

MORBIDITÉ, MORTALITÉ : problèmes de mesure, facteurs d'évolution, essai de prospective.

Colloque international de Sinaia (2-6 septembre 1996)



ASSOCIATION INTERNATIONALE DES DÉMOGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE

AIDELF

L'Environnement : facteur de survie, facteur de risques anciens et nouveaux

Gisèle VUE-DESINGUE

Association pour l'Information en Santé Publique, Juvisy sur Orge, France (avec l'aide technique de Ch. Gatel)

La santé est un facteur d'optimisation de la vie sous tous ses aspects. Morbidité et mortalité en sont les principaux indicateurs.

La Santé n'est pas seulement, comme elle est habituellement définie de façon angélique par l'OMS, « un état de complet bien être physique, mental et social » qui n'exclurait pas un état de dépendance. Elle inclut aussi la nécessaire capacité de résistance et de lutte pour la survie, dans un environnement en perpétuel remaniement.

1 - La complexité de l'environnement

L'évolution lente des conditions physico-chimiques planétaires d'où la vie, de complexité croissante, a naturellement émergé au cours des millénaires, se transforme depuis un siècle en *évolution accélérée*, introduisant dans le milieu, outre un excès de *substances biotiques* (multiplication exponentielle de l'espèce humaine et de ses produits naturels), des *substances xénobiotiques* (hostiles à la vie et/ou n'existant pas dans la nature, issues du développement anthropique non protégé) en nombre et en variété toujours croissants, voire illimités.

Dans ces conditions, si la *vie microorganique* possède les moyens de s'adapter aux changements (reproduction rapide, énormes effectifs de descendants, permettant une sélection des espèces extrêmement efficace - voire résistance aux antibiotiques !), *les organismes supérieurs complexes* (reproduction lente, relativement peu de descendants) ne présentent pas les mêmes capacités d'adaptation nécessaires pour survivre.

Ainsi, ces organismes supérieurs souffrent :

- *de l'action directe des nouvelles molécules*, dispersées dans l'ensemble du milieu proximal (air, eau, nutriments), absentes de l'environnement originel, et vis à vis desquels ils n'ont pas été programmés. Ces molécules interfèrent dans des mécanismes cellulaires complexes, créent des dysfonctions, des lésions spécifiques, mais aussi, de façon croissante en présence de mélanges, des lésions moins spécifiques, communes à des groupes de maladies de pathogénie voisine, quel que soit l'organe intéressé;
- *de leur action indirecte*, désorganisant les mécanismes de défense programmés contre les éléments naturels, (en particulier micro-organismes : bactéries, moisissures, virus, parasites) vis à vis desquels ces organismes supérieurs sont désormais plus vulnérables;
- *d'une action directe sur les micro-organismes* dont ils favorisent la sélection, plus spécifiquement celle des virus, plus simples, à pouvoir adaptatif rapide;
- ainsi, les organismes supérieurs *affaiblis*, sont-ils exposés à des micro-organismes de *virulence accrue*, lesquels agissent conjointement à d'innombrables xénobiotiques, *Mélanges invalidant les Normes* (lesquelles sont établies pour des polluants isolés) (Otto, Kenneth, Koren, Wingren, 1992-1993). Ainsi, à l'état de traces, des polluants mélangés, sont capables de dysréguler des fonctionnements (Molhave, 1986, Barregard, 1991, Frigerg, 1993, Mertz, 1993, Stoney, 1996, Kaiser, 1996). Les organismes supérieurs sont en outre

exposés à un nouveau contexte d'émissions radioactives, des radiations électromagnétiques de faible intensité; générées de façon croissante par l'activité humaine, dont l'impact surnois est en cours d'évaluation, conditions qui ne sont probablement pas, à terme, sans conséquences sur la stabilité des fonctions.

Cet ensemble s'insinuant à des degrés divers selon les organes, et selon la résistance génétique, dans les mécanismes complexes et subtils de la vie, dysrégule d'abord les *fonctions de défense* face à tout facteur d'environnement quel qu'il soit (d'innombrables études épidémiologiques de toxicologie en attestent), et potentiellement, *toutes les fonctions*, accroissant le risque de maladies naturelles, et fondant une infinité de risques nouveaux, globalement prévisibles.

A l'environnement, *facteur de survie*, se mêle l'environnement, *facteur de risques anciens et nouveaux*. C'est dans l'environnement que nous avons en quelques centaines de millions d'années, sélectionné l'eau, les aliments, l'oxygène, les oligo-éléments, fournissant matière et énergie nécessaires à la construction, à la réparation des organes et à la réalisation des fonctions.

– Or, aux *aliments* naturels, animaux et végétaux, retenus après une longue observation de leurs effets (repérant pour les éviter, les rares poisons naturels) et après transmission des informations par des millions de générations, notre civilisation a substitué des éléments « dénaturés », contenant, outre des traces de polluants naturels en excès, des centaines de milliers de molécules xénobiotiques de nature différente, réagissant entre elles et présentant une grande affinité pour nos tissus. Cette contamination s'effectue directement *par l'air*, lavé par les pluies, par *l'eau* des rivières et des nappes, par les *sols*, par l'apport, comme engrais, des boues résiduelles des stations d'épuration des eaux (très riches en métaux), par les *traitements* et *conditionnements* de plus en plus sophistiqués (ionisation, transgénie) appliqués par l'agriculture et les industries agro-alimentaires, par *les biocides* et les très nombreux *additifs alimentaires* (conservateurs, antioxydants, aseptisants, ...), perturbant inévitablement et doublement à terme, l'action des micro-organismes et les fonctions digestives.

– Au risque de contamination de *l'eau* des rivières des siècles passés par les micro-organismes pathogènes (contemporains des regroupements humains et en l'absence d'hygiène), toujours présents du fait de *l'accroissement* des populations et de leurs migrations, nous avons ajouté le risque des canalisations chimiquement instables, le risque lié aux *collectivités locales*, (entre autres, détergents) tandis que les pollutions *industrielles* perdurent (métaux lourds, solvants, hydrocarbures), comme les pollutions *agricoles* (engrais, fongicides, insecticides, acaricides, nématocides, rodenticides, herbicides, hélicides, ...), dont notre eau de consommation contient des milliers de variétés à l'état de traces.

– Au risque des pollutions carbonées soufrées et métalliques de *l'air*, majoritaires, des industries du siècle dernier, en voie de résorption, puis du développement de l'industrie chimique du début du siècle, nous avons ajouté les pollutions liées aux transports (terrestre et aérien) qui poursuivront encore leur développement, auxquels s'ajoutent aujourd'hui les fortes pollutions de l'incinération non hermétique, promise à un important développement.

– Au risque des pollutions industrielles des *sols*, aujourd'hui en partie réparées à grand frais, nous ajoutons la multiplication des enfouissements de substances chimiques, à durée de vie souvent longue, négligeant les risques d'oubli, de glissements de terrain, d'inondations, d'incendies, ouvrant la voie à des accidents prévisibles, de gravité imprévisible.

– A quoi s'ajoute le risque émergent du développement des champs électromagnétiques, d'une ampleur jusqu'ici inconnue, complétant celle de l'irradiation nucléaire à minima.

Ces conditions nouvelles qui, prises individuellement, ne présentent aucun impact décelable sur la vie, ont à coût sûr *ensemble*, une action décelable. De sorte qu'en exerçant *les fonctions vitales naturelles les plus élémentaires* (respirer, manger et boire), nous assumons déjà (selon notre génétique) dans un délai variable de nouveaux risques potentiels, aléatoires et arbitraires, qui interagissent, et dont la mesure n'est pas prise. Ces risques, encourus par l'*ensemble* de la population, quelle que soit son âge et ses fonctions, s'ajoutent à ceux, plus importants, des mauvaises conditions dans certains secteurs *du travail* (dont les polluants sont transportés à la maison), aux *comportements choisis*, sous forme d'abus de facteurs hédoniques (tabac, alcool, aliments trop riches, prise de risques inconsidérée dans de nombreux domaines).

Tous ces facteurs agissant sur les mêmes cibles, induisent à terme des désordres biologiques, conduisent à un accroissement des morbidités et de certaines mortalités, et expliquent sans doute en grande partie l'échec relatif d'une *médecine de coût croissant*, que le simple « désir de mieux » se soigner n'explique pas à lui seul, et d'*efficacité décroissante, malgré des performances toujours plus grandes*.

II - La part de la génétique et de l'environnement dans la morbidité et la mortalité

Afin de consolider l'effort de prévention, il s'avère essentiel de disséquer, de discerner autant qu'il est possible, la nature des déterminants *initiateurs* de la pathologie, et en particulier des déterminants *environnementaux*, (conditionnant éventuellement une chaîne d'événements successifs) comme le sont avec toute l'attention des biochimistes, les déterminants *génétiques* :

1 - Si la *thérapie génique* en plein essor, d'abord analytique, puis synthétique (reproduction à grande échelle des bio-molécules identifiées) représente la seule issue pour les *maladies monogéniques* (environ 25 % des maladies, mais 1,5 % des malades, dont la mucoviscidose et la myopathie de Duchenne sont les principaux représentants), par contre, dans les maladies mixtes, à double déterminisme environnemental et génétique les plus nombreuses (Shatenstein, Andrieu, Li-Ching, 1995, 1996), l'on peut, au moins provisoirement, distinguer 2 groupes relevant d'abord d'un traitement environnemental :

2 - *Les maladies à Déterminisme Environnemental initial donc Prédominant (DEP)* concernent des agents *non indispensables à la vie* (bactéries, moisissures, virus, parasites, chimiques, xenobiotiques, radiations - ou éléments nécessaires à la vie, en concentration excessive). Elles regroupent : infections à pathogènes, à commensaux, maladies toxiques et immuno-toxiques, maladies inflammatoires et maladies dégénérescentes, séquelles des précédentes, ou directement induites par des facteurs environnementaux), tumeurs malignes et bénignes. Ces maladies sont initiées par des facteurs environnementaux auxquels la génétique répond secondairement. Cette réponse s'oriente vers la résistance, ou vers la maladie, selon la susceptibilité génétique et la nature des polluants. Elles représentent environ 70 % des maladies mais 80 % des malades. Ces maladies *doivent* impérativement être prévenues par l'élimination des polluants, à défaut de quoi les sociétés humaines pourraient subir un asservissement croissant aux biomolécules, aux techniques de réparation, et une restriction parallèle et croissante de leurs libertés.

3 - *les maladies à Déterminisme Génétique initial donc Prédominant (DGP)* concernent les facteurs d'environnement *indispensables à la survie* (aliments, eau, oxygène, minéraux, oligo-éléments), les mécanismes de l'économie cellulaire, organique et générale, et la régulation des fonctions. Elles regroupent des maladies hormonales, métaboliques, les fonctions de reproduction, les réparations cellulaires et tissulaires. Beaucoup moins nombreuses que les précédentes. Elles représentent environ 5 % des maladies et 10 % des

malades, et peuvent être prévenues par thérapie génique, mais améliorées par des dispositions environnementales.

4 - Le reste des maladies peut être rangé provisoirement dans un groupe aux déterminismes complexes, dépendant en partie de configurations anatomiques particulières (ex : épuisement du stock d'ovules, initiateur des troubles de la ménopause, conformation longiligne favorisant le pneumothorax spontané, étroitesse des voies respiratoires hautes favorisant les dépôts et la rétention des pollutions aériennes, protégeant les voies respiratoires basses etc....).

3 - Évolution récente de la morbidité et de la mortalité

Ce constat de probabilité se vérifie de jour en jour en ce qui concerne les Infections (avec leur danger d'explosion épidémique) et en ce qui concerne plus généralement une majorité de maladies :

– il y a résurgence d'anciennes infections par « *pathogènes* » (tuberculose, syphilis, rage...), nouvelles maladies bactériennes (leptospiroses, maladie de Lyme), exacerbation des infections « *commensales* » (haemophilus, pneumocoques, proteus, staphylocoques,), nouvelles infections virales (Ébola, Hantavirus, Sida), exacerbation de l'herpès, du virus syncytial, extension des prions;

– mais c'est aussi *l'ensemble de la morbidité* qui s'accroît (+ 95 % en 10 ans pour la France, toutes maladies, âges et sexes confondus) dont la presque totalité des groupes de maladies, et intéressant tous les âges (Travaux du CREDES, Enquêtes décennales de morbidité déclarée, 1970,1980,1991);

– tandis que de nombreuses *mortalités* progressent, faisant échec à la médecine. Si la mortalité globale poursuit sa décroissance, âges et sexes confondus, la mortalité de nombreuses maladies les plus dépendantes de l'environnement, augmentent depuis une décennie, outrepassant en gravité, les capacités pourtant toujours croissantes, de la thérapeutique. C'est le cas des *infections commensales*, des *maladies immunitaires*, dont les *inflammations*, des *maladies par dégénérescence* qui sont des séquelles de maladies inflammatoires ou d'infections virales, comme le suggère un nombre croissant de travaux, enfin des *tumeurs*.

Toutes ces maladies impliquent le *débordement des systèmes immunitaire et détoxifiant*, et ne sont pas sans rapport avec les modifications insidieuses des formules sanguines dans la population ayant nécessité une redéfinition de leurs normes dans les années 80, et auxquelles les spécialistes n'apportent pas de réponses (progression insidieuse, sans cause visible, du taux des lymphocytes).

En France par exemple, considérant les 3 appareils les plus directement exposés aux facteurs d'environnement (appareils respiratoire, digestif et urogénital), l'on constate qu'en 10 années (1979-1990), la mortalité par *les maladies les plus dépendantes de l'environnement* augmentent, dans des proportions extrêmement significatives, étant donné l'importance des effectifs, tandis que *les maladies plus dépendantes de la génétique* (15 fois moins nombreuses) poursuivent régulièrement leur régression depuis 1969 (AISP, 1994).

En outre, les mortalités *respiratoires* se substituent aux mortalités *digestives* depuis 1979 chez les hommes, les mortalités *urogénitales* progressent dans les 2 sexes (AISP, 1994).

Par ailleurs, hormis les mortalités par *tumeurs bénignes* et par *maladies immuno-toxiques* qui régressent (chirurgie digestive et greffes de foie efficaces pour permettre la survie), la mortalité pour les autres groupes de maladies DEP augmente pour les 2 sexes : ainsi, les *cancers* depuis 1969 chez les hommes, et depuis 1986 chez les femmes et les *maladies inflammatoires*, les *infections pathogènes* et *commensales* depuis 1979 (AISP, 1994).

L'évolution des morbidités (AISP, à partir des travaux du CREDES) montre une croissance des maladies des yeux, de la bouche et des dents, des maladies cardiovasculaires, des os et des muscles. Elle est en partie expliquée par l'accroissement relatif du poids des personnes âgées dans la population totale.

Par contre, la croissance des maladies du sang (+ 350 %, n'incluant pas les leucémies), des cancers (+ 352 %), des maladies hormonales et de la nutrition (+ 964 %), des maladies de grossesse (+ 311 %), ne peuvent être rapportées à la seule vieillesse.

La régression de la morbidité digestive est récente, après une franche augmentation de 1970 à 1980, et contemporaine de l'accroissement important de la consommation d'eaux minérales embouteillées depuis moins d'une décennie; depuis 1990, des enquêtes récentes montrent qu'elles progressent à nouveau.

L'argument d'un plus grand soucis apporté au traitement de la maladie en 1991 par rapport à 1970 à tous les âges, pour expliquer la croissance du nombre des pathologies, est contredit par les observations de nombreux médecins universitaires et par certaines données de l'OMS, indiquant une croissance de la morbidité pour de nombreuses maladies, à la fois en nombre, en gravité, et en précocité depuis une vingtaine d'années (1980-1990, AISP, dossier de presse médicale).

Le regroupement des mortalités environnementales (DEP) par infections (pathogènes et commensaux), par maladies immunitaires (inflammations, maladies toxiques et immuno-toxiques), par tumeurs (malignes et bénignes), montre une *progression* de l'ensemble dans les 2 sexes de 1979 à 1990 (+ 5,54 % chez les hommes, + 3,01 % chez les femmes), alors que les mortalités liées à la génétique (DGP), subissent une franche *régression* de 1969 à 1990, poursuivant l'évolution observée depuis les années 1970 (- 39 %, dont - 37 % chez les femmes et - 33 % chez les hommes).

Si, pour les premières, initiées par l'environnement, la médecine montre ses limites, face à des maladies de gravité croissante, les mortalités plus dépendantes de la génétique poursuivent imperturbablement leur décroissance, peu dépendantes de l'environnement et profitant pleinement des progrès de la médecine.

L'évolution des mortalités DEP regroupées *par appareils* (3 appareils barrière), montre que :

- chez les hommes, les mortalités *respiratoires* se substituent aux mortalités *digestives*, plus abordables par la chirurgie qu'autrefois .
- chez les femmes, si les courbes présentent le même profil d'évolution que chez les hommes, les maladies respiratoires restent à un niveau nettement inférieur, évoquant chez les premiers, des facteurs professionnels et des modes de vie plus pathogènes.

De l'évolution des mortalités DEP regroupées *par mécanisme* il ressort que les *maladies toxiques et immuno-toxiques*, dominées par les cirrhoses alcooliques ou virales (efficacement traitées par greffe du foie aujourd'hui), régressent pour les 2 sexes, comme les *tumeurs bénignes*, peu nombreuses. Par contre, on note :

- une progression des décès par *cancers* chez les hommes depuis 1969 (+ 23 %), et une progression moindre, chez les femmes depuis 1986 (+ 1,33 %),
- une franche progression des mortalités par *infections spécifiques* (par pathogènes) dominées par le SIDA, qui remontent à 1979 pour les 2 sexes (+ 290 % chez les hommes, + 39 % chez les femmes), comme des *infections commensales* (+ 18 % chez les hommes, + 52 % chez les femmes),
- une progression régulière des *mortalités inflammatoires* depuis 1969 (+ 38 % chez les hommes, + 97 % chez les femmes).

Conclusion

La distinction effectuée ici, entre maladies à déterminismes environnemental ou génétique prédominants et initiateurs, reste partiellement aléatoire et soumise aux progrès de la recherche fondamentale, inégale dans ces 2 domaines.

Toute tentative de classification basée sur les déterminants, pour utile qu'elle soit, pourrait s'avérer d'une complexité croissante dans l'avenir, les facteurs environnementaux *non utiles* à la survie, s'insinuant de façon continue dans les facteurs *utiles* et dans les systèmes de leur gestion, créant de nouvelles anomalies métaboliques ou régulatrices dans tous les systèmes à fort potentiel génétique.

Parallèlement, les études montrant les liens entre dénaturation de l'environnement et maladies font apparaître de nombreux nouveaux syndromes. Le plus souvent attachées à un polluant, voire deux, exceptionnellement 3, elles montrent chaque fois une potentialisation des effets. Molhave souligne par ailleurs l'impact faiblement pathogène et réversible, d'un mélange de 22 polluants habituels dans les intérieurs danois, à des concentrations des centaines de milliers de fois inférieures aux « Normes » pendant 2 heures. Qu'en est-il quand l'exposition est *permanente et simultanée*, à des centaines de milliers de molécules très réactives, (radicaux libres, « cascades radicalaires ») intéressant l'ensemble des appareils ? Cette voie de recherche d'un nouveau type, indispensable pour rendre compte des nouveaux risques, devrait tout prochainement se développer. Dans l'attente, le « Principe de Précaution » doit sous-tendre le Droit Environnemental, étendu à l'ensemble des activités humaines.

Comme le dicton de Saint Thomas « ne croire que ce que l'on voit » se dissout dans la micropollution invisible, la potentialisation des impacts, en grand nombre, contredit l'adage de Paracelse « c'est la dose qui fait le poison ». En effet la dissémination dans les milieux, de « poisons » à l'état de traces quand ils sont des millions, de familles chimiques différentes, conduit à des risques affectant successivement les différents éléments cellulaires : hydrocarbures, détergents et solvants, peuvent dissoudre partiellement les membranes riches en graisse, préparant la pénétration des autres polluants, métaux lourds, pesticides, qui agissent de préférence sur les noyaux. Par ailleurs, les métaux sont connus pour être des catalyseurs des réactions enzymatiques qu'ils perturbent (accélérateurs ou inhibiteurs). L'essor de la toxicologie moléculaire cernerá ces mécanismes.

Ainsi grandit dans l'ensemble des appareils et des fonctions, le risque de maladies environnementales *nouvelles* (Kilburn, 1993, 1994, Nethercoot, 1993), et se trouve favorisé le risque de maladies environnementales *anciennes*, tandis que les maladies génétiques, moins sollicitées, restent plus stables pour un temps.

D'où il découle la nécessité de développer l'épidémiologie des liens entre morbidité et mortalité, d'une part, et dénaturation, de l'ensemble des milieux, d'autre part. Il est nécessaire d'inventer de nouvelles méthodologies prenant en compte l'ensemble des facteurs, répartis dans l'ensemble des milieux, et d'en évaluer les *potentialisations*. C'est *techniquement possible* et déjà réalisé par certains : ces pratiques doivent se généraliser. A partir de ces données concrètes, et seulement à partir d'elles, pourront être élaborés concepts et paramètres abstraits, sensés représenter la *réalité* sur la santé des populations, réalité que les spécialisations croissantes tendent à masquer.

La nouvelle épidémiologie devra donc poursuivre, en les amplifiant, les efforts entrepris depuis plusieurs années dans de nombreuses maladies, pour distinguer les déterminants Environnementaux des déterminants Génétiques, y compris quand les premiers s'introduisent dans les seconds, tandis que les *nouvelles techniques* de recherche devront tenir compte de la potentialisation des impacts.

Le problème de la dénaturation anthropique de la totalité de nos milieux, touchant aujourd'hui l'ensemble des pays industrialisés comme la France, et s'installant dans les P.V.D, ne sera résolu qu'en développant une économie intégrant l'herméticité croissante des activités humaines (production, usages) et la recherche d'une biodégradabilité accélérée et totale des productions.

A défaut d'une rapide, large et puissante prise de conscience du rôle du nouvel environnement anthropique dans la croissance des morbidités et de certaines mortalités (l'efficacité de la médecine n'étant pas infinie, ses limites semblent en cours de dépassement), à défaut d'une volonté de saisir l'opportunité du nécessaire rôle moteur de la nouvelle économie propre, l'avenir de l'espèce humaine pourrait s'avérer plus qu'affligeant.

BIBLIOGRAPHIE

- MOLHAVE L. and Coll., 1986. « Human Reactions to low concentrations of Volatil Organic Compounds », *Environment International*, 12, pp. 167-175.
- KENNETH HUDNEL H., and Coll., 1990. « Exposure to a Volatile Organic Mixture. II. Sensory », *Archives of Environmental Health*, 47, pp. 31-38.
- BARREGARD L and Coll., 1991. « Polyneuropathy possibly caused by 30 years of low exposure to n-hexane », *Scand. J., Work Environmental Health*, 17, pp. 205-207.
- OTTO D.A. and Coll., 1992. « Exposure of Humans to a Volatile Organic Mixture. I. Behavioral assessment », *Archives of Environmental Health*, 47, pp. 23-30.
- KOREN H.S. and Coll., 1992. « Exposure of Humans to a Volatile Organic Mixture III. Inflammatory response », *Archives of Environmental Health*, 47, pp. 39-44.
- WINGREN G., and Coll., 1993. « Epidemiologic studies of occupational cancer and related to complex mixtures of traces elements in the art glass industry », *Scand. J., Work Environmental Healths*, 19, suppl. 1, pp. 95-100.
- FRIBER G. L. and Coll., 1993. « Biological monitoring of Toxic metals », *Scand J., Work Environmental Health*, 19, suppl 1, pp. 7-13.
- MERTZ W. and Coll., 1993. « Risk assessment of essential elements », *Sand. J. Work Environmental Health*, 19, Suppl. 1, pp. 112-140.
- NETERCOTT J.R. and Coll. 1993. « Multiple Chemical Sensitive Syndrome : To ward a Working Case Definition », *Archives of Environmental Health*, 48, pp. 19-25.
- KILBURN K.H., 1993. « Symptoms, Syndrom and Semantics : « Multiple Chemical Sensitivity and Chronique Fatigue Syndrome ».
- KILBURN K.H., 1994. « Epidemics Then and Now : Chemicals replace Microbes and Degenerations oust Infections », *Archives of Environmental Health*, 49, pp. 3-5.
- SHATENSTEIN B., and Coll., 1995. « Mortality in two Jewish Populations - Montreal and Israel : Environmental Determinants of Differences », *International Journal of Epidemiology*, 24, pp. 730-738.
- ANDRIEU N., and Coll., 1996. « Use of Relatives of Cases as Controls to identify Risk factors when an interaction between Environmental and Genetic Factors Exists », *International Journal of Epidemiology*, 25, pp. 649-657.
- LI-CHING H. and Coll., 1996. « Ethnic differences in Immune Response to Hepatitis B Vaccine », *American Journal of Epidemiology*, 143, pp. 718-727.
- KAISER J., 1996. « New Yeast Study Finds Strength in Numbers » *Science*, 272, pp. 1418.
- STONEY SIMONS J.K., 1996. « Environmental Estrogens : can two « Alrights » Made a Wrong ? », *Science*, 272, pp. 1451.