

Rôle des pesticides dans la survenue des hémopathies malignes et la réponse au traitement

Role of pesticides in the occurrence of malignant hemopathies and response to treatment

P. Fabbro-Peray*, **A. Monnerau****

RÉSUMÉ

Depuis plusieurs décennies, une recherche épidémiologique abondante a cherché à mettre en évidence le rôle des pesticides dans la genèse de certaines hémopathies malignes, en se fondant sur des arguments scientifiques expérimentaux. Les résultats de ces nombreuses études épidémiologiques, essentiellement réalisées en milieu professionnel, ont été synthétisés au moyen de méta-analyses par hémopathies malignes. La multiplicité des molécules, l'évolution du marché au cours du temps, la diversité des cultures et des usages rendent particulièrement complexes la mesure de l'exposition aux pesticides et sa reproductibilité. C'est ainsi que, à ce jour, un lien de causalité n'est pas établi, même si les arguments en sa faveur sont de plus en plus nombreux, principalement pour les lymphomes malins non hodgkiniens et le myélome multiple. Les pesticides sont impliqués dans la lymphomagenèse, via des mécanismes d'action qui pourraient participer également à la chimiorésistance, ce qui ouvre la voie à la recherche clinique pronostique dans ce domaine.

Mots-clés : Hémopathies malignes – Lymphome malin non hodgkinien – Facteur de risque – Pesticides – Réponse au traitement.

SUMMARY

For several decades, significant epidemiological research has been trying to highlight the role of pesticides in the genesis of certain malignant hemopathies, based on experimental scientific arguments. Results of these numerous epidemiological studies, mainly carried out locally, have been synthesized by meta-analyses, for major hematological malignancies. The multiplicity of molecules, evolution of the market over time, the diversity of cultures and uses make the measurement of exposure to pesticides and its reproducibility particularly complex. Thus, to date, a causal link has not been established even if arguments in its favor are more and more numerous, mainly for non-Hodgkin lymphomas (NHL) and multiple myeloma. Pesticides are involved in lymphomagenesis, via mechanisms of action which could also participate in chemoresistance, thus opening the way to prognostic clinical research in this area.

Keywords: Haematological malignancies – Non-Hodgkin lymphoma – Risk factor – Pesticides – Response to treatment.

* Service de biostatistique, épidémiologie, santé publique, innovation & méthodologie (BESPIIM), CHU de Nîmes, et EA 2415, université de Montpellier.

** Registre des hémopathies malignes de Gironde, institut Bergonié, Bordeaux, et Inserm U1219, équipe EPICENE, ISPED, université de Bordeaux.

Les pesticides ou produits phytopharmaceutiques sont des substances utilisées pour prévenir, contrôler ou éliminer des organismes jugés nuisibles pour les cultures agricoles. Les sources d'exposition aux pesticides sont professionnelles et domestiques (alimentation, eau de consommation, air intérieur et extérieur, sols, etc.). Le lien entre l'exposition aux pesticides et certaines hémopathies malignes a été largement exploré depuis plus de 30 ans par de multiples études épidémiologiques et, plus récemment, l'intérêt s'est porté sur le rôle des pesticides dans la réponse au traitement de certains types de lymphomes, via des mécanismes biologiques communs de lymphoma-

genèse et de chimiorésistance. Nous nous proposons de faire une synthèse des connaissances sur le rôle des pesticides en tant que facteur de risque des hémopathies malignes, d'une part, et en tant que facteur pronostique de réponse au traitement, d'autre part.

Généralités sur les pesticides

Les pesticides regroupent des substances très hétérogènes, tant au niveau de leurs caractéristiques physico-chimiques, de leur devenir dans l'environnement (élimination très rapide de la majorité d'entre eux mais

très forte rémanence, en particulier des organochlorés dont les effets sont mesurés plusieurs décennies après leur utilisation et malgré leur interdiction massive dans de nombreux pays), que des nuisibles ciblés (herbicides, insecticides, fongicides, etc.) et des mécanismes d'action toxiques. Depuis les années 1950, plusieurs milliers de substances actives ont été commercialisées, classées par familles chimiques dont les organochlorés, organophosphorés, carbamates, thiocarbamates, pyrèthri-noïdes, phénoxyherbicides, triazines, qui sont parmi les plus utilisées. Les substances actives sont souvent associées entre elles, ainsi qu'à des adjuvants, pour être mises sur le marché sous des formes variables (poudre, granulés, liquide, etc.). C'est ainsi que le nombre de spécialités commerciales dépasse de loin celui des substances actives.

Mesures de l'exposition aux pesticides

Pour les raisons citées précédemment et du fait de l'évolution permanente du nombre et de la nature des substances actives sur le marché, la mesure de l'exposition professionnelle et environnementale aux pesticides est un exercice extrêmement difficile tant pour caractériser les molécules elles-mêmes que pour évaluer les doses cumulées, pertinentes pour approcher au mieux l'exposition réelle. L'évaluation de l'exposition professionnelle aux pesticides a recouru à plusieurs approches : questionnaire direct, poste de travail, type d'exposition, dosages biologiques. Les matrices emplois-expositions sont des alternatives aux questionnaires auprès des utilisateurs. Une matrice peut être schématiquement décrite comme une table de correspondances dont les lignes contiennent des intitulés d'emplois/tâches/cultures, et dont les colonnes correspondent aux nuisances. Elles permettent d'assigner automatiquement des expositions à un sujet à partir d'informations succinctes sur son histoire professionnelle. Les indicateurs d'exposition peuvent être des indicateurs binaires (absence ou présence de l'exposition), semi-quantitatifs (faible, moyenne ou forte exposition) ou quantitatifs (probabilité, fréquence, intensité d'exposition, etc.). Ces informations peuvent être données pour les pesticides en général, pour des familles chimiques ou pour des substances actives. Ces outils sont très hétérogènes et utilisables pour des contextes locaux bien définis. En France, 3 matrices peuvent être utilisées dans les études épidémiologiques. PESTIMAT [1] et MATPHYTO [2] sont des matrices développées dans le contexte professionnel agricole. PESTIPOP [3] a été créée pour l'utilisation dans un contexte professionnel plus large dépassant le cadre de l'agriculture.

Pesticides : facteurs de risque des hémopathies malignes

Implication des pesticides dans la cancérogenèse et la lymphomagenèse

Les mécanismes biologiques entraînant un effet cancérogène des pesticides sont multiples. Un certain nombre de pesticides agissent à différents niveaux cellulaires et moléculaires, sur de nombreuses voies de signalisation. Ce sont des composés généralement pro-oxydants. Cependant, la dérégulation du statut oxydant ne justifie pas à elle seule la spécificité de leur impact sur des pathologies précises ou sur des voies de signalisation particulières. Plusieurs pesticides ou leurs métabolites présentent un effet génotoxique établi dans plusieurs systèmes cellulaires. Enfin, de nombreux agents semblent être immunomodulateurs, pouvant diminuer l'immunité antitumorale ou être impliqués plus directement dans la survenue de tumeurs du système immunitaire. La plupart des pesticides utilisés dans l'agriculture exercent des effets immunotoxiques ou immunoperturbateurs. Les pesticides tels que le lindane, le chlordane, le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), certains organophosphorés, certaines triazines et la perméthrine affectent à la fois l'immunité et l'hématopoïèse. Or, le rôle du système immunitaire dans l'oncogenèse est bien décrit, notamment l'étape-clé de la rupture de l'immunité antitumorale. Au niveau de la lymphomagenèse, des mécanismes spécifiques s'ajoutent aux effets généraux. L'augmentation du taux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) perturbe l'homéostasie redox qui gouverne en partie les capacités d'autorenouvellement, de différenciation et de prolifération des cellules hématopoïétiques [4], ce qui peut conduire à une insuffisance médullaire par le biais de dommages causés à l'ADN et l'altération du cycle cellulaire des progéniteurs hématopoïétiques. Ces dérèglements peuvent être à l'origine de pathologies affectant l'hématopoïèse [5, 6]. Les effets toxiques cumulés de plusieurs pesticides, appelés "effet cocktail", ne sont pas bien caractérisés et peuvent induire des voies cancérigènes spécifiques [7].

Trois agents ont été associés aux lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et classés probablement cancérogènes (2A) par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) : le glyphosate, le malathion et le diazinon [8].

Synthèse des études épidémiologiques

La mise en évidence d'un lien de causalité entre une exposition et une maladie est un exercice difficile quel que soit le domaine, en raison du caractère observationnel des études épidémiologiques. Lorsqu'on s'intéresse

au lien entre exposition aux pesticides et hémopathies malignes, de nombreuses raisons compliquent encore la démarche : multi-exposition, effets de cumul et de synergie des produits, interactions probables environnement/génétique, temps de latence important entre exposition et effets, risques faibles en termes épidémiologiques. Les données issues des nombreuses études épidémiologiques réalisées au cours des 40 dernières années ont été synthétisées par une expertise collective Inserm en 2013 [9]. Les associations avec les pesticides les plus fortement évoquées concernent les LMNH, les leucémies, la maladie de Hodgkin et le myélome multiple.

Lymphomes malins non hodgkiniens

De très nombreuses enquêtes épidémiologiques ont étudié la relation entre une exposition aux pesticides et le risque de développer un LMNH. Sept méta-analyses ont été publiées entre 1992 et 2009, incluant de 6 à 47 études [10-16]. Cinq de ces méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole, une autre concerne l'exposition de travailleurs en industrie de production d'agents de pesticides, et une dernière intègre les études ciblant l'exposition professionnelle quel que soit le secteur. Cinq ont rapporté une augmentation statistiquement significative du risque de survenue de LMNH (RR de 1,10 à 1,98) chez les professionnels exposés aux pesticides par rapport à la population générale. La plus forte augmentation du risque a été observée pour les travailleurs de l'industrie de production de pesticides. Les études récentes ont cherché à mettre en évidence un effet propre des substances actives. Depuis 2013, de nombreuses études ont été publiées dont 10 méta-analyses abordant l'exposition à une ou plusieurs familles de substances actives. Certaines de ces études apportent également des résultats par sous-types de LMNH (et/ou par substance active). Il n'est pas possible de résumer l'ensemble des résultats de ces études dans cet article didactique. Ils seront néanmoins détaillés dans la mise à jour de l'expertise collective de l'Inserm à paraître d'ici fin 2020. Pour autant, on retiendra 3 de ces publications. La première est une méta-analyse du consortium des cohortes d'agriculteurs AGRICOH [17] qui étudie le rôle de l'exposition à 14 familles de pesticides et 33 substances actives et le risque de LMNH et de ses principaux sous-types à partir des données de 3 cohortes de travailleurs agricoles (États-Unis, France et Norvège). Les auteurs observent que la plupart des associations testées sont non significatives excepté pour les LMNH et le terbuphos (RR = 1,2 ; IC₉₅ : 1,0-1,4), la leucémie lymphoïde chronique/le lymphome lymphocytaire et la deltaméthrine (RR = 1,5 ; IC₉₅ : 1,1-2,1), et le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et le glyphosate (RR = 1,4 ; IC₉₅ : 1,0-2,9),

après ajustement sur les autres pesticides. Aucun élément d'hétérogénéité entre les résultats des 3 cohortes n'est objectivé. La deuxième étude est également une méta-analyse [18] qui se concentre sur les sujets les plus exposés au glyphosate. Elle repose sur 6 publications et rapporte un risque significatif (OR = 1,4 ; IC₉₅ : 1,1-1,8). Enfin, la troisième étude est l'analyse la plus récente de la cohorte Agricultural Health Study publiée en 2014 [19], qui distingue 26 familles de pesticides ou substances actives. L'association positive avec l'exposition au terbuphos est retrouvée mais sans effet-dose, alors que les risques de LMNH associés à l'exposition au DDT et au lindane augmentent avec le nombre total de jours d'exposition sans qu'aucune association ne soit observée lorsque l'exposition est considérée de façon binaire. L'ensemble de ces données épidémiologiques a conduit les autorités à la création d'un nouveau tableau (n° 59) de maladies professionnelles pour le régime agricole, relatif aux hémopathies malignes provoquées par les pesticides et permettant la prise en charge des LMNH (décret n° 2015-636 du 5 juin 2015).

Leucémies

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et leucémies ne cessent de s'accumuler. Entre 1992 et 2009, 7 méta-analyses ont été publiées [10, 13, 15, 16, 20-22], incluant de 5 à 30 enquêtes épidémiologiques. Selon les activités professionnelles considérées, 3 méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole, 2 concernent l'exposition dans le secteur industriel de production de pesticides et 2 se rapportent à l'exposition professionnelle de toute origine. Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de donner des estimations du risque selon le type de leucémie. L'augmentation de risque de leucémie chez les professionnels exposés aux pesticides par rapport à la population générale est statistiquement significative dans 3 méta-analyses avec des RR allant de 1,07 à 1,43. Comme pour les lymphomes, la plus forte augmentation significative du risque de leucémie a été observée pour les travailleurs en industrie de production de pesticides.

Maladie de Hodgkin

Le lien entre pesticides et maladie de Hodgkin est beaucoup moins documenté que celui associé aux pathologies hématopoïétiques comme les leucémies ou les LMNH. Entre 1992 et 2009, 4 méta-analyses ont été publiées [10, 13, 16, 23], incluant de 12 à 30 enquêtes épidémiologiques. Une méta-analyse concerne spécifiquement la maladie de Hodgkin et les 3 autres traitent de l'ensemble des cancers. Trois d'entre elles portent sur l'exposition professionnelle agricole et 1 sur l'ex-

position des travailleurs en industrie de production de pesticides. Bien qu'un excès de risque soit systématiquement observé, la significativité statistique n'est mise en évidence que dans 2 de ces méta-analyses. L'augmentation significative du risque la plus élevée met en évidence un RR de 1,53 à partir de la combinaison des études cas-témoins chez les agriculteurs.

Myélome multiple

Entre 1992 et 2009, 6 méta-analyses incluant de 2 à 32 études ont été réalisées [10, 13, 15, 16, 24, 25]. Selon l'activité professionnelle, 4 méta-analyses se sont intéressées à l'exposition en secteur agricole, 1 à l'exposition en milieu industriel de production de pesticides et 1 à l'exposition professionnelle tous secteurs confondus. Une augmentation de risque atteint le seuil de significativité statistique dans 3 méta-analyses sur les 4 portant sur des agriculteurs. Les plus fortes augmentations significatives de risque ont été observées dans la méta-analyse portant sur les agriculteurs ayant travaillé au moins 10 ans dans une ferme ainsi que pour ceux qui ont été exposés au DDT. Toutes ces méta-analyses sont partiellement redondantes et ne sont donc pas totalement indépendantes, un certain nombre d'études épidémiologiques se retrouvant dans plusieurs méta-analyses. De plus, la forte hétérogénéité existant entre ces études implique une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

Exposition aux pesticides et réponse au traitement des LMNH

Mécanismes de résistance à la chimiothérapie

La génotoxicité et la génération d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules saines et les cellules cancéreuses sont des mécanismes d'action communs partagés par les différents pesticides et la chimiothérapie. Ils participent à la transformation de lymphocytes sains en lymphocytes clonaux après exposition différente aux pesticides [5, 26]. L'adaptation de différents systèmes cellulaires après exposition à différents pesticides pourrait entraîner une réparation de l'ADN et des mécanismes antioxydants. Ces mécanismes représentent une voie significative pour comprendre la résistance à la chimiothérapie : un score de réparation de l'ADN a été trouvé comme significativement corrélé avec la réponse post-chimiothérapie pour les LDGCB [27]. Une autre étude [28] a trouvé une association entre la réponse à la chimiothérapie et celle aux voies antioxydantes dans les LMNH, et 1 étude chez l'animal [29] a trouvé une résistance des cellules lymphomateuses au traitement cytotoxique après exposition au paraquat.

Étude d'épidémiologie clinique

À notre connaissance, une seule étude a examiné l'association entre l'exposition aux pesticides chez les patients traités pour LDGCB et la réponse à l'immunochimiothérapie de première ligne, ainsi qu'à la survie [30]. L'hypothèse était que l'adaptation cellulaire aux dommages induits par une exposition professionnelle aux pesticides, favorisant les voies de réparation de l'ADN et les défenses antioxydantes, entrave l'efficacité de la chimiothérapie. Il s'agissait d'une cohorte historique comportant des patients dont le diagnostic de LDGCB avait été posé entre 2010 et 2015 et dont l'historique d'exposition aux pesticides a été reconstitué à partir de leur calendrier professionnel en utilisant la matrice PESTIPOP [3]. Dans cette étude, les patients exposés professionnellement aux pesticides, particulièrement les agriculteurs, avaient, par rapport aux non-exposés, un moins bon taux de réponse complète à l'immunochimiothérapie de première ligne (OR = 5,1 ; IC₉₅ : 2,0-12,8), une moins bonne survie sans progression à 2 ans (HR = 3,5 ; IC₉₅ : 1,9-6,5) et une moins bonne survie globale à 2 ans (HR = 3,9 ; IC₉₅ : 1,5-10), après ajustement sur l'IPI (*International Prognostic Index*), principal facteur pronostique de cette pathologie. Cette étude présente les limites inhérentes à son schéma rétrospectif et d'autres études sont nécessaires pour conforter cette hypothèse. La cohorte multicentrique française REALYSA, ouverte en 2018, sur les 7 principaux sous-types de lymphome, devrait permettre, d'une part, de confirmer ou d'infirmer les résultats sur les LDGCB, mais aussi d'explorer cette hypothèse sur d'autres sous-types de lymphomes.

Conclusion

Il existe une présomption plus ou moins forte de l'existence d'un lien entre exposition aux pesticides et certaines hémopathies malignes, notamment les LMNH et les myélomes, mis en évidence essentiellement dans le contexte professionnel. La complexité et la multiplicité des expositions n'autorisent pas à focaliser l'attention sur certains produits en particulier. Par ailleurs, des mécanismes communs de lymphomagenèse et de chimiorésistance pourraient être induits par les pesticides, comme l'ont suggéré des études expérimentales. Mieux documenter les niveaux d'exposition et les tâches les plus exposantes, et disposer de données d'exposition sur la vie entière recueillies prospectivement, constituent les défis actuels pour consolider la recherche épidémiologique et clinique dans ce domaine. ■

RÉFÉRENCES >>>

P. Fabbro-Peray déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.
A. Monnereau n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- Baldi I et al.; PESTIMAT Group. A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017;27(1):56-63.
- Achard P et al. Medico-administrative data combined with agricultural practices data to retrospectively estimate pesticide use by agricultural workers. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2020;30(4):743-55.
- Carles C et al. Occupational exposure to pesticides: development of a job-exposure matrix for use in population-based studies (PESTIPOP). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2018;28(3):281-8.
- Hole PS et al. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? *Blood* 2011;117(22):5816-26.
- Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal* 2008;10(11):1923-40.
- Iuchi Y et al. Implication of oxidative stress as a cause of autoimmune hemolytic anemia in NZB mice. *Free Radic Biol Med* 2010;48(7):935-44.
- Delfosse V et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun* 2015;6:8089.
- Guyton KZ et al; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 2015;16(5):490-1.
- Pesticides : effets sur la santé. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/4820>
- Blair A et al. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992;18(4):209-15.
- Keller-Byrne JE et al. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am J Ind Med* 1997;31(4):442-4.
- Khuder SA et al. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health* 1998;24(4):255-61.
- Acquavella J et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998;8(1):64-74.
- Boffetta P, de Vocht F. Occupation and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3):369-72.
- Merhi M et al. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2007;18(10):1209-26.
- Jones DR et al. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2009;66(1):7-15.
- Leon ME et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol* 2019;48(5):1519-35.
- Zhang L et al. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and supporting evidence. *Mutat Res* 2019;781:186-206.
- Alavanja MC et al. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One* 2014;9(10):e109332.
- Keller-Byrne JE et al. Meta-analysis of leukemia and farming. *Environ Res* 1995;71(1):1-10.
- Van Maele-Fabry G et al. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2008;106(1):121-37.
- Van Maele-Fabry G et al. A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes Control* 2007;18(5):457-78.
- Khuder SA et al. Meta-analysis of Hodgkin's disease among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1999;25(5):436-41.
- Khuder SA, Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997;32(5):510-6.
- Perrotta C et al. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol* 2008;3:27.
- Shaheen M et al. Synthetic lethality: exploiting the addiction of cancer to DNA repair. *Blood* 2011;117(23):6074-82.
- Bret C et al. DNA repair in diffuse large B-cell lymphoma: a molecular portrait. *Br J Haematol* 2015;169(2):296-9.
- Hassen W et al. Drug metabolism and clearance system in tumor cells of patients with multiple myeloma. *Oncotarget* 2015;6(8):6431-47.
- Jaworska A, Rosiek O. Paraquat increases superoxide dismutase activity and radiation resistance in two mouse lymphoma L5178Y cell strains of different radiosensitivities. *Int J Radiat Biol* 1991;60(6):899-906.
- Lamure S et al. Association of occupational pesticide exposure with immunotherapy response and survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *JAMA Netw Open* 2019;2(4):e192093.


itw.experts

Actualités dans les pathologies myéloïdes

Sous l'égide de

CORRESPONDANCES
EN
Onco-HématologieAvec le soutien
institutionnel de


D'après le congrès de la **SFH** — Société Française d'Hématologie

Paris, 9 -11 septembre 2020

Retrouvez les interviews d'experts
sur les temps forts du congrès

www.edimark.fr/sfh/2020/itw-1
SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Coordinateur : Dr Emmanuel Raffoux (Paris)

Expert : Pr Olivier Kosmider (Paris)



Sous l'égide de Correspondances en Onco-Hématologie - Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteur en chef : Pr Noël Milpied (Bordeaux)

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordinateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

Cette interview d'experts est éditée par Edimark SAS, 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris - Tél. : 01 46 67 63 00 - contacts@edimark.fr - www.edimark.fr