, ces auteurs

suggèrent que les effets des expositions au bruit et à la pollution pourraient être synergiques (Maschke et Hecht, 2007).

21 Le bruit et la pollution ont tous deux des effets sur la paroi des artères, la tension artérielle, les maladies ischémiques, la coagulation et la composition sanguine. Ils stimulent tous deux la sécrétion de certaines hormones de stress dont le cortisol. Mais les effets de la coexposition à ces deux facteurs ne sont pas connus. Les connaissances actuelles ne permettent pas de déterminer s'il y a ou non interaction entre les effets. Il est possible que certains chemins d'action soient liés entre eux, contribuant ainsi à la même maladie (comme l'athérosclérose) et que, d'un point de vue biologique, les effets du bruit et de la pollution soient liés et interagissent.

22 Les sporadiques hypothèses qui ont été émises restent à confirmer (ou à infirmer).

Au sujet des effets de l'exposition simultanée à plusieurs facteurs de risque, la communauté scientifique s'accorde sur l'existence de deux mécanismes distincts : l'interaction et la non-interaction.
Il y a **non-interaction** lorsque les effets d'un mélange toxique ou d'une coexposition correspondent à l'addition des effets de chaque facteur pris séparément.
Dans les autres cas, il y a **interaction**. Il en résulte alors :
* Un effet supérieur (**synergisme**) :
- **cosynergie** lorsque les deux substances ou facteurs sont nocifs ;
- **potentialisation** lorsque l'un des deux est nocif ;
- **coalisme** lorsqu'aucun des deux n'est nocif.
* Ou un effet moindre comparé à celui que l'on attendait sur la base de l'additivité simple, on parle alors d'**antagonisme.**

Encadré 1. Les concepts d'interaction et de non-interaction.
Interaction and non-interaction concepts.

4. Les études épidémiologiques sur cette coexposition

23 Les premières réflexions sur la possible existence de biais entre les effets du bruit et de la pollution atmosphérique dans les études épidémiologiques datent du début des années 2000. Mais il semble que, jusqu'en 2007, aucune des études sur les effets de l'un de ces facteurs sur les maladies cardio-vasculaires n'ait pris cette confusion en compte dans ses calculs. Seuls quelques auteurs l'ont évoquée,

sans chercher à ajuster les résultats en conséquence (Beelen, Hoek *et al.*, 2009 ; Deltell *et al.*, 2011 ; Sørensen, Andersen *et al.*, 2012).

24 Les études épidémiologiques sur les effets cardio-vasculaires de l'un des deux facteurs de risque ayant ajusté leurs résultats sur l'autre facteur restent rares. Les premières à l'avoir fait datent de 2007. Les recherches bibliographiques ont permis de recueillir moins d'une quarantaine d'études sur le bruit ayant pris la pollution atmosphérique en compte, et *vice versa* (de Kluizenaar, Gansevoort *et al.*, 2007 ; Beelen, Hoek *et al.*, 2009 ; Selander, Nilsson *et al.*, 2009 ; Huss, Spoerri *et al.*, 2010 ; Fuks, Moebus *et al.*, 2011 ; Dratva, Phuleria *et al.*, 2012 ; Gan, Davies *et al.*, 2012 ; Sørensen, Andersen *et al.*, 2012). Certaines ont publié des résultats en termes de risque par rapport au niveau d'exposition à la pollution et au bruit à la fois (Selander, Nilsson *et al.*, 2009 ; Gan, Davies *et al.*, 2012). D'autres se sont penchées sur la corrélation spatiale entre bruit et pollution atmosphérique (Allen, Davies *et al.*, 2009 ; Davies, Vlaanderen *et al.*, 2009 ; Foraster, Deltell *et al.*, 2011). La majorité des études consultées se base sur la mesure et/ou la modélisation des facteurs de risque considérés (bruit et pollution de l'air), mais quelques-unes ont également utilisé des questionnaires sur le ressenti (stress, gêne), en lien avec la fréquence du trafic routier (Pitchika, Hampel *et al.*, 2017).

4.1. Corrélation spatiale entre bruit et pollution atmosphérique

25 Depuis le début des années 2000, quelques études épidémiologiques ont estimé le degré de corrélation spatiale entre la pollution atmosphérique et le bruit, mesurés ou évalués. Les résultats sont disparates : des corrélations aussi bien faibles ($r < 0.3$) qu'élevées ($r > 0.8$) ont été rapportées (Allen, Davies *et al.*, 2009). Toutefois, la majeure partie des études semble indiquer une corrélation spatiale plutôt modérée, et les résultats sont difficilement comparables, certaines études s'étant focalisées sur les oxydes d'azote (Sørensen, Andersen *et al.*, 2012), tandis que d'autres s'intéressaient à la pollution particulaire (PM_{10}, $PM_{2.5}$) (Dratva, Phuleria *et al.*, 2012), ou au *black carbon* (Beelen, Hoek *et al.*, 2009). Les indicateurs et niveaux de bruit considérés sont également disparates (Gan, Davies *et al.*, 2012 ; Foraster, Deltell *et al.*, 2011).

26 Allen, Davies *et al.* (2009), Davies, Vlaanderen *et al.* (2009), Foraster, Deltell *et al.* (2011) ont étudié la corrélation spatiale entre bruit et pollution atmosphérique générés par le trafic routier afin de tenter d'évaluer :

- le potentiel de confusion ;
- la possibilité d'utiliser l'exposition au trafic routier comme indicateur de cette coexposition ;
- la possibilité de dissocier les effets de ces deux facteurs dans les futures études épidémiologiques.

27 Ces études ont mis en évidence que de nombreux paramètres influencent le niveau de corrélation spatiale entre le bruit et la pollution atmosphérique, tels que les caractéristiques :

- du trafic (densité, vitesse, heure de pointe) ;
- des véhicules et du carburant ;
- des axes de circulation (nombre de voies, présence d'intersection) ;
- de l'urbanisme (hauteur des immeubles, densité des constructions).

Cette corrélation varie aussi en fonction des conditions météorologiques et du type de polluant considéré. Les NO_x et les particules, par exemple, n'ayant pas la même dispersion spatiale.
Cette variété de déterminants permet d'expliquer la disparité des résultats entre les différentes études et met en évidence la difficulté de les comparer, ainsi que celle de conclure quant à la possible utilisation de l'exposition au trafic en tant qu'indicateur de la coexposition au bruit et à la pollution, ainsi que la complexité liée à ces études.
Ces études mettent également en évidence la nécessité de traiter les facteurs de confusion et l'importance de la conception des études sur les effets du bruit ou de la pollution atmosphérique.
La corrélation spatiale modérée du bruit et de la pollution a pour conséquence, d'une part, l'existence d'une confusion possible entre les effets de ces deux facteurs et, d'autre part, la possibilité de dissocier leurs effets dans des études épidémiologiques grâce à une conception adaptée. Une forte corrélation rendrait difficile la dissociation des effets et poserait la question de l'utilisation de l'un des deux facteurs (ou de l'exposition au trafic) comme marqueur de l'exposition commune.

Davies et Kamp (2012) suggèrent que des conceptions disparates ou inadaptées pourraient en partie expliquer l'hétérogénéité des résultats des études. Plusieurs auteurs insistent sur le besoin d'amélioration des protocoles afin de prendre en compte les variables contextuelles de manière appropriée et de pouvoir caractériser de façon dissociée les effets du bruit et de la pollution, ou encore d'évaluer leurs potentiels effets synergiques (Brook, Franklin *et al.*, 2004 ; Allen et Adar, 2011 ; Babisch, 2011 ; Oftedal, Nafstad *et al.*, 2011). Même si elle a été peu soulevée dans ces études, la différence de corrélation spatiale entre pollution atmosphérique et bruit selon le polluant considéré est à noter. Dans leur étude, Gan *et al.* (2012) ont mis en évidence une corrélation r = 0,14 entre le bruit et les $PM_{2.5}$; r = 0,33 pour NO_2 ; r = 0,39 pour NO et r = 0,44 pour le *black carbon.*

4.2. Les effets de l'ajustement sur le bruit ou la pollution

28 Dans une étude sur les effets du bruit du trafic routier sur l'hypertension, De Kluizenaar *et al.* (2007) mettent en évidence que l'ajustement sur le niveau d'exposition aux particules (PM_{10}) ne diminue pas la force de l'association (*Odds Ratio*, OR) entre bruit et hypertension. Au contraire, l'OR passe de 1,24 (intervalle de confiance IC à 95 % : 1,08-1,42) par tranche de 10 dB d'exposition avant ajustement à 1,27 (IC à 95 % : 1,08-1,49) après ajustement sur les variables démographiques et sur l'état de santé, et à 1,39 (IC à 95 % : 1,08-1,77) après ajustement sur les PM_{10}. Les auteurs en concluent que l'ajustement renforce l'association entre bruit et hypertension, et que les effets du bruit sur l'hypertension ne peuvent pas être expliqués par une association entre bruit et pollution. Toutefois, ces conclusions reposent sur ces trois seules valeurs significatives.

29 Beelen *et al.* (2009) ont étudié l'effet du *black carbon* (un composé de la pollution atmosphérique), du bruit et de l'exposition au trafic routier sur la mortalité cardio-vasculaire. Ils notent que l'association entre les concentrations de *black carbon* et la mortalité cardio-vasculaire ne diminue que de 1 % lorsqu'elle est ajustée par rapport au bruit et au niveau d'exposition au trafic routier. À l'inverse, l'ajustement sur la pollution et l'exposition au trafic routier rend l'association entre le bruit et la mortalité cardio-vasculaire non significative. Là

encore, le manque de significativité de la plupart des résultats, sur une cohorte de plus de 120 000 personnes, rend les conclusions fragiles. On peut également s'interroger sur la pertinence de l'ajustement par rapport à l'intensité du trafic routier, alors que celui-ci est une cause majeure du bruit et de la pollution. Un tel ajustement risque de fausser les résultats.

30 Selander *et al.* (2009), dans une étude sur les effets de l'exposition à long terme au bruit du trafic routier sur l'infarctus du myocarde, ont ajusté les résultats sur la concentration en NO_2. D'après Sørensen *et al.* , cette étude montrerait que le bruit augmenterait le risque d'infarctus, même après ajustement. Malheureusement, l'étude ne présente pas les résultats bruts, et les auteurs n'ont pas donné suite à notre demande d'accès à ces résultats. Seuls les *odds ratios* après ajustement sont présentés, mais aucune des valeurs n'est significative. Les auteurs concluent que leurs résultats suggèrent que le bruit et la pollution atmosphérique auraient des effets indépendants sur les risques d'infarctus du myocarde. Ils notent toutefois un manque de puissance de l'étude lié à la forte corrélation spatiale entre les deux facteurs.

31 *Roswall et al.* (2017) se sont également intéressés aux effets combinés du bruit et du NO_2 sur la survenue d'infarctus du myocarde sur 50 744 Danois inclus dans la cohorte « Diet, Cancer and Health ». Le bruit du trafic routier et le NO_2 étaient individuellement associés à un risque d'infarctus du myocarde.

32 Dans les modèles ajustés respectivement sur l'exposition au NO_2 et au bruit, seul l'effet du bruit était associé à une augmentation du risque. L'analyse combinée des deux expositions montrait le risque le plus élevé lorsque les deux expositions étaient présentes simultanément (Roswall *et al.* 2017).

33 Dans une étude sur les effets du bruit du trafic aérien sur la mortalité par infarctus du myocarde, au sein d'une cohorte de 4,6 millions de personnes, Huss *et al.* (2010) concluent que l'association entre bruit aérien et mortalité par infarctus ne diminue pas après ajustement sur la concentration en particules (PM_{10}) ou la distance à une route importante. Dans cette étude, seuls les risques calculés pour des personnes exposées depuis plus de 15 ans à des niveaux de bruit (supérieurs à 60 dBA) ou à des intensités de trafic importants sont

significatifs. Ces risques augmentent après ajustement sur la pollution. D'après Gan *et al.* (2012), ces résultats suggèrent que les expositions au bruit et à la pollution sont des facteurs de risque indépendants de la mortalité par infarctus.

34 Gan *et al.* (2012) ont étudié, dans une cohorte de plus de 440 000 personnes, le lien entre bruit du trafic routier et mortalité par maladie coronarienne, en ajustant sur les niveaux de particules fines ($PM_{2.5}$), de NO_2 et de *black carbon* :

- des associations significatives ont été trouvées pour les niveaux de bruit les plus importants (supérieurs à 70 dBA) ;
- l'ajustement sur les $PM_{2.5}$ et le NO_2 a peu d'influence (passage de RR de 1,30 (IC à 95 % : 1,12-1,51) à 1,28 (IC à 95 % : 1,10-1,50)) ;
- l'ajustement sur le *black carbon* en a plus (RR = 1,22 (IC à 95 % : 1,04-1,43)) ;
- l'ajustement sur la pollution ($PM_{2.5}$, NO_2 et *black carbon*) fait baisser de 8 % le risque de maladie pour les expositions à des niveaux de bruit élevés.

35 Les auteurs concluent à une indépendance des effets du bruit et de la pollution, sans préciser si les différences entre les RR intermédiaires sont significatives.

36 Dans l'étude de Fuks *et al.* sur les effets de l'exposition long terme aux particules et au bruit sur la pression artérielle, l'ajustement sur le bruit n'a que peu d'effet sur l'association entre pollution particulaire et pression artérielle. Mais aucun des risques calculés dans cette étude, avant ou après ajustement, n'est significatif. Dratva *et al.*, lors de leur étude sur l'impact du bruit sur la pression artérielle, ont conclu également que l'ajustement a peu d'influence sur les résultats, mais une fois encore sur des résultats non significatifs (Dratva, 2012).

37 Sørensen *et al.* (2012) ont étudié les effets du bruit sur l'incidence de l'infarctus du myocarde. L'ajustement sur le niveau de NO_2 fait passer le risque relatif de 1,10 (IC à 95 % : 1,03-1,19) à 1,12 (IC à 95 % : 1,02-1,22). Cette modification est qualifiée de faible par les auteurs. Ce qui, ici encore, suggère aux auteurs une indépendance des effets du bruit et de la pollution.

38 D'une manière générale, les auteurs concluent que l'ajustement sur l'un des facteurs de risque a peu d'effet sur le lien entre l'autre facteur

et les effets cardio-vasculaires. Mais les données brutes et les résultats des tests statistiques de comparaison entre les RR intermédiaires ne sont pas présentés, ce qui rend une évaluation de la pertinence des résultats difficile. D'autre part, les auteurs donnent peu d'explication sur les conclusions auxquelles ils arrivent, en particulier sur l'indépendance des effets cardio-vasculaires du bruit et de la pollution atmosphérique. Cette conclusion semble fondée sur le peu d'effet des ajustements évoqués ci-dessus et sur les résultats de tests statistiques.

39 Les auteurs de ces études ont également ajusté leurs résultats sur les facteurs de confusion habituellement pris en compte, tels que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, les antécédents médicaux, le tabagisme, le niveau d'étude, le statut socioprofessionnel. À noter toutefois que la liste des facteurs de confusion considérés n'est pas exactement la même pour toutes les études, ce qui rend les comparaisons entre études difficiles.

4.3. Études conjointes de la coexposition

40 Parmi ces études, certaines ont établi des risques par rapport aux niveaux d'exposition au bruit et à la pollution à la fois : Selander *et al.* présentent des *Odds Ratio* (OR) d'infarctus du myocarde par tranche de concentration en NO_2 et de niveau de bruit. Aucun des OR présentés n'est significatif pour une population de 3 666 personnes (Selander, Nilsson *et al.* 2009). D'autre part, le polluant étudié dans cette étude (NO_2) n'est pas reconnu pour ses effets cardio-vasculaires, et l'effectif de population considéré ne lui donne pas beaucoup de puissance.

41 Gan *et al.* (2012) présentent des Risques Relatifs (RR), non plus de maladie mais de mortalité coronarienne, par quartile d'exposition au *black carbon* (4 intervalles) et par décile d'exposition au bruit (groupés en 4 intervalles en renforçant les 2 classes centrales) pour une population de 445 868 personnes. Sur les 16 valeurs de RR présentées (correspondant aux 16 intervalles d'exposition bruit/*black carbon*), il semble y avoir une augmentation du risque avec le niveau de bruit quel que soit le niveau de *black carbon*. Ces résultats sont cohérents avec les travaux épidémiologiques et toxicologiques publiés sur le *black carbon*, parfois contradictoires, qui ont quelques difficultés à

caractériser les effets sanitaires de ce polluant . Ils évoquent, par ailleurs, des effets indépendants, même si les chiffres ne sont pas significatifs pour la plupart. Cette étude à elle seule ne permet pas de construire de relation dose-réponse, elle ne peut donc pas être exploitée pour des calculs d'impact sanitaire ou de charge attribuable.

5. Discussion

42 Même si les auteurs de ces différentes études s'accordent sur les tendances, en particulier sur le fait que les effets cardio-vasculaires du bruit et de la pollution seraient indépendants, l'examen de ces études et de leurs données montre qu'il est difficile de tirer des conclusions.

43 Les difficultés méthodologiques auxquelles se heurtent les études épidémiologiques pour démontrer un lien de causalité entre une exposition et une maladie non spécifique de cette exposition peuvent expliquer en partie le manque de significativité des résultats, ainsi que les difficultés de caractérisation de l'exposition et les effets des nombreux facteurs de confusion.

44 Les études sur les effets du bruit ou de la pollution sur les maladies cardio-vasculaires peinent souvent à fournir des données significatives. Malgré cela, la plausibilité des mécanismes de physiopathologie, ainsi que la constance et la reproductibilité des résultats des nombreuses études ont permis d'établir un lien entre ces deux facteurs et ces maladies, indépendamment (critères de plausibilité biologique et de constance de l'association de Bradford Hill [5]) (Tétreault *et al.* 2013).

45 En revanche, le faible nombre d'études ayant étudié ces deux facteurs conjointement et le manque de significativité de leurs résultats ne permettent pas d'invoquer la force de l'évidence pour conclure à l'indépendance des effets. D'autant plus que ces études n'ont pas été conçues pour répondre à la question de la (in)dépendance des effets mais pour isoler les effets de l'un des facteurs et que, d'autre part, elles peuvent difficilement être comparées entre elles :

- les effets cardio-vasculaires étudiés ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre ;

les polluants pris en compte sont différents également : les ajustements sont faits par rapport au niveau de NO_x, de particules, ou encore de *black carbon*. Lorsque les NO_x sont étudiés, c'est parce qu'ils forment un bon indicateur de la pollution issue du trafic routier. En revanche, il est reconnu que ce sont les particules fines qui sont essentiellement responsables des effets cardio-vasculaires de la pollution . Étant donné que les particules et les NO_x ont des modèles de dispersion spatiale différents, se pose alors la question de la validité des résultats issus de l'ajustement sur les NO_x ;

- les incertitudes liées aux imprécisions des mesures d'exposition, intrinsèques aux études épidémiologiques, se cumulent. Selon les études, les expositions sont mesurées ou modélisées, le bruit est évalué le jour ou la nuit, sur la façade la plus exposée ou la moins exposée ;
- les facteurs de confusion pris en compte ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre.

46 On peut également se demander si le faible impact de l'ajustement (par rapport à l'autre facteur) sur la force de l'association entre le bruit ou la pollution et les effets cardio-vasculaires n'est pas lié à une faible corrélation entre ces deux facteurs dans certaines études plutôt qu'à une indépendance de leurs effets (Stansfeld, 2015).

47 Enfin, Les auteurs ne démontrent pas si les variations de 1 ou 2 %, voire de 8 ou 9 % des RR observés après ajustement sont significatives. Étant donné les faibles valeurs de risque et le manque de significativité, il est difficile de s'attendre à des variations importantes. Les ajustements sur le sexe, l'âge, les antécédents médicaux, la catégorie sociale ou les variables de comportement, qui sont des facteurs de confusion reconnus et majeurs, ont pour effet dans ces études, une baisse de l'ordre de 10 à 20 % des risques relatifs, mais ils ne sont pas tous systématiquement pris en compte.

48 Le bruit et la pollution atmosphérique sont loin d'être les facteurs de risque prépondérants pour les maladies cardio-vasculaires. D'après l'OMS, ce sont une mauvaise alimentation, un manque d'activité physique, le tabagisme et l'alcool qui sont principalement à incriminer : ces facteurs de risque comportementaux sont responsables d'environ 80 % des maladies coronariennes et cérébrales vasculaires, auxquels il faut ajouter des déterminants héréditaires, économiques, sociaux et culturels .

49 Ces facteurs de risque, qui sont les principaux responsables des maladies cardio-vasculaires, devraient être considérés dans toute étude épidémiologique qui tente de mettre en évidence les liens entre exposition au bruit et à la pollution atmosphérique et maladies cardio-vasculaires. Ils constituent des facteurs de confusion pour ces études. Leur non-prise en compte ou une prise en compte partielle risque de fausser les associations qui pourraient être faites entre ces expositions et les pathologies cardio-vasculaires. Dans les études décrites ci-dessus, ces facteurs n'ont été que partiellement pris en compte.

6. Conclusion

50 Les études épidémiologiques sur les maladies cardio-vasculairesayant considéré à la fois les niveaux d'exposition à la pollution atmosphérique et au bruit sont peu nombreuses. Leurs résultats sont disparates et rarement significatifs. Ils ne permettent donc pas d'établir de courbe exposition-réponse des effets cardio-vasculaires du bruit ou de la pollution ajustée par rapport au niveau d'exposition à l'autre facteur.

51 D'autre part, les données épidémiologiques qui permettraient de faire un calcul rigoureux de charge environnementale attribuable à la coexposition au bruit et à la pollution atmosphérique ne sont, à l'heure actuelle, pas suffisantes.

52 Enfin, les résultats des études épidémiologiques sont aujourd'hui peu nombreux, rarement reproduits et ne sont pas corroborés par des données physiopathologiques plausibles. Le bruit et la pollution atmosphérique ont des effets communs sur le système cardio-vasculaire, mais leurs mécanismes biologiques d'action sont encore mal connus (Brook, Franklin *et al.*, 2004 ; Babisch, 2011) et certaines hypothèses suggèrent des interactions. Même si d'un point de vue purement épidémiologique et statistique les tendances semblent indiquer que les effets sont indépendants (avec toutes les incertitudes et le manque de significativité décrits ci-dessus), il peut sembler prématuré de conclure à une indépendance des effets, en particulier lorsque la corrélation spatiale entre le bruit et la pollution atmosphérique n'est pas bien caractérisée.

BIBLIOGRAPHIE

Allen RW, Adar SD, 2011: Are both air pollution and noise driving adverse cardiovascular health effects from motor vehicles?, *Environ Res*, 111(1), 184-185. https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.11.004

Allen RW, Davies H *et al.*, 2009: The spatial relationship between traffic-generated air pollution and noise in 2 US cities, *Environ Re*, 109(3), 334-342. https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.12.006

Babisch W, 2002: The noise/stress concept, risk assessment and research needs, *Noise Health*, 4(16), 1-11.

Babisch W, 2011: Cardiovascular effects of noise, *Noise Health*, 13(52), 201-204. https://doi.org/10.4103/1463-1741.80148

Beelen R, Hoek G *et al.*, 2009: The joint association of air pollution and noise from road traffic with cardiovascular mortality in a cohort study, *Occup Environ Med*, 66(4), 243-250. http://doi.org/10.1136/oem.2008.042358

Brook RD, Franklin B *et al.*, 2004: Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association, *Circulation*, 109(21), 2655-2671. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8

Brook RD, Rajagopalan S *et al.* 2010: Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association, *Circulation*, 121(21), 2331-2378. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181dbece1

Davies H, Kamp IV, 2012: Noise and cardiovascular disease: a review of the literature 2008-2011, *Noise Health*, 14(61), 287-291. https://doi.org/10.4103/1463-1741.104895

Davies HW, Vlaanderen JJ *et al.*, 2009: Correlation between co-exposures to noise and air pollution from traffic sources, *Occup Environ Med*, 66(5), 347-350. https://doi.org/10.1136/oem.2008.041764

Dratva J, Phuleria HC *et al.*, 2012: Transportation noise and blood pressure in a population-based sample of adults, *Environ Health Perspect*, 120(1), 50-55. https://doi.org/10.1289/ehp.1103448

Elder A, and Oberdorster G, 2006: Translocation and effects of ultrafine particles outside of the lung, *Clin Occup Environ Med*, 5(4), 785-796.

Eriksson C, Hilding A *et al.*, 2014: Long-term aircraft noise exposure and body mass index, waist circumference, and type 2 diabetes : a prospective study, *Environ Health Perspect*, 122(7), 687-694. https://doi.org/10.1289/ehp.1307115

Foraster M, Deltell A *et al.*, 2011: Local determinants of road traffic noise levels versus determinants of air pollution levels in a Mediterranean city, *Environ Res*, 111(1), 177-183. https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.10.013

Fuks K, Moebus S *et al.*, 2011: Long-term urban particulate air pollution, traffic noise, and arterial blood pressure, *Environ Health Perspect*, 119(12), 1706-1711. https://doi.org/10.1289/ehp.1103564

Gan WQ, Davies HW *et al.*, 2012: Association of long-term exposure to community noise and traffic-related air pollution with coronary heart disease mortality, *Am J Epidemiol*, 175(9), 898-906. https://doi.org/10.1093/aje/kwr424

Huss A, Spoerri A *et al.*, 2010: Aircraft noise, air pollution, and mortality from myocardial infarction, *Epidemiology*, 21(6), 829-836. https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181f4e634

Janssen N, Gerlofs-Nijland M *et al.*,2012: Health effects of black carbon, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.

Jarup L, Babisch W *et al.*, 2007: Cardiovascular noise & outdoor air polluants (particulate matter, sulphure dioxide, notrogen dioxine, carbone monoxide). Internal workshop on combined environmental exposure: Noise, air polluants and chemicals. Joint Research Centre, Ispra (Italy).

Kluizenaar (de) Y, Gansevoort RT *et al.*, 2007: Hypertension and road traffic noise exposure, *J Occup Environ Med*, 49(5), 484-492. https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318058a9ff

Maschke C, Hecht K, 2007: Mechanisms controlling the interaction between noise and particules. Proceedings of the international workshop on combined environmantal exposure: noise, air polluants and chemicals. Joint Research Centre of the European Commission, Ispra (Italy).

Meiring JJ, Borm PJ *et al.*, 2005: The influence of hydrogen peroxide and histamine on lung permeability and translocation of iridium nanoparticles in the isolated perfused rat lung, *Part Fibre Toxicol*, 2, 3. https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-3

Münzel T, Sørensen M, *et al.*, 2017: Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II-mechanistic insights, *Eur Heart J*, 38(8), 557-564. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw294

Nemmar A, Hoet PH, *et al.*, 2002: Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans, *Circulation*, 105(4), 411-414. https://doi.org/10.1161/hc0402.104118

Nicolle-Mir L, 2012: Polluant et contaminant. Mot à Mot, *Environnement, Risque et Santé*, 12, 2.

Oftedal B, Nafstad P *et al.*, 2011: Road traffic noise, air pollution and blood pressure in Oslo, Norway. 10th International Congress on noise as a Public health Problem, London, Institute of acoustics on behalf of ICben.

OMS, 2015 : Maladies cardio-vasculaires, Aide-mémoire, 2018. [En ligne]. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/.

Ostro B, 2004: Outdoor air pollution: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels, Geneva, World Health Organization, Environmental burden of disease series, 5.

Pierik F, Kluizenaar (de) Y *et al.*, 2007: Cardiovascular effects of road traffic noise with adjustment for air pollution. International workshop on combined environmental exposure: Noise, air pollutants and chemicals. Ispra, Joint Research Centre.

Pitchika A, Hampel R *et al.*, 2017: Long-term associations of modeled and self-reported measures of exposure to air pollution and noise at residence on prevalent hypertension and blood pressure, *Sci Total Environ*, 593-594, 337-346. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.156

Pope CA, 2000: Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect*, 108, 713-723.

Pope CA, 2007: Mortality effects of longer term exposures to fine particulate air pollution : review of recent epidemiological evidence, *Inhal Toxicol*, 19, Suppl 1, 33-38. https://doi.org/10.1080/08958370701492961

Roswall N, Raaschou-Nielsen O *et al.*,2017: Long-term residential road traffic noise and NO_2 exposure in relation to risk of incident myocardial infarction – A Danish cohort study, *Environ Res*, 156, 80-86. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.019

Selander J, Nilsson ME *et al.*, 2009: Long-term exposure to road traffic noise and myocardial infarction, *Epidemiology*, 20(2), 272-279. https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819463bd

Sørensen M, Andersen ZJ *et al.*, 2012: Road traffic noise and incident myocardial infarction: a prospective cohort study, *PLoS One*, 7(6), e39283. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039283

Stansfeld S, 2015: Noise Effects on Health in the Context of Air Pollution Exposure, *Int J Environ Res Public Health*, 12(10), 12735-12760. https://doi.org/10.3390/ijerph121012735

Tétreault LF, Perron S *et al.*, 2013: Cardiovascular health, traffic-related air pollution and noise: Are associations mutually confounded? A systematic review, *Int J Public Health*, 58(5), 649-666. https://doi.org/10.1007/s00038-013-0489-7

United Nations, 2012: World Urbanization Prospects, the 2011 Revision, Department of economic and social affairs, population division.

WHO, 2011: Burden of disease from environmental noise: quantification of healthy life years lost in Europe.

NOTES

1 En santé environnement, on considère que les effets des nuisances cessent avec l'exposition, alors que ceux de la pollution perdurent après la fin de l'exposition.

2 En santé environnement, on considère que les effets des nuisances, tels que la gêne, cessent avec l'exposition, alors que ceux de la pollution

perdurent après la fin de l'exposition (Nicolle-Mir, 2012).

3 « Force de la preuve » équivalent français de « *weight of evidence* » en anglais.

4 Maschke désigne par stress chronobiologique les perturbations des rythmes biologiques naturels de l'organisme (Maschke et Hecht, 2007).

5 L'épidémiologiste Bradford Hill a établi une liste de critères permettant d'établir un lien de causalité entre deux événements.

RÉSUMÉS

Français

Le trafic routier est, en ville, la première source de nuisances et de pollutions environnementales[1], principal responsable de la pollution atmosphérique et du bruit. La population urbaine représente plus de la moitié de la population mondiale, 78 % de la population des pays développés, 86 % de la population française. Au vu de ces chiffres, il n'est pas surprenant que la pollution atmosphérique et le bruit soient les deux principaux facteurs de risque environnementaux et les deux principaux responsables de la charge (*burden*) de morbidité environnementale en Europe. Il est également reconnu que le bruit et la pollution atmosphérique sont, chacun, des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires. Certes, les risques associés à ces deux facteurs considérés individuellement sont relativement faibles (dans ses calculs d'*Environmental Burden of Disease*, l'Organisation Mondiale de la Santé a retenu des valeurs de risque relatif inférieures à 1,5), mais, à l'échelle des populations qui y sont exposées simultanément, durant leur vie entière, ils posent un problème de santé publique de premier plan. D'autant plus que les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, provoquant 17,3 millions de décès chaque année.

Les effets sur la santé de l'exposition à la pollution atmosphérique ou au bruit sont étudiés séparément depuis plus d'un demi-siècle, mais la réflexion sur leurs effets conjoints, en particulier sur les maladies cardio-vasculaires, ne date que du début des années 2000. Elle est issue du constat suivant : le trafic routier étant source à la fois de pollution et de bruit, ces deux facteurs ayant des effets cardio-vasculaires, il est très probable que le bruit soit un facteur de confusion dans les études sur les associations entre la pollution atmosphérique et les maladies cardio-vasculaires, et inversement. Or les possibles effets conjoints de cette coexposition n'étaient pas pris en compte dans les études, jusqu'à récemment.

Cette thématique suscite l'intérêt croissant des chercheurs et d'organismes décisionnels (par exemple, la Commission européenne). Mais le nombre restreint d'études publiées reste à souligner. La question principale étant de savoir si ces effets passent par les mêmes mécanismes d'action et s'ils sont synergiques.

English
In cities, road traffic is the main source of nuisance and environmental pollution, the main cause of air pollution and noise. The urban population accounts for more than half of the world's population, 78 % of the population of developed countries, 86 % of the French population. Given these figures, it is not surprising that air pollution and noise are the two main environmental risk factors and the two main contributors to the burden of environmental morbidity in Europe. It is also recognized that noise and air pollution are each a risk factor for cardiovascular disease. The risks associated with these two factors considered individually are relatively low (in its calculations of Environmental Burden of Disease, the World Health Organization used Relative Risk values of less than 1.5) but for the populations exposed to them simultaneously, throughout their lifetime, they pose a major public health problem. Especially since cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide, causing 17.3 million deaths each year.
The health effects of exposure to air pollution or noise have been studied separately for more than half a century, but the reflection on their joint effects, particularly on cardiovascular disease, dates only from the early 2000s. It is based on the following observation : road traffic is a source of both pollution and noise, both of which have cardiovascular effects, it is very likely that noise is a confounding factor in studies air pollution and cardiovascular disease, and vice versa. However, the possible joint effects of this co-exposure were not taken into account until recently.
This theme is attracting increasing interest from researchers and decision-making bodies (eg. the European Commission). But the limited number of published studies remains to be underlined. The main question is whether these effects go through the same mechanisms of action and whether they are synergistic.

INDEX

Mots-clés
bruit, coexposition, pollution de l'air, santé, ville

Keywords
air pollution, city, co-exposure, health, noise

AUTEURS

Aleksandra Piotrowski
Service des études médicales EDF, Levallois-Perret

Gaëlle Guillossou
Service des études médicales EDF, Levallois-Perret

Emmanuelle Beaugrand
Ministère des Solidarités et de la Santé