

*Santé environnement*

# Investigation d'une suspicion de cas groupés d'affections thyroïdiennes à Sinnamary – Guyane, 2008

## Sommaire

Abréviations	2
Résumé	3
<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Épidémiologie des affections thyroïdiennes</b>	<b>4</b>
2.1 Dysthyroïdies biologiques	4
2.2 Anomalies morphologiques ou de structure de la thyroïde	5
<b>3. Méthode</b>	<b>6</b>
3.1 Présentation de la démarche et de ses objectifs	6
3.2 Description des cas	6
3.3 Évaluation des incidences	7
3.4 Description des ventes de traitements pour affections thyroïdiennes à Sinnamary	7
3.5 Description des données d'affection longue durée pour les affections thyroïdiennes à Sinnamary	8
3.6 État des connaissances sur les facteurs de risque	8
3.7 Description sommaire de l'environnement	8
3.8 Description de l'évolution des incidences entre les périodes de 2006 à 2008 et de 2009 à 2011	8
<b>4. Résultats</b>	<b>9</b>
4.1 Description de la population d'étude	9
4.2 Description des cas signalés	9
4.3 Incidences des affections thyroïdiennes parmi les cas diagnostiqués à Sinnamary entre janvier 2002 et avril 2008	11
4.4 Analyse des ventes de traitements pour affections thyroïdiennes	12
4.5 Analyse de la répartition géographique des ALD en Guyane	14
4.6 Facteurs associés aux affections thyroïdiennes	14
4.7 Description sommaire de l'environnement	15
4.8 Focus sur le mercure, le perchlorate d'ammonium et l'alumine	15
4.9 Description de l'évolution des diagnostics d'avril 2008 à juillet 2012	17
<b>5. Discussion</b>	<b>17</b>
<b>6. Perspectives</b>	<b>20</b>
Références bibliographiques	22
Annexes	24

# Investigation d'une suspicion de cas groupés d'affections thyroïdiennes à Sinnamary – Guyane, 2008

## Ce document a été rédigé par :

Luisiane Carvalho

Épidémiologiste, Cire Antilles-Guyane

Martine Ledrans

Coordonnateur de la Cire Antilles-Guyane

## Ont également contribué à l'élaboration de ce rapport :

Thierry Cardoso

Jean-Loup Chappert

Claude Flamand

Vanessa Ardillon

Épidémiologistes, Cire Antilles-Guyane

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'ensemble des personnes ayant contribué à la réalisation de cette investigation et plus particulièrement : Serge Caut (médecin libéral à Sinnamary), Françoise Eltgès (Agence régionale de santé (ARS) de Guyane), Laurence Leenhardt (Hôpital Pitié-Salpêtrière), Laurence Chérié-Challine (Institut de veille sanitaire (InVS)), Pascal Guénel (Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)), Philippe Quénel (InVS), Jean-Yves Girot (Caisse générale de sécurité sociale (CGSS) de la Guyane), Xavier Guillaume (Société pharmaceutique guyanaise (SPG), Christine Jasion (Direction de la santé et du développement social (DSDS) de Guyane), Olivier Rey (ARS), Garry Jean-Zéphirin (Services techniques de la commune de Sinnamary), Tobie Mgovo (Cophaguy/Ubipharm Guyane), Jérôme Morel (Direction de l'environnement, de l'aménagement et du logement (DEAL)), Pierre Viillard (Coopérative exploitation et répartition pharmaceutiques de la Guyane (Cerp)).

## Abréviations

<b>ALD</b>	Affections longue durée
<b>Anses</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>ARS</b>	Agence régionale de santé
<b>Cerp</b>	Coopérative exploitation et répartition pharmaceutiques
<b>CGSS</b>	Caisse générale de sécurité sociale
<b>Cire</b>	Cellule de l'InVS en régions Antilles-Guyane
<b>CSG</b>	Centre spatial guyanais
<b>CVS</b>	Cellule de veille sanitaire
<b>DEAL</b>	Direction de l'environnement, de l'aménagement et du logement
<b>DMCT</b>	Département des maladies chroniques et des traumatismes (InVS)
<b>DSDS</b>	Direction de la santé et du développement social
<b>DSE</b>	Département santé environnement
<b>Insee</b>	Institut national de la statistique et des études économiques
<b>Inserm</b>	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>MeHg</b>	Méthylmercure
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>Scompse</b>	Service de contrôle du milieu et de promotion de la santé environnementale
<b>SPG</b>	Société pharmaceutique de Guyane
<b>SU.VI.MAX</b>	Supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants
<b>TSH</b>	Thyréostimuline

# Résumé

## Contexte

Fin 2007, le médecin généraliste exerçant sur la commune de Sinnamary en Guyane, signalait à la Cellule de veille sanitaire de la Direction de la santé et du développement social (DSDS) de Guyane la survenue d'un nombre inhabituellement élevé de cas d'affections thyroïdiennes dans sa patientèle. La Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane (Cire Antilles-Guyane) a été chargée de valider et d'évaluer ce signal en collaboration avec les services sanitaires de la DSDS de Guyane.

## Méthode

Ce signal a été traité d'après la méthode pour l'évaluation et la prise en charge d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses publiée par l'Institut de veille sanitaire. L'évaluation de ce signal visait à répondre à deux questions : (i) le nombre de pathologies signalées correspondait-il à un regroupement inhabituel de cas dans le temps et dans l'espace ? (ii) la survenue de ces pathologies était-elle à mettre en association avec un ou plusieurs facteurs d'exposition communs ? D'un point de vue opérationnel, les étapes suivantes ont été suivies afin de répondre à ces questions : décrire les cas, évaluer les incidences et les comparer à celles disponibles dans la littérature, décrire les ventes de médicaments prescrits pour le traitement des affections thyroïdiennes ainsi que les affections longue durée (ALD) relatives à ces pathologies, réaliser un bilan des connaissances relatives aux facteurs de risque et décrire l'environnement afin d'évaluer la plausibilité d'un lien entre les pathologies et un facteur de risque partagé par les cas.

## Résultats

La période d'étude s'étendait de janvier 2002 à avril 2008. Au total, 26 personnes répondaient à la définition de cas, le sexe-ratio H/F était de 0,44 et l'âge médian de 44 ans [min=19 ; max=73]. Une augmentation du nombre de cas a été observée à partir de 2006 et plus particulièrement en 2007. La revue de la littérature a montré qu'il était plus logique de faire la distinction entre les types d'affections thyroïdiennes d'autant que les facteurs de risque peuvent être différents. Les anomalies anatomiques (goitres et nodules), accompagnées ou non d'hyperthyroïdie, étaient majoritaires et concernaient 73 % des cas. Parmi les hyperthyroïdies, les diagnostics d'hyperthyroïdie seule étaient les plus fréquents. De même, parmi les anomalies anatomiques, les nodules seuls étaient les plus fréquents. Aucun cas de cancer n'a été recensé parmi les cas.

Les taux annuels d'incidence des hyperthyroïdies, des nodules et des goitres étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes et respectivement égaux à 0,92, 1,11 et 0,74 ‰ habitants pour les femmes *versus* 0,46, 0,37 et 0,09 ‰ habitants pour les hommes. La comparaison avec les données de l'étude Supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants (SU.VI.MAX) réalisée en France, montre des incidences annuelles supérieures à Sinnamary pour les hyperthyroïdies.

Une carence en iode, la consommation d'aliments goitrigènes tel que le manioc, les antécédents familiaux, les facteurs hormonaux et reproductifs, l'âge ou encore le tabac sont connus pour être associés à des perturbations de l'activité thyroïdienne. Au niveau environnemental, 6 sites industriels et activités de service sont répertoriés sur la commune, aucun n'est classé comme site et sols pollués. L'état des connaissances actuel n'est pas en faveur d'un phénomène en lien avec les ions perchlorates, l'alumine ou encore le méthylmercure, composants chimiques connus pour être présents dans l'environnement de cette commune.

## Discussion et perspectives

Les pathologies thyroïdiennes diagnostiquées à Sinnamary semblent, d'une fréquence élevée en particulier chez les femmes. Toutefois, des incertitudes subsistent quant aux résultats quantitatifs de dosage des hormones thyroïdiennes permettant de classer les cas. De plus, le calcul des incidences repose sur le scénario le plus pénalisant pour les cas présentant plusieurs affections thyroïdiennes, conduisant ainsi à une surestimation des incidences. Par ailleurs la sensibilité du médecin déclarant, seul médecin de la commune, vis-à-vis de cette problématique peut induire une surreprésentation par une recherche diagnostique plus fréquente dans sa patientèle. Cette étude n'a pas mis en évidence de facteur spécifique à l'origine d'une exposition commune qui pourrait expliquer la hausse du nombre d'affections thyroïdiennes diagnostiquées à Sinnamary entre 2002 et 2008. La diversité des diagnostics posés et le fait que ces pathologies soient multifactorielles, ne permettent pas d'écarter l'hypothèse que ce regroupement soit le fait du hasard. Les données recueillies à partir de 2009 montrent que l'augmentation du nombre de cas ne s'est pas poursuivie : 4 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 4 ans. Une veille en lien avec le médecin déclarant est proposée afin de suivre l'évolution de la situation sanitaire.

# 1. Contexte

Fin décembre 2007, le médecin généraliste exerçant sur la commune de Sinnamary en Guyane (annexe 1), signalait à la Cellule de veille sanitaire (CVS)<sup>1</sup> de la Direction de la santé et du développement social (DSDS)<sup>2</sup> de Guyane la survenue d'un nombre particulièrement élevé de cas d'affections thyroïdiennes dans sa patientèle au cours de l'année 2007 par rapport au nombre qu'il avait l'habitude de voir les années précédentes.

Il rapportait, depuis 2001, 28 cas de dysthyroïdies diagnostiqués parmi ses patients en six ans dont 12 en 2007 dans une commune qui compte un peu plus de 3 000 habitants. Selon lui, la survenue de ces cas serait à mettre en relation avec une origine toxique.

À la demande de la direction de la DSDS de Guyane et de l'Institut de veille sanitaire (InVS), la Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane (Cire Antilles-Guyane)<sup>3</sup> a été chargée de valider et d'évaluer ce signal de suspicion de cas groupés d'affections thyroïdiennes en collaboration avec les services sanitaires de la DSDS Guyane.

## 2. Épidémiologie des affections thyroïdiennes

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou, qui produit des hormones thyroïdiennes (notamment la thyroxine et la triiodothyronine) à partir de la capture des ions iodure présents dans la circulation sanguine. L'activité de la glande thyroïde a une influence directe sur le métabolisme de base des cellules [1].

On distingue habituellement les pathologies thyroïdiennes de nature biologique (hypo et hyperthyroïdies) des pathologies morphologiques et de structure (goitres et nodules).

Parmi les signes possibles induits par l'hypothyroïdie on distingue notamment un état de somnolence, de la frilosité, des œdèmes ainsi qu'un risque de bradycardie. L'hyperthyroïdie peut se traduire par une excitabilité et une irritabilité, un risque d'ostéoporose, la perte de poids, une thermophobie ou encore un risque de tachycardie [1].

Les études de prévalence des maladies thyroïdiennes se heurtent à des difficultés diagnostiques et à l'absence, pour les dysthyroïdies biologiques, de consensus international sur la définition de cas. L'incidence est encore plus délicate à estimer car elle est soumise non seulement à des difficultés diagnostiques mais nécessite par ailleurs un long suivi de cohortes assez puissantes [2]. Les informations relatives ci-après sont extraites du rapport de l'étude SU.VI.MAX (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) publiée en 2009 [2] et qui peut être considérée comme une référence.

### 2.1. Dysthyroïdies biologiques

Une dysthyroïdie est déterminée par des concentrations d'hormones thyroïdiennes anormales. Il n'existe pas de consensus international sur les seuils de concentrations plasmatiques à prendre en compte pour définir ces pathologies ce qui rend difficile les comparaisons d'incidence et de prévalence d'une étude à l'autre [2].

---

<sup>1</sup> Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2010 : Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaires (CVAGS)

<sup>2</sup> Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2010 : Agence régionale de santé de Guyane (ARS)

<sup>3</sup> Depuis 2010 : Cellule de l'InVS en régions Antilles-Guyane

### **2.1.1. Hypothyroïdie**

Une hypothyroïdie est déterminée par des concentrations plasmatiques élevées de TSH (thyroïdostimuline) et basses de T4L (thyroxine libre). Une hypothyroïdie infraclinique est définie par un taux de TSH élevé avec un taux de T4L normal.

L'hypothyroïdie est une affection assez fréquente dans la population adulte (jusqu'à 10,3 % chez les sujets de plus de 60 ans et plus d'après l'étude de cohorte Framingham aux États-Unis [2]). Les femmes sont 2 à 3 fois plus touchées et sa fréquence augmente avec l'âge. Les études d'incidence disponibles, peu nombreuses et peu comparables entre elles, relatent des incidences comprises entre 0,3 et 5,2 cas/1 000 habitants par an chez les femmes et 0,3 à 1,2 cas/1 000 hab. par an chez les hommes, selon les classes d'âge.

### **2.1.2. Hyperthyroïdie**

Une hyperthyroïdie est déterminée par des concentrations en TSH basse et de T4L ou de T3L (triiodothyronine) élevées. Une hyperthyroïdie infraclinique est définie par un taux de TSH basse avec des taux de T4L et T3L normales.

L'hyperthyroïdie est une affection assez fréquente dans la population adulte : 3,9 % chez des sujets de plus de 60 ans aux États-Unis et 6 % en Grande Bretagne. Selon les études et les classes d'âge, les incidences sont comprises entre 0,4 et 1,5 cas/1 000 hab. par an chez les femmes et au plus égales à 0,1 cas/1 000 hab. par an chez les hommes.

## **2.2. Anomalies morphologiques ou de structure de la thyroïde**

### **2.2.1. Goitre**

L'examen clinique et notamment la palpation permettent de diagnostiquer un goitre qui correspond à une augmentation du volume de la thyroïde. Un goitre est défini par un volume total de la thyroïde supérieur ou égal à 18 ml chez la femme et 25 ml chez l'homme calculé après échographie. Dans l'étude SU.VI.MAX [2], la prévalence de goitre à la palpation est estimée à 12,8 % (soit 13,9 % chez les femmes de 35 à 60 ans et 11,3 % chez les hommes de 45 à 60 ans). La fréquence de goitre augmente avec l'âge et affecte plus particulièrement les femmes.

### **2.2.2. Nodule**

La prévalence des nodules (excroissance localisée de la glande thyroïde) augmente avec l'âge et les femmes ont une prévalence plus élevée que les hommes. La prévalence des nodules dans la population générale est de 3 à 5 % pour les nodules identifiés par palpation, de 30 à 40 % pour ceux identifiés par échographie et de 40 à 50 % pour la recherche dans les séries de pièces autopsiées. Dans l'étude de cohorte Framingham aux États-Unis, la prévalence des nodules, étudiée par la technique de palpation, en population générale était estimée à 4,2 % et l'incidence annuelle à 0,11 % chez les femmes et à 0,06 % chez les hommes.

## 3. Méthode

### 3.1. Présentation de la démarche et de ses objectifs

Ce signal a été traité d'après la méthode décrite dans le guide méthodologique [3] pour l'évaluation et la prise en charge d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses ou « cluster » publié par l'InVS.

Le présent rapport correspond aux deux premières étapes de la démarche d'évaluation d'un cluster qui consistent d'une part à réaliser une évaluation sommaire du signal afin de déterminer si la situation d'agrégat spatio-temporel est plausible et d'autre part, à étayer les informations collectées en vue de formuler des hypothèses épidémiologiques. Dès lors que le signal est réceptionné, il s'agit de décrire les cas en termes de temps, lieux et personnes, d'investiguer sommairement l'environnement et d'analyser l'ensemble des données afin de décider de la poursuite de l'investigation. L'analyse des données collectées doit permettre d'évaluer s'il existe un excès de cas et d'étudier la plausibilité que l'exposition suspectée (s'il y en a une) génère le type de problème rapporté. S'il s'avère qu'un problème environnemental est reconnu, il s'agit de réduire, voire de supprimer, l'exposition de la population concernée.

L'évaluation de ce signal visait donc à répondre à deux questions :

- le nombre de pathologies signalées correspondait-il à un regroupement inhabituel de cas dans le temps et dans l'espace ?
- la survenue de ces pathologies était-elle à mettre en association avec des facteurs d'exposition partagés par les cas ?

D'un point de vue opérationnel, les objectifs suivants ont été suivis afin de répondre à ces questions et de conclure sur l'existence d'un agrégat explicable et les mesures à mettre en œuvre :

1. Décrire les cas.
2. Évaluer les incidences à partir des informations issues de la déclaration faite par le médecin à l'origine du signal.
3. Décrire l'évolution des ventes de médicaments prescrits pour le traitement des affections thyroïdiennes ainsi que la répartition géographique des affections longue durée (ALD) relatives à ces pathologies. Ce troisième objectif a été retenu compte tenu de la spécificité de ce signal et des difficultés pressenties au moment de sa réception pour obtenir des données de référence sur ces pathologies.
4. Réaliser une synthèse dans la littérature des connaissances relatives aux facteurs de risque.
5. Décrire l'environnement général des cas (environnement physique, alimentaire, comportemental...).
6. Comparer l'évolution des incidences entre deux périodes : 2006 à 2008 et 2009 à 2011.

### 3.2. Description des cas

La première démarche pour vérifier l'existence d'un éventuel excès de cas a été de décrire les cas à partir des éléments recueillis par le médecin coordonnateur de la CVS par la consultation des dossiers médicaux des patients. Ces éléments comprenaient des informations relatives à chaque patient présentant une affection thyroïdienne diagnostiquée par le médecin déclarant, et notamment : sa date de naissance, le lieu de résidence, les investigations anatomiques réalisées, les dosages hormonaux, les facteurs favorisants identifiés, la présence de goitre dans la famille et sa prise en charge thérapeutique.

Un cas a été défini comme toute personne résidant à Sinnamary et ayant fait l'objet d'un diagnostic d'affection thyroïdienne par le médecin de Sinnamary entre janvier 2002 (pas de cas rapporté en 2001) et avril 2008.

Les données disponibles ont permis de classer les cas selon le type d'affection thyroïdienne, parmi eux, certains présentaient plusieurs affections sans que les données ne permettent de distinguer l'ordre d'apparition de ces affections.

Par ailleurs, une réunion téléphonique s'est tenue en mars 2008 entre la Cire Antilles-Guyane et le médecin déclarant afin d'apporter des compléments d'information sur le problème de santé signalé.

### **3.3. Évaluation des incidences**

Au-delà de la sollicitation du Département santé environnement (DSE) et du Département des maladies chroniques et traumatismes (DMCT) de l'InVS visant à disposer d'informations relatives à l'épidémiologie des affections thyroïdiennes, la Cire Antilles-Guyane s'est appuyée sur les données d'incidence restituées dans le rapport de l'étude SU.VI.MAX.

La cohorte SU.VI.MAX [2] était un essai clinique randomisé en double aveugle vs placebo testant l'efficacité d'une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants à doses nutritionnelles sur la prévention primaire des cancers, des maladies cardiovasculaires et de la mortalité. Elle s'est déroulée en France, entre 1994 et 2002 incluant 12 741 sujets parmi des femmes âgées de 35 à 60 ans et des hommes âgés de 45 à 60 ans. Au titre de facteurs de risque possibles du cancer de la thyroïde, les pathologies thyroïdiennes de nature biologique (hypothyroïdies et hyperthyroïdies) et morphologiques (nodules et goitres) y ont également été étudiées. Les résultats de l'estimation de l'incidence des maladies thyroïdiennes à partir des données recueillies dans SU.VI.MAX ont été publiés en 2009 et ont servi de point de comparaison avec les incidences des affections thyroïdiennes calculées pour la population de Sinnamary.

Le calcul des incidences pour la population de Sinnamary a été réalisé sur la base du recensement de 2007 de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

Le classement des cas en fonction du type d'affection thyroïdienne a été effectué à partir des données médicales et biologiques disponibles. Un certain nombre de cas a été classé sur la base de résultats biologiques quantitatifs comparés aux seuils de référence utilisés par le laboratoire ayant réalisé les dosages mais pour d'autres cas, ces dosages n'étaient pas disponibles et seules des mentions qualitatives ont permis de les classer. Ces données, relativement succinctes, n'ont pas toujours permis de distinguer l'ordre d'apparition des différents types d'affections thyroïdiennes pour les cas qui en ont présenté plusieurs (par exemple à la fois un goitre et une hyperthyroïdie). Aussi, au risque de surestimer l'incidence de certains types d'affection, il a été décidé de calculer des incidences en tenant compte du scénario le plus pénalisant : les cas présentant plus d'une affection thyroïdienne ont été inclus dans le calcul d'incidence de chaque type d'affection.

Une évaluation par sexe et pour certaines classes d'âge a complété le calcul des incidences globales. Après avoir calculé les incidences globales toutes classes d'âge confondues (correspondant à la patientèle vue par le médecin déclarant) et par sexe, nous avons calculé les incidences chez les 35-59 ans pour les femmes et les 45-59 ans pour les hommes afin de faire un comparatif avec classes d'âges étudiées dans SU.VI.MAX (35-60 ans chez les femmes et 45-60 ans chez les hommes).

### **3.4. Description des ventes de traitements pour affections thyroïdiennes à Sinnamary**

La description de l'évolution des ventes de traitement pour affection thyroïdienne a également été explorée afin d'apporter des compléments d'information dans la vérification du signal. Ces données ont été recueillies dans le courant de l'année 2008 auprès des trois grossistes répartiteurs de Guyane. Les traitements par des hormones thyroïdiennes (liothyronine, lévothyroxine sodique, l<sub>3</sub>thyroxine

sodique et tiratricol) ainsi que par des antithyroïdiens (benzylthiouracile et carbimazole) étaient visés par ce recueil qui comprenait le nombre de spécialités (commerciales et génériques) vendues en Guyane par commune et par an entre 2000 et 2008.

### **3.5. Description des données d'affection longue durée pour les affections thyroïdiennes à Sinnamary**

Les données de la répartition géographique des ALD relatives à des problèmes liés à la thyroïde, reconnues entre 1998 et 2007, ont également été recueillies en 2008 auprès de la Caisse générale de la sécurité sociale (CGSS) de Guyane et analysées.

### **3.6. État des connaissances sur les facteurs de risque**

Concernant les facteurs de risque, notamment environnementaux, associés aux pathologies thyroïdiennes, la Cire Antilles-Guyane a également fait appel à l'expertise du DSE, du DMCT et de spécialistes (chercheurs et cliniciens) en complément d'une recherche bibliographique sur le sujet. Les éléments d'information ainsi obtenus ont permis d'orienter le recueil d'informations sur les patients mais aussi l'investigation environnementale, notamment la recherche de sources environnementales pouvant éventuellement être mises en relation avec les cas recensés.

### **3.7. Description sommaire de l'environnement**

Le DSE de la DSDS (devenu Service de contrôle des milieux et promotion de la santé environnementale depuis la mise en place des ARS) a été sollicité par la Cire Antilles-Guyane pour apporter son expertise quant à la description sommaire de l'environnement. En complément, il a été demandé des informations sur l'historique des composés utilisés par le Centre spatial guyanais (CSG).

### **3.8. Description de l'évolution des incidences entre les périodes de 2006 à 2008 et de 2009 à 2011**

Le dernier signalement fait par le médecin de Sinnamary datait d'avril 2008. Suite à l'analyse des données relatives à la période d'étude (janvier 2002 à avril 2008), deux épidémiologistes de la Cire Antilles-Guyane se sont entretenus avec le médecin de Sinnamary en août 2012 afin de compléter le recueil de données et étudier l'évolution de la situation. Il était prévu de comparer l'évolution des incidences sur des périodes de trois ans, soit entre la fenêtre temporelle de 2006 à 2008 et celle de 2009 à 2011. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux sur la base des variables descriptives utilisées lors de la 1<sup>re</sup> analyse.

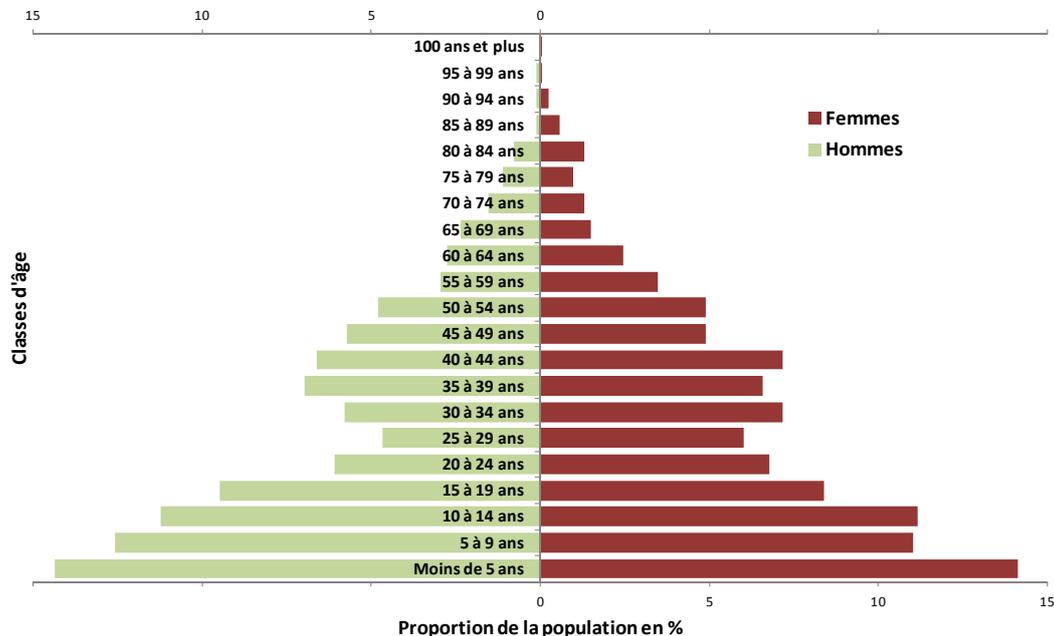
## 4. Résultats

### 4.1. Description de la population d'étude

Sinnamary est une commune du littoral guyanais, localisée à 42 km au nord-ouest de Kourou et qui comprend 3 110 habitants [4]. Cette commune, à l'instar de la Guyane dans son ensemble, est une commune jeune (figure 1), où les plus de 60 ans représentent à peine 8,4 % de la population. Il y a autant d'hommes que de femmes ; le sexe-ratio (H/F) étant de 1,01.

Figure 1 |

Pyramide des âges, par classe d'âge de cinq ans, de la population de la commune de Sinnamary, Guyane (Données : recensement de 2007 - Insee)



### 4.2. Description des cas signalés

Le premier cas d'affection thyroïdienne a été diagnostiqué en 1995<sup>4</sup> et une augmentation du nombre de cas a été observée plus particulièrement depuis 2006. Lors de l'entretien téléphonique avec la Cire en mars 2008, le médecin déclarant (installé sur cette commune depuis 1991) a affirmé n'avoir pas eu à prendre en charge ce type de pathologie avant 1997 et de ne pas avoir modifié ses pratiques professionnelles concernant la recherche de ces pathologies avant son signalement. En revanche, à partir de février 2008, il a systématiquement prescrit un bilan hormonal à ses patients sur la base de signes cliniques évocateurs d'une pathologie thyroïdienne.

<sup>4</sup> Lors de l'entretien avec le médecin traitant en août 2012, l'ensemble des cas ont été passés en revue afin de recueillir des informations complémentaires ; la notion de cancer (microcarcinome de la thyroïde) a alors été relevée pour ce cas pour qui l'année de diagnostic a également été corrigée.

Au total, 37 personnes présentant une affection thyroïdienne ont été diagnostiquées entre 1995 et avril 2008 dont une perdue de vue. Parmi ces 37 personnes, 26 répondent à la définition de cas. Les femmes étaient plus de deux fois plus nombreuses que les hommes ; le sexe-ratio H/F parmi les cas est de 0,44 (8/18) et l'âge médian est de 44 ans [min=19 ; max=73].

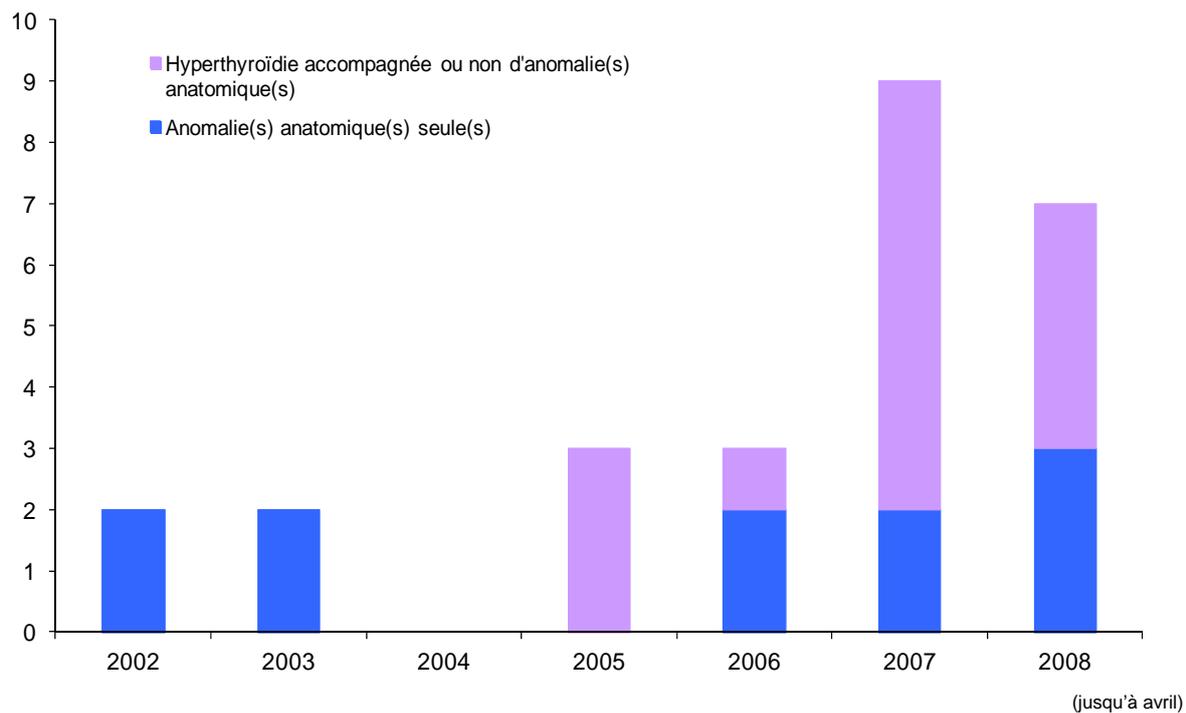
Parmi les cas, il n'y a pas de différence significative entre la moyenne d'âge des hommes (53 ans) et celle des femmes (41 ans) (test de Student,  $p > 0,05$ ).

Entre 2002 et 2005, zéro à trois nouveaux cas étaient diagnostiqués chaque année (figure 2). Une augmentation a été observée en 2006 (n=4) et plus particulièrement en 2007 qui correspond à l'année durant laquelle le plus grand nombre de cas a été recensé (n=9). La fin de la période d'étude correspond au mois d'avril 2008 et jusqu'à cette date sept cas avaient été signalés en 2008.

Parmi les diagnostics les plus fréquemment posés on observe : 7 cas d'hyperthyroïdie isolée et 7 cas présentant des nodules isolés (tableau 1). Sur les 26 cas, 10 présentaient plusieurs types d'affections thyroïdiennes dont 9 pour lesquels il n'a pas été possible de distinguer l'ordre d'apparition au vu des informations disponibles. Les anomalies anatomiques, qu'elles soient ou non accompagnées de dysthyroïdies biologiques, étaient majoritaires et concernaient 73 % des cas. Aucun cas de cancer de la thyroïde n'a été recensé sur la période définie pour l'étude. En dehors de la période d'étude, un cas de microcarcinome de la thyroïde avait été diagnostiqué en 1995.

I Figure 2 I

Distribution des cas d'affections thyroïdiennes entre janvier 2002 et avril 2008 à Sinnamary – Guyane



Plus d'un cas sur quatre avait dans sa famille des personnes qui présentaient une anomalie anatomique thyroïdienne de type goitre. Deux cas présentaient comme facteur de risque l'exposition au tabac.

Tous les cas étaient situés dans la zone urbaine de Sinnamary sans regroupement particulier.

## I Tableau 1 I

Nombre de cas observés par type d'affection thyroïdienne entre janvier 2002 et avril 2008 à Sinnamary, Guyane

<i>Type d'affection</i>	<i>Nb de cas</i>
<b><i>Hyperthyroïdie isolée ou non</i></b>	<b>15</b>
Hyperthyroïdie	7
Hyperthyroïdie + goitre	1
Hyperthyroïdie + nodule(s)	3
Hyperthyroïdie + goitre + nodule(s)	4
<b><i>Anomalies anatomiques</i></b>	<b>11</b>
Nodule(s)	7
Goitre	2
Goitre + nodule(s)	2

### 4.3. Incidences des affections thyroïdiennes parmi les cas diagnostiqués à Sinnamary entre janvier 2002 et avril 2008

Sur la période d'étude, 26 patients répondaient à la définition de cas, ce qui correspond à une incidence globale des affections thyroïdiennes de 1,2 pour 1 000 habitants chaque année sur la commune de Sinnamary, et à une incidence annuelle de 1,7 pour 1 000 hab. chez les femmes contre 0,7 pour 1 000 hab. chez les hommes.

Le tableau 2 présente les incidences pour chaque type d'affection thyroïdienne prenant en compte le scénario aboutissant aux incidences les plus élevées pour ce qui concerne les cas présentant plusieurs types d'affections thyroïdiennes. L'incidence globale annuelle des hyperthyroïdies à Sinnamary est de 0,69 cas pour 1 000 hab., celle des nodules de 0,73 et celle des goitres de 0,41.

Lorsqu'on s'intéresse à la répartition par sexe, on remarque que ces incidences sont plus élevées chez les femmes. Parmi les femmes, l'incidence annuelle des hyperthyroïdies est de 0,92 cas pour 1 000 hab., celle des nodules de 1,11 et celle des goitres de 0,74. Pour les hommes, l'incidence annuelle des hyperthyroïdies est égale à 0,46 cas pour 1 000 hab., celle des nodules à 0,37 et enfin celle des goitres à 0,09.

I Tableau 2 I

Incidences par type d'affection thyroïdienne, par sexe, pour les cas diagnostiqués entre janvier 2002 et avril 2008 à Sinnamary – Guyane (incidence annuelle pour 1 000 hab.)

a. Toutes classes d'âge confondues

i <sub>hyperthyroïdies</sub>			i <sub>nodule(s)</sub>			i <sub>goitres</sub>		
i <sub>Global</sub>	i <sub>♀</sub>	i <sub>♂</sub>	i <sub>Global</sub>	i <sub>♀</sub>	i <sub>♂</sub>	i <sub>Global</sub>	i <sub>♀</sub>	i <sub>♂</sub>
0,69	0,92	0,46	0,73	1,11	0,37	0,41	0,74	0,09

b. Chez les [35-59] ans pour les femmes et les [45-59] ans pour les hommes

i <sub>hyperthyroïdies</sub>			i <sub>nodule(s)</sub>			i <sub>goitres</sub>		
i <sub>Global</sub>	i <sub>♀</sub>	i <sub>♂</sub>	i <sub>Global</sub>	i <sub>♀</sub>	i <sub>♂</sub>	i <sub>Global</sub>	i <sub>♀</sub>	i <sub>♂</sub>
1,14	1,36	0,68	0,91	1,36	0	0,68	1,02	0

#### 4.4. Analyse des ventes de traitements pour affections thyroïdiennes

Le nombre de spécialités (commerciales et génériques) vendues en Guyane par commune et par an a pu être recueilli de façon partielle auprès des grossistes répartiteurs de Guyane.

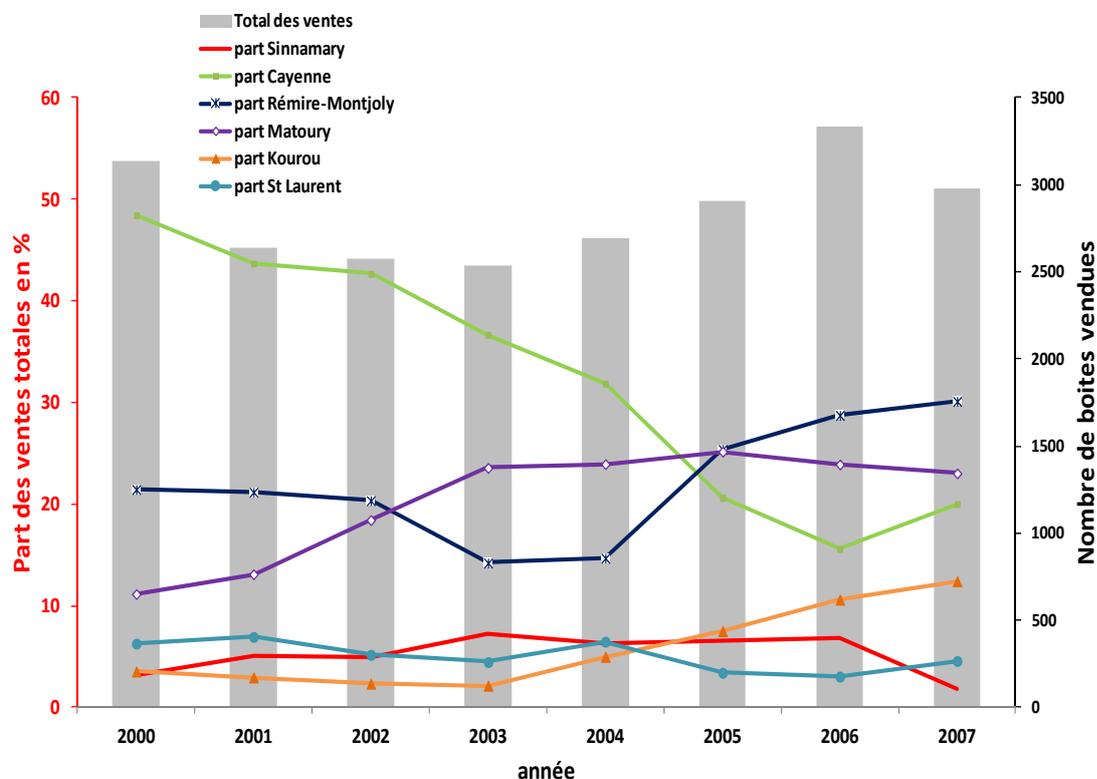
Un des trois grossistes répartiteurs ne fournissait plus la pharmacie de Sinnamary depuis 2003, il a par conséquent été exclu de l'analyse. Nous avons par ailleurs obtenu les données des ventes annuelles par commune entre 2000 et 2007 pour un autre grossiste (Coopérative exploitation et répartition pharmaceutiques (Cerp)) et les données mensuelles par commune entre novembre 2005 et avril 2008 pour le troisième (Cophaguy). Pour ce dernier, le mode d'archivage des données historiques n'a pas permis de recueillir l'ensemble des données pour la période demandée, à savoir 2000 à 2008. Cette différence de période d'étude pour les données de ces deux grossistes explique qu'elles n'ont pu être analysées que séparément.

L'évolution des ventes annuelles globales de traitements pour affections thyroïdiennes entre 2000 et 2007 par la Cerp (figure 3) indique une diminution des ventes entre 2000 et 2001 et une tendance à l'augmentation entre 2003 et 2007. En moyenne, 2 848 boîtes étaient vendues chaque année à cette période, avec un minimum de 2 533 boîtes vendues en 2003 et un maximum de 3 330 boîtes atteint en 2006.

La majeure partie des traitements était vendue à Cayenne (en moyenne 32,4 % des ventes), à Rémire-Montjoly (22,0 %) et à Matoury (20,3 %). Les communes de Kourou, St-Laurent et Sinnamary représentaient respectivement en moyenne 5,8, 5,0 et 5,2 % des ventes annuelles. La part des ventes de Sinnamary est restée relativement stable sur la période, hormis une diminution en 2007.

I Figure 3 I

Évolution des ventes totales annuelles de spécialités (en nombre de boîtes) pour le traitement des affections thyroïdiennes, en Guyane sur la période de janvier 2000 à décembre 2007 (source Cerp)



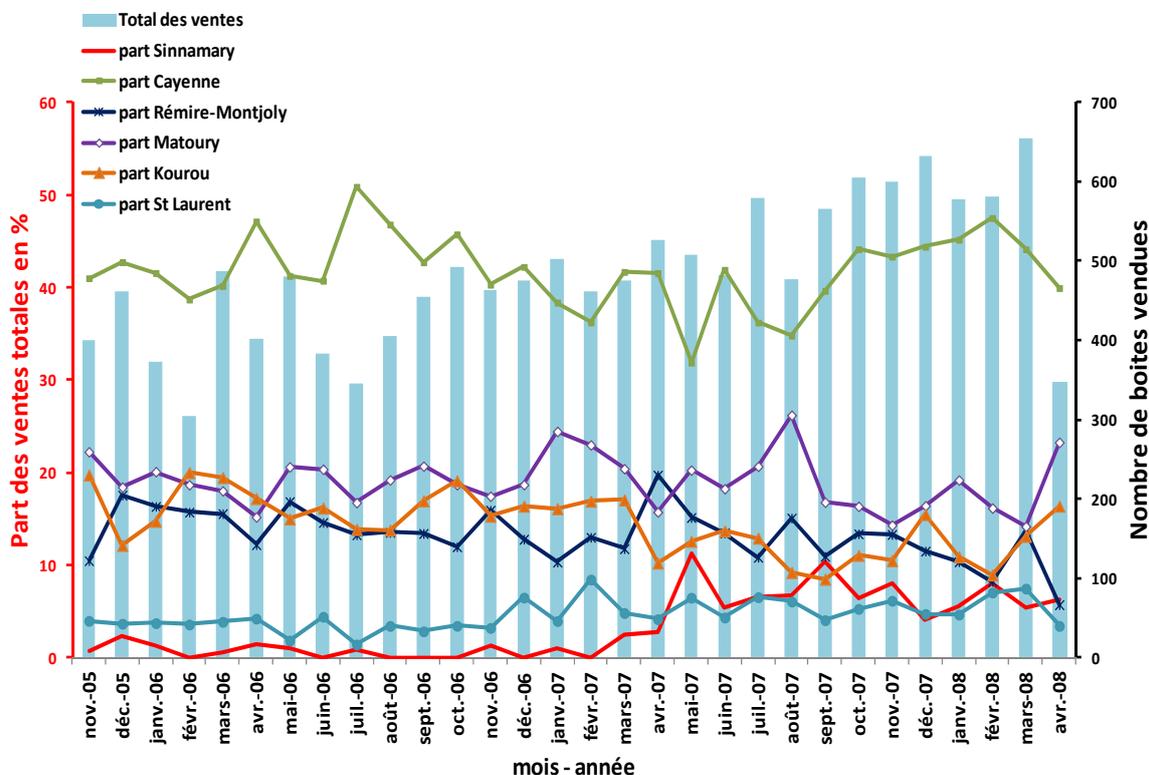
En ce qui concerne l'évolution mensuelle des ventes globales de la Cophaguy entre novembre 2005 et avril 2008 (figure 4), on observe une tendance à la hausse du total des ventes mensuelles jusqu'en mars 2008. Cayenne représente 41,8 % des ventes totales de traitements pour les affections sur cette période, Matoury couvre 19,0 %, Kourou représente 14,5 %, Rémire-Montjoly 13,2 %, St-Laurent du Maroni 4,6 % et Sinnamary 3,3 %.

Une augmentation sensible de la part des ventes à Sinnamary est observée entre mars et mai 2007 avec un maximum atteint en mai 2007 (11,2 % des ventes totales). Les ventes mensuelles sont ensuite restées relativement stables entre juin 2007 et avril 2008 et à des niveaux supérieurs à ceux observés entre novembre 2005 et février 2007 *versus* 34,9 boîtes/mois entre mars 2007 et avril 2008.

De novembre 2005 à février 2007, les ventes à Sinnamary concernaient majoritairement du carbimazole (néomercazole<sup>®</sup>) avec 74,5 % des boîtes vendues (n=47 boîtes, toutes spécialités confondues). À partir de mars 2007 jusqu'en avril 2008, le carbimazole (néomercazole<sup>®</sup>) représentait 46,9 % des ventes (n=488 boîtes), la lévothyroxine (lévothyrox<sup>®</sup>) 49,8 % et le benzylthiouracile (basdène<sup>®</sup>) 3,3 %.

I Figure 4 I

Évolution des ventes totales mensuelles de spécialités (en nombre de boîtes) pour le traitement des affections thyroïdiennes, en Guyane sur la période de novembre 2005 à avril 2008 (source Copahuguy)



#### 4.5. Analyse de la répartition géographique des ALD en Guyane

Au total 77 inscriptions en ALD pour des problèmes liés à la thyroïde ont été répertoriées par la CGSS entre 1998 et 2007 en Guyane. Sur ces 77 inscriptions, 52 (dont 2 pour lesquelles le lieu de résidence du patient n'est pas connu) ont été rédigées entre 2002 et 2007, cependant aucune ne concerne les résidents de Sinnamary.

#### 4.6. Facteurs associés aux affections thyroïdiennes

Parmi les facteurs de risque environnementaux associés aux pathologies thyroïdiennes, l'exposition à une source radioactive [5] est un facteur de risque largement décrit. Cependant, il est associé au cancer de la thyroïde, pathologie qui n'a pas été retrouvée parmi les cas recensés à Sinnamary.

L'iode est un élément essentiel à la fabrication des hormones thyroïdiennes T4 et T3. Une carence chronique en iode est associée à l'augmentation de la masse de la glande thyroïde (goitre) et à la survenue de l'hypothyroïdie [6,7]. Parmi les autres facteurs de risque connus, la consommation de certains aliments dits goitrigènes [8,9] tels que le manioc, le rutabaga ou le navet, peut conduire à une augmentation de la masse de la glande thyroïde et donc à la survenue de goitre. Les antécédents

familiaux, les facteurs hormonaux et reproductifs, l'âge [10,11] sont également associés à des dysfonctionnements de la thyroïde, de même que la consommation de tabac [12,13] qui provoque une augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes et une diminution de la TSH dans le sang. Certaines études expérimentales [14,15], parfois controversées, soulèvent des interrogations quant à l'effet de substances chimiques tels que le nitrate, le thiocyanate [10] (substance retrouvée entre autres dans le tabac et le manioc), le perchlorate, les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines ou encore certains pesticides comme le DDT, sur l'équilibre hormonal thyroïdien.

## 4.7. Description sommaire de l'environnement

Au total, six sites industriels et activités de service sont répertoriés sur la commune de Sinnamary sur le site *Basias*<sup>5</sup> :

- la décharge municipale : située à 2,6 km de la ville, sa date d'ouverture n'a pas pu être renseignée. Y étaient collectés des ordures ménagères et des déchets non dangereux. Elle est fermée depuis juin 2009 pour mise aux normes européennes. D'après les informations fournies sur place par le directeur des services techniques et informatiques de la commune, un enfouissement des déchets est prévu. Actuellement les déchets sont acheminés vers Kourou et il n'est pas prévu que cette décharge soit rouverte ;
- le CSG : site industriel chimique, fonctionnel depuis juillet 1999 ;
- une carrière en fonctionnement depuis mars 1997 ;
- un commerce de gros, de détail, de desserte de carburants en magasin spécialisé (station-service), exploité depuis mars 1997. Une 2<sup>e</sup> station essence a été ouverte depuis à l'entrée de la ville (non répertoriée dans *Basias*) ;
- la maison des pêcheurs qui à l'origine devait servir de dépôt de liquides inflammables, finalement n'a jamais été ouverte pour défaut de mise aux normes. Actuellement, seule une partie du bâtiment est utilisée pour mise à disposition de glace pour les pêcheurs ;
- la centrale hydraulique de Petit-Saut, située à environ 30 km de la ville, en activité depuis janvier 1994 et à partir de laquelle de l'électricité est produite, transportée et distribuée.

Aucun site et sols pollués (ou potentiellement pollués) n'est répertorié dans *Basol*<sup>6</sup> pour la commune de Sinnamary. La liste des polluants prise en considération pour le classement de ces sites est indiquée en annexe 2.

## 4.8. Focus sur le mercure, le perchlorate d'ammonium et l'alumine

Dans ce paragraphe, nous présentons les informations disponibles sur les effets possibles sur la thyroïde pour trois composés connus pour être présents dans l'environnement de Sinnamary : le mercure, le perchlorate d'ammonium et l'alumine.

Une contamination environnementale et humaine par le mercure a été mise en évidence en Guyane. Des études expérimentales chez des fœtus de souris exposés *in utero* au méthylmercure (MeHg) ont mis en évidence l'inhibition de la déiodinase de type 2, ainsi que l'inhibition de l'activité de la déiodinase de type 3 présente dans le cerveau (la déiodinase est une molécule qui participe au processus d'élaboration de l'hormone thyroïdienne T4). D'autres études chez le rat ont montré qu'une injection de MeHg produisait une diminution transitoire de la concentration de T4 puis une

<sup>5</sup> Base de données créée par un arrêté du ministère chargé de l'environnement en 1998 et mise en œuvre par le Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM), elle fait l'inventaire des anciens sites industriels et activités de service. Accessible sur : [http://basias.brgm.fr/donnees\\_resultat.asp](http://basias.brgm.fr/donnees_resultat.asp)

<sup>6</sup> Base de données du ministère chargé de l'écologie répertoriant les sites et sols pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics à titre préventif ou curatif. Accessible sur : <http://basol.ecologie.gouv.fr/recherche.php>

augmentation de la concentration de TSH dans le sérum [16]. Chez l'Homme, une étude canadienne a mis en évidence une association positive entre l'augmentation de la concentration de TSH et une forte exposition au mercure parmi une population consommatrice de poissons d'eau douce [16]. Cependant les auteurs de cette étude soulèvent eux-mêmes certaines limites, à savoir : un effectif insuffisant, le recrutement des participants basé sur le volontariat induisant ainsi un manque de représentativité vis-à-vis de la population dont l'échantillon était issu, mais aussi le fait que l'activité de la thyroïde est influencée par le statut en iode et également par d'autres polluants présents dans l'environnement et non pris en compte dans cette étude.

En Guyane, outre les orpailleurs, la contamination au mercure concerne en population générale les personnes qui consomment régulièrement et en quantités importantes certains poissons prédateurs ; ces personnes sont exposées à des doses élevées de MeHg. Une enquête d'imprégnation a été réalisée en 2001 sur un échantillon de la population de Sinnamary. La moyenne géométrique d'imprégnation de la population était de 1,8 µg/g de cheveux et 5 % de la population présentait une concentration de mercure supérieure ou égale à 10 µg/g de cheveux (la concentration la plus élevée atteignait 22,4 µg/g de cheveux) [17]. Les valeurs de référence de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont de 2 µg/g de cheveux en moyenne pour une population non exposée, avec la valeur seuil de 10 µg/g de cheveux au-delà de laquelle il peut exister un risque d'atteinte neurologique chez l'enfant. Cette dernière valeur a été réévaluée ; l'apport tolérable de méthylmercure par l'alimentation est désormais de 1,6 µg/kg de masse corporelle par semaine pour les femmes en âge de procréer (afin de protéger d'embryon et le fœtus) et de 3,2 µg/kg de masse corporelle par semaine pour l'adulte [18]. Parmi les personnes présentant des dysfonctionnements de l'activité de la thyroïde à Sinnamary, une femme a déclaré être une grande consommatrice de poisson.

Le CSG, situé à quelques dizaines de kilomètres de Sinnamary, utilise le perchlorate d'ammonium comme oxydant pour les propulseurs des fusées Ariane depuis décembre 1999. Les ions perchlorate, très solubles dans l'eau, entrent dans la composition d'engrais et sont aussi utilisés sous forme de perchlorate d'ammonium (NH<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub>) en tant qu'oxydant dans les munitions d'armes à feu, les missiles, les roquettes et les feux d'artifice. D'après un rapport de la Direction de l'environnement, de l'aménagement et du logement de Guyane (DEAL) [19], le perchlorate d'ammonium est utilisé sur le site du CSG sous forme de poudre composée de particules de 200 µm et de 9 µm. En 2009, les rejets particuliers ont été estimés à 275 kg/an et les rejets aqueux à 7 833 kg/an pour un total de 2 750 tonnes de perchlorate d'ammonium utilisé chaque année. Des filtres de 0,5 µm permettent de filtrer les évacuations d'air des bâtiments où est manipulé le perchlorate, les émissions particulières sont récupérées par aspiration au sein des bâtiments et les sols sont rincés à l'eau. Une station de traitement des eaux perchloratées dépollue cette eau et, d'après le rapport de la DEAL, des concentrations inférieures à 2 µg/L ont été relevées à l'extérieur du site lors de campagnes d'analyse réalisées en 2008 et 2010. Au-delà de l'éloignement géographique de ces rejets vis-à-vis des captages d'eau potable, ces résultats sont inférieurs au seuil recommandé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en juillet 2011 [20] concernant les eaux destinées à la consommation humaine et fixé à 15 µg/L pour les adultes.

Par ailleurs, des prélèvements récents réalisés par l'ARS de Guyane sur le site de Soyouz et sur l'eau de distribution de Sinnamary (prélèvements à la ressource, soit avant traitement) ont révélé des niveaux de concentration des ions perchlorates à la limite du seuil de détection.

À noter qu'il n'y a pas de rejet de perchlorates lors de la combustion (lancement des fusées).

Des études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence l'effet inhibiteur des ions perchlorate sur l'incorporation des ions iode [20] qui sont un élément essentiel dans la production des hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Une inhibition de l'incorporation des ions iode prolongée et à un niveau suffisamment élevé, peut conduire au final à l'hypothyroïdie (diagnostic non retrouvé parmi les cas répertoriés à Sinnamary). Les résultats d'études chez l'Homme sont contradictoires : l'une d'entre elles décrit l'effet goitrigène des anions perchlorate mais nécessitant une exposition à des doses élevées accompagnée d'une déficience en iode. Trois autres études réalisées chez des employés d'usines de fabrication de perchlorate d'ammonium, ne démontrent aucun déséquilibre hormonal ni aucune anomalie clinique de la thyroïde en lien avec une exposition au perchlorate [13]. Enfin, une méta-analyse de la littérature relative aux effets adverses d'une exposition environnementale au perchlorate sur la thyroïde, conclut que les études épidémiologiques disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité entre l'exposition environnementale aux ions perchlorate et des effets nocifs sur l'activité thyroïdienne [14].

L'alumine, ou oxyde d'aluminium, figure parmi les constituants chimiques rejetés après chaque tir d'Ariane 5, elle se présente alors sous forme de particules solides dont les diamètres sont compris entre 0,1 µm et 50 µm. L'alumine n'est pas soluble dans l'eau. Il est rapporté dans sa fiche internationale de sécurité chimique [21] que l'inhalation à de concentrations élevées de poussières de cette substance peut causer une irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures pour des expositions de courte durée et peut avoir des effets sur le système nerveux central lors d'expositions prolongées ou répétées. Des effets sur la fonction respiratoire, des symptômes neurologiques (perte de la coordination, perte de mémoire, problèmes d'équilibre) et des irritations dermiques ont été décrits parmi des travailleurs exposés à l'aluminium et ses dérivés [22]. Il n'a pas été retrouvé dans la littérature scientifique d'information sur un lien établi entre l'exposition à l'alumine et une altération de la fonction thyroïdienne.

## 4.9. Description de l'évolution des diagnostics d'avril 2008 à juillet 2012

Deux nouvelles rencontres avec le médecin signalant ont eu lieu en août 2012, au cours desquelles l'ensemble des cas déjà signalés ont été passés en revue afin de compléter si possible le recueil de données (notamment sur le dosage des hormones thyroïdiennes) : les résultats présentés dans ce rapport tiennent compte des corrections apportées pour certains cas.

Par ailleurs, un relevé des nouveaux cas depuis ceux signalés jusqu'en avril 2008 a été fait : aucun cas supplémentaire aux 7 répertoriés en 2008 n'était à ajouter pour cette année et 4 nouveaux cas ont été diagnostiqués entre 2009 et 2012. Il s'agissait de 4 femmes âgées de 23 à 53 ans (âge médian égal à 47 ans), toutes présentant une hyperthyroïdie, accompagnée d'un goitre et de nodules pour la plus âgée. Une présentait un facteur de risque familial.

## 5. Discussion

Le signalement, fin 2007 par le médecin généraliste de Sinnamary, d'une augmentation du nombre d'affections thyroïdiennes sur la commune a conduit au traitement de ce signal selon la démarche d'évaluation d'un cluster, telle que recommandée par l'InVS [3]. La notion d'agrégat spatio-temporel sous-entend l'existence d'un excès de pathologie dans la population observée et l'existence d'une ou plusieurs causes à ce regroupement de cas, autres que le hasard.

L'analyse du signal relatif à la suspicion d'un cluster d'affections thyroïdiennes à Sinnamary a conduit à identifier 26 cas d'affections thyroïdiennes sur les 37 recensés auprès du médecin déclarant, seul médecin de la commune. Ces 26 cas ont été diagnostiqués entre janvier 2002 et avril 2008. Aucun cas de cancer n'a été recensé et aucun résidant de Sinnamary n'a fait l'objet d'une inscription en ALD pour des problèmes liés à la thyroïde. Concernant les ALD, il convient de noter que, d'une manière générale, certains patients ne souhaitent pas faire la demande d'inscription en ALD pour des raisons personnelles et que cette source d'information, non exhaustive, présente d'autres limites notamment l'imprécision du codage des pathologies au titre d'une ALD, l'évolution des critères de prise en charge mais aussi les attitudes variables des médecins demandeurs. Cette source d'information demeure toutefois un instrument complémentaire dans la surveillance, notamment des cancers.

Les pathologies thyroïdiennes diagnostiquées à Sinnamary incluent à la fois des dysthyroïdies biologiques (hyperthyroïdies) et des anomalies morphologiques (goitres et nodules). Elles sont généralement d'évolution favorable lorsqu'elles sont bien prises en charge. Les anomalies morphologiques, qu'elles soient ou non accompagnées d'hyperthyroïdie, étaient majoritaires : elles ont été diagnostiquées sur près de 68 % des cas. Les cas étaient tous localisés dans la zone urbaine de Sinnamary, sans regroupement spatial particulier.

Une des difficultés rencontrées dans le traitement de ce signal était le manque de données de référence quant à l'épidémiologie des dysthyroïdies biologiques et des anomalies morphologiques de

la thyroïde, peu référencées contrairement au cancer de la thyroïde. Les études de prévalence des maladies thyroïdiennes autres que cancers se heurtent à des difficultés diagnostiques et à l'absence, pour les dysthyroïdies biologiques, de consensus international sur les seuils des dosages hormonaux et les définitions de cas. L'incidence est encore plus délicate à estimer car elle est soumise non seulement à ces difficultés diagnostiques mais nécessite par ailleurs un long suivi de cohortes assez puissantes [2].

Face à la difficulté, au début de l'étude, de disposer de données de référence solides et complètes sur les affections thyroïdiennes autres que les cancers, il a été décidé de compléter l'analyse par la description des ventes de médicaments pour le traitement des affections thyroïdiennes en Guyane (traitements par antithyroïdiens et par hormones de synthèse). Deux grossistes-répartiteurs fournissaient l'unique pharmacie de Sinnamary sur la période d'étude. Toutefois, leurs données étaient disponibles pour l'un entre 2000 et 2007, et pour l'autre entre fin 2005 et début 2008, de sorte que celles-ci n'ont pu être analysées globalement. D'après les données fournies par le premier grossiste, malgré une tendance globale à l'augmentation des ventes toutes communes confondues entre 2003 et 2007, on observe une stabilité des ventes annuelles sur Sinnamary au cours de la période de 2000 à 2007, excepté une diminution des ventes en 2007. Les données mensuelles transmises par le deuxième grossiste indiquaient, elles aussi, une augmentation des ventes globales mensuelles entre novembre 2005 et avril 2008, pour l'ensemble des communes guyanaises desservies. Concernant les ventes à Sinnamary, une augmentation notable du nombre moyen de boîtes vendues chaque mois entre mars 2007 et avril 2008, était observée par rapport à la période de novembre 2005 à février 2007. Cette augmentation concorde avec la hausse du nombre de cas diagnostiqués en 2007 et 2008 sur cette commune et n'était pas inattendue compte tenu du fait que le médecin déclarant, seul médecin exerçant sur la commune, est ainsi le seul prescripteur des traitements pour ses patients.

L'évolution de la nature des spécialités vendues à Sinnamary sur ces deux périodes (néomercazole<sup>®</sup>, basdène<sup>®</sup> et lévothyrox<sup>®</sup>) n'apporte pas de précision particulière à l'interprétation du signal étant donné que ces spécialités peuvent être prescrites de façon croisée afin de rétablir l'équilibre hormonal chez le patient.

Au vu du faible nombre de données disponibles dans la littérature, la publication fin 2009 des résultats de l'étude SU.VI.MAX [2], nous a conduits à comparer les incidences annuelles des affections thyroïdiennes calculées à Sinnamary avec ces résultats qui sont à ce jour les seuls disponibles sur ce sujet pour la population française. À Sinnamary, la différence des incidences entre les sexes pour les pathologies thyroïdiennes recensées est conforme à ce qui est décrit dans la littérature : ces pathologies sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes que chez les hommes.

La revue de la littérature a montré qu'il était plus logique de distinguer les types d'affections thyroïdiennes d'autant que les facteurs de risque peuvent être différents. L'incidence annuelle des hyperthyroïdies est plus élevée à Sinnamary, que ce soit pour les femmes (0,92 ‰) ou pour les hommes (0,46 ‰) à celles d'autres études où l'incidence est comprise entre 0,4 et 0,8 pour 1 000 hab./an pour les femmes et inférieure à 0,1 ‰ pour les hommes. À classes d'âge équivalentes pour les hommes et pour les femmes, l'incidence des hyperthyroïdies est également supérieure à Sinnamary (1,14 ‰) à celle retrouvée en France (0,46 ‰ dans l'étude SU.VI.MAX [2]).

Les incidences annuelles des nodules par sexe et à âges équivalents, sont en revanche inférieures à Sinnamary à celles observées dans l'étude SU.VI.MAX : à Sinnamary, l'incidence annuelle des nodules est de 1,36 ‰ chez les femmes et de 0 ‰ chez les hommes, dans SU.VI.MAX elle est de 7,8 ‰ chez les femmes et de 2,8 ‰ chez les hommes. Dans ces deux études, l'identification des nodules a été réalisée à partir d'échographies thyroïdiennes.

Si les données d'incidence sont relativement rares en ce qui concerne les dysthyroïdies biologiques et les nodules, elles le sont d'autant plus pour les goitres. La seule comparaison possible pour les résultats de Sinnamary est là encore l'étude SU.VI.MAX où l'incidence cumulée était estimée à 0,6 %. Sachant que le suivi a duré en moyenne sept ans et demi, on peut estimer une incidence moyenne annuelle à 0,80 ‰. L'incidence des goitres à Sinnamary, à âges équivalents, est proche mais inférieure (0,68 ‰). On ne dispose pas dans l'étude SU.VI.MAX des données d'incidence par sexe, ce qui limite notre analyse.

Au final, seule l'incidence annuelle des hyperthyroïdies quel que soit le sexe est supérieure à Sinnamary à ce qui est rapporté dans SU.VI.MAX (tableau 3).

Néanmoins, dans SU.VI.MAX, les calculs d'incidence portent sur des femmes âgées de 35 à 60 ans à l'inclusion et des hommes âgés de 45 à 60 ans à l'inclusion. Aussi, nous ne disposons de comparatif ni pour les plus de 60 ans, ni pour les femmes de moins de 35 ans, ni pour les hommes de moins de 45 ans, ce qui est très limitant pour notre analyse.

**I Tableau 3 I**

Incidences des affections thyroïdiennes par sexe pour l'étude SU.VI.MAX et pour les cas diagnostiqués à Sinnamary entre janvier 2002 et avril 2008 (incidence annuelle pour 1 000 hab.)

	SU.VI.MAX			Sinnamary		
	Total	Femme	Homme	Total	Femme	Homme
<i>i hyperthyroïdie</i>	0,46			1,14	1,36	0,68
<i>i nodule(s)</i>		7,8	2,8	0,91	1,36	0
<i>i goitre</i>	0,80			0,68	1,02	0

Il est important également de connaître les autres limites des interprétations pouvant être faites de ces résultats. La première est le manque de précision quant aux résultats quantitatifs des dosages hormonaux de TSH, de T3 et de T4 réalisés chez les patients de Sinnamary et qui constituent la base du classement des cas. En effet, le recueil des données n'a pas toujours permis de connaître le dosage exact, et pour ces cas le caractère élevé ou bas du résultat était la seule information disponible. Il peut en résulter un biais de classement non systématique dont l'effet est difficile à apprécier.

Une deuxième limite est constituée par l'incertitude quant à l'ordre de survenue des affections et l'impossibilité de privilégier une affection thyroïdienne plutôt qu'une autre lorsque plusieurs étaient associées, ce qui nous a conduits à baser le calcul des incidences sur le scénario le plus pénalisant. Ce scénario surestime les incidences globales par sexe et celles des classes d'âge où des cas présentent plusieurs types d'affections thyroïdiennes à la fois.

Un autre fait à prendre en compte est qu'un seul médecin, en l'occurrence le médecin déclarant, exerce sur cette commune ; nous ne disposons donc pas de données comparatives d'une autre patientèle dans la commune et qui viendrait conforter ce signal. Si la sensibilité du médecin déclarant vis-à-vis de cette problématique est plus élevée que celle d'autres médecins, le risque est d'avoir une surreprésentation de cas présentant une pathologie infraclinique qui n'aurait pas forcément évolué vers une forme symptomatique.

Par ailleurs, les données de SU.VI.MAX issues de la population française métropolitaine, ainsi que les autres données de référence internationales disponibles posent aussi la limite de leur comparabilité avec la population guyanaise.

À noter également l'avis de l'endocrinologue exerçant en Guyane depuis plusieurs années qui a été recueilli en 2012 : il a déclaré ne pas avoir perçu d'augmentation du nombre de cas d'affections thyroïdiennes et a noté une amélioration des méthodes de diagnostic. Il lui semble par ailleurs, diagnostiquer plus souvent des hypothyroïdies que des hyperthyroïdies, ce qui va à l'encontre de la situation observée à Sinnamary.

Le signalement d'agrégat spatio-temporel traduit souvent une inquiétude et un intérêt croissant du public vis-à-vis de la qualité de l'environnement et de son impact sur la santé. Dans le cas présent, bien que certains patients s'interrogent sur un lien possible avec l'activité du CSG (émanation de produits potentiellement toxiques lors des lancements de la fusée Ariane) cela ne traduisait pas une demande sociale forte au moment du signalement. Toutefois, la question de l'impact des activités du

CSG sur la santé est souvent posée par les élus locaux et alimentée par les médias. Cela a été le cas avec l'interrogation de l'ARS par les médias au sujet des cas d'affections thyroïdiennes à Sinnamary suite au premier tir de Soyouz en octobre 2011.

Les ions perchlorate sont des composés souvent mis en cause dans ces interrogations, cependant l'hypothèse qu'ils soient à l'origine des cas de pathologies thyroïdiennes n'est pas soutenue par les connaissances de la littérature ; les études épidémiologiques disponibles ne mettant pas en évidence de lien de causalité entre l'exposition aux ions perchlorates *via* l'eau de boisson et des effets nocifs sur l'activité thyroïdienne chez l'Homme [14]. De plus, d'après le Scompse de l'ARS, les résultats des mesures récentes des concentrations en ions perchlorates dans l'eau de distribution de Sinnamary indiquent des niveaux à la limite du seuil de détection bien inférieur aux valeurs recommandées par l'Anses, ce qui va également à l'encontre de cette hypothèse.

Par ailleurs, l'hypothèse d'une exposition à l'alumine suite aux rejets des tirs de la fusée Ariane 5 favorisant la survenue de ces cas n'est pas étayée ; les effets sur la fonction thyroïdienne ne figurant pas parmi ceux décrits dans la littérature [21,22].

En ce qui concerne les autres sites industriels et de service répertoriés sur la commune de Sinnamary, il ne se dégage pas à première vue d'hypothèse particulière qui pourrait sous-entendre une exposition environnementale ou une modification de l'environnement pouvant être à l'origine de ces cas.

L'hypothèse d'un lien entre l'exposition au MeHg et le développement d'affections thyroïdiennes chez l'adulte ne peut pas être écartée [16] mais n'expliquerait pas à elle seule l'augmentation du nombre d'affections thyroïdiennes à Sinnamary à partir de 2007. En effet, bien que nous ne disposions pas de données biologiques sur l'imprégnation des cas par le méthylmercure, l'imprégnation moyenne de la population de Sinnamary est conforme aux valeurs de référence de l'OMS pour une population non-exposée [17] et seul un cas a déclaré être un grand consommateur de poissons et donc susceptible d'être exposé à des concentrations élevées de méthylmercure.

Il convient de souligner que les pathologies thyroïdiennes sont multifactorielles et parmi les facteurs de risque connus certains ont été retrouvés parmi les cas. Le métabolisme des hormones thyroïdiennes serait affecté durant la grossesse ; des facteurs hormonaux expliqueraient en partie l'augmentation du risque de pathologie thyroïdienne chez la femme [2;11]. Parmi les cas recensés à Sinnamary, deux ont été diagnostiqués au cours d'une grossesse. Par ailleurs, les antécédents familiaux [11] figurent également parmi les facteurs de risque connus et ils concernent près du tiers des cas. L'alimentation peut également être à l'origine de pathologies thyroïdiennes et notamment la consommation de manioc [8,9] qui fait partie intégrante de l'alimentation guyanaise. D'autres facteurs de risque, déjà cités dans la partie résultats de ce rapport, existent comme le tabac [12,13] ou la carence en iode [6,7]. Néanmoins, les données répertoriées pour la description des cas n'incluaient pas une liste précise des principaux facteurs de risque connus. Le recueil de ces données à partir du contenu du dossier médical n'a pas permis d'assurer l'exhaustivité de ces informations pour chaque cas.

Enfin, l'évolution du nombre de nouveaux diagnostics posés par le médecin déclarant au-delà de la période d'étude, alors que la prescription des dosages des hormones thyroïdiennes était systématique depuis février 2008 pour toute personne présentant des signes compatibles avec une affection thyroïdienne, n'indique pas une poursuite de l'augmentation du nombre de cas qui semble, de fait, être un phénomène ponctuel. Cette évolution montre également la limite du régime alimentaire comme facteur explicatif de l'augmentation des cas observée en 2006 et 2007, à moins d'une évolution ponctuelle et temporaire de celui-ci, ce qui est peu probable.

## 6. Perspectives

Les pathologies thyroïdiennes diagnostiquées à Sinnamary ont comme particularité d'être diverses et multifactorielles. En l'absence de données de référence solides et complètes, il n'est pas possible de valider ou d'invalider formellement l'existence d'un excès de cas durant la période étudiée. Ainsi, au vu des données disponibles, il reste possible que la population de Sinnamary présente une surincidence des hyperthyroïdies, observée plus particulièrement à partir de

2007. Par ailleurs, il n'a pas été possible, à ce stade de l'étude, de mettre en évidence une exposition particulière commune aux cas et qui expliquerait cette hausse.

Cette possibilité d'un excès de cas à Sinnamary peut être : (i) du fait du hasard, (ii) associée à la présence de facteurs de risque environnementaux et non environnementaux, (iii) due à un meilleur diagnostic de ces pathologies par un médecin sensibilisé, ces deux dernières possibilités pouvant intervenir ensemble. L'évolution de la situation entre 2009 et 2012 est en faveur d'un phénomène probablement ponctuel.

Concernant les ions perchlorates, afin d'écartier définitivement tout questionnement sur l'exposition de la population à cette substance, des mesures ponctuelles pourraient être réitérées sur l'eau de consommation à Sinnamary au lendemain d'un tir de fusée.

En conclusion, nous proposons de poursuivre une veille sanitaire pour la commune de Sinnamary, qui reposerait sur le signalement de toute nouvelle augmentation du nombre de nouveaux cas d'affections thyroïdiennes parmi des résidents de Sinnamary à la plateforme de veille et de gestion sanitaires de l'ARS par le médecin de la commune, ou par tout autre médecin qui viendrait à s'installer sur la commune. Cette veille permettrait de réaliser, le cas échéant, une étude descriptive complète et standardisée de chaque cas afin de détecter un éventuel profil épidémiologique particulier de la population de Sinnamary.

## Références bibliographiques

- [1] Perez-Martin A. Physiologie de la glande thyroïde. Faculté de médecine Montpellier-Nîmes, département de physiologie.  
Accessible sur : [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/PCEM2/mod-integres/MI6\\_regulation\\_hormonale\\_chronobiologie/Ressources\\_locale/physio\\_hormone/PCEM2\\_MI6\\_Physio\\_Thyroid.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/physio_hormone/PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf)
- [2] Estaquio C, Castetbon K, Valeix P. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX, Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. Rapport InVS, août 2009.
- [3] Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses ou « cluster ». Rapport InVS, mai 2005.  
Accessible sur : [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/guide\\_ast/guide.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/guide_ast/guide.pdf)
- [4] Source : Insee, RP2007 exploitation principale.
- [5] Cailleux AF, Schlumberger M. Les conséquences thyroïdiennes de l'accident de Tchernobyl. *Revue de l'ACOMEN*. 1998; 4 (4): 32-6.
- [6] Knobel M, Medeiros-Neto G. Molestias associadas a carência crônica de iodo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 49 (1): 53-61.
- [7] Mansourian AR. A Review on the Metabolic Disorders of Iodine Deficiency. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2011; 14: 412-24.
- [8] Monte A, Greer MD. Goitrogenic substances in food. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1957; 5 (4): 440-4.
- [9] Chandra AK, *et al*. Goitrogenic content of Indian cyanogenic plant foods and their *in vitro* anti-thyroidal activity. *Indian J Med Res*. 2004; 180-5.
- [10] Brauer VFH, *et al*. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154: 229-35.
- [11] Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR. The association of body size, reproductive factors and thyroid cancer. *Br J Cancer*. 1992; 66 (6): 1180-4.
- [12] Holm IA, *et al*. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1606-11.
- [13] Leux C, Guénel P. Risk factors of thyroid tumors : Role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. 2010; doi:10.1016/j.respe.201.05.005.
- [14] Tarone RE, *et al*. The epidemiology of environmental perchlorate exposure and thyroid function : a comprehensive review. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2010; 52 (6): 653-60.

- [15] Boas M, *et al.* Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154: 599-611.
- [16] Abdellouahab N, *et al.* Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). *Environmental Research*. 2008; doi:10.1016/j.envres.2008.01.006.
- [17] Cardoso T, *et al.* Le mercure en Guyane française : synthèse des études d'imprégnation et d'impact sanitaires menées de 1994 à 2005. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2010; 13: 218-20.
- [18] Safety evaluation of certain food additives and contaminants / prepared by the sixty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Rome, Italy, 20-26 June 2006.  
Accessible sur : [http://www.elika.net/datos/articulos/Archivo566/JECFA\\_Aditiy%20Contam07.pdf](http://www.elika.net/datos/articulos/Archivo566/JECFA_Aditiy%20Contam07.pdf)
- [19] Note sur l'utilisation du perchlorate d'ammonium sur le Centre spatial guyanais et notamment sur l'établissement REGULUS classé SEVESO Seuil Haut (AS). DEAL, juillet 2011.
- [20] Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine. Juillet 2011.
- [21] Fiche internationale de sécurité chimique de l'alumine. Accessible sur le site : <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0351.html>
- [22] D Krewski, *et al.* Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxyde. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007; 10 (1): 1-269.

# Annexe 1

## Carte de la Guyane



Source : [http://guyane.lesverts.fr/IMG/gif/guyane\\_villes\\_cayenne.gif](http://guyane.lesverts.fr/IMG/gif/guyane_villes_cayenne.gif)

## Annexe 2

*Liste des composés chimiques pris en compte dans le classement des sites et sols pollués ou potentiellement pollués.*

As (Arsenic)	Ba (Baryum)
Cd (Cadmium)	Co (Cobalt)
Cr (Chrome)	Cu (Cuivre)
Hg (Mercure)	Mo (Molybdène)
Ni (Nickel)	Pb (Plomb)
Se (Sélénium)	Zn (Zinc)
Hydrocarbures	Cyanures
H.A.P. (Hydrocarbures aromatiques polycycliques)	TCE (Trichloroéthylène)
Solvants halogénés	Ammonium
Solvants non halogénés	BTEX (Benzène, Toluène, Ethyl-benzène, et Xylènes)
Sulfates	Pesticides
Chlorures	Autre
PCB-PCT (Polychlorobiphényles - Polychloroterphényles)	

Source : Basol <http://basol.ecologie.gouv.fr/recherche.php>

## Investigation d'une suspicion de cas groupés d'affections thyroïdiennes à Sinnamary – Guyane, 2008

Fin 2007, le médecin généraliste exerçant sur la commune de Sinnamary en Guyane signalait la survenue d'un nombre inhabituellement élevé de cas d'affections thyroïdiennes dans sa patientèle.

Ce signal a été investigué par la Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane (Cire Antilles-Guyane) selon la méthode d'évaluation et prise en charge d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses publiées par l'Institut de veille sanitaire (InVS).

La période d'étude s'étendait de janvier 2002 à avril 2008. Au total, 26 personnes répondaient à la définition de cas, le sexe-ratio H/F était de 0,44 et l'âge médian de 44 ans [min=19 ; max=73]. Une augmentation du nombre de cas a été observée à partir de 2006 et plus particulièrement en 2007.

Les taux annuels d'incidence des hyperthyroïdies, des nodules et des goitres étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes et respectivement égaux à 0,92, 1,11 et 0,74 ‰ habitants pour les femmes versus 0,46, 0,37 et 0,09 ‰ habitants pour les hommes. La comparaison avec les données de l'étude SU.VI.MAX réalisée en France, montre des incidences annuelles supérieures à Sinnamary pour les hyperthyroïdies.

Cette étude n'a pas mis en évidence de facteur spécifique à l'origine d'une exposition commune qui pourrait expliquer la hausse du nombre d'affections thyroïdiennes diagnostiquées à Sinnamary entre 2002 et 2008. La diversité des diagnostics posés et le fait que ces pathologies soient multifactorielles, ne permettent pas d'écarter l'hypothèse que ce regroupement soit le fait du hasard. L'augmentation du nombre de cas ne s'est pas poursuivie à partir de 2009. Une veille en lien avec le médecin déclarant est proposée afin de suivre l'évolution de la situation sanitaire.

**Mots clés :** affections thyroïdiennes, multifactoriel, cluster, Sinnamary, Guyane

## Investigation of a suspected cluster of thyroid disorders in Sinnamary – French Guiana 2008

*At the end of 2007, the sole general practitioner practising in Sinnamary in French Guiana reported the occurrence of an unusually high number of cases of thyroid diseases among his patients.*

*The analysis of this signal has been carried out by the French West Indies and Guiana office of the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) according to the methodology for evaluation and management of spatio-temporal clusters of non-infectious diseases published by the InVS.*

*Within the study period, from January 2002 to April 2008, a total of 26 cases meeting the case definition was observed. The sex ratio M/F was 0.44 and the median age was 44 [min=19; max=73]. The number of cases increased in 2006 and 2007, particularly in 2007.*

*The annual incidence rates of hyperthyroidism, nodules and goiters were higher in women than in men and were equal to 0.92, 1.11 and 0.74‰ in female cases respectively versus 0.46, 0.37 and 0.09‰ in male cases. In comparison to incidence rates observed in the study SU.VI.MAX conducted in France, annual incidence rates of hyperthyroidism were higher in Sinnamary.*

*This study did not reveal any specific factor which could be responsible for a common exposure and explain the increased number of thyroid diseases diagnosed between 2002 and 2008 in Sinnamary. The diversity of the types of thyroid diseases combined with the fact that these diseases are multifactorial, does not allow to discard the hypothesis that this cluster results from random distribution. Data from 2009 showed that no increase in the number of cases was observed onward. Surveillance related to the general practitioner activity has been proposed in order to monitor the health situation.*

**Citation suggérée :**

Carvalho L, Ledrans M. Investigation d'une suspicion de cas groupés d'affections thyroïdiennes à Sinnamary – Guyane, 2008. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 25 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>