

# Étude de la répartition spatiale des cancers possiblement liés à la pollution des sols par les pesticides organochlorés en Martinique

Alain Blateau (alain.blateau@ars.sante.fr)<sup>1</sup>, Moustapha Dieye<sup>2</sup>, Philippe Quénel<sup>1</sup>, Sarah Gorja<sup>3</sup>, Marc Colonna<sup>4</sup>, Hervé Azaloux<sup>2†</sup>

1/ Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Antilles-Guyane, Fort-de-France, France  
3/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Registre des cancers de la Martinique, Fort-de-France, France  
4/ Registre des cancers de l'Isère, Meylan, France

## Résumé / Abstract

Pendant plus de 20 ans, des pesticides organochlorés (POC), principalement le chlordécone, ont été utilisés en Martinique pour lutter contre le charançon du bananier. Les incertitudes scientifiques relatives aux conséquences sanitaires chez l'Homme d'une exposition chronique aux POC ont suscité aux Antilles un fort questionnement médical et social.

Dans ce contexte, une étude d'incidence des cancers a été menée par le Registre des cancers et la Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Antilles-Guyane. Les objectifs de cette étude visaient : 1) à étudier la distribution spatiale des cas de cancers pouvant être liés à une exposition à des pesticides ; 2) à tester l'existence éventuelle d'une association entre la distribution spatiale de ces cancers et une exposition potentielle de la population.

Une analyse bibliographique a permis de sélectionner les cancers dont la survenue pouvait être liée à une exposition aux pesticides tant chez l'adulte que chez l'enfant. Les données d'incidence de cancer ont été obtenues à partir du Registre des cancers de la Martinique, pour la période 1981-2000. L'exposition de la population martiniquaise aux POC a été approchée par la cartographie des zones potentiellement polluées au chlordécone établie par le Bureau de recherches géologiques et minières.

Seule la distribution spatiale de l'incidence du myélome multiple présente une structure géographique particulière vis-à-vis d'une exposition potentielle aux POC. Pour toutes les autres localisations cancéreuses étudiées, aucune distribution spatiale particulière n'a été mise en évidence, ce qui pour autant n'élimine pas l'existence possible d'une association avec les POC.

## Study of the spatial distribution of cancers possibly related to soil pollution through organochlorine pesticides in Martinique (French West Indies)

For over 20 years, organochlorine pesticides (OGP), mainly chlordane, were used in Martinique to eradicate banana weevil. Scientific uncertainties relating to health consequences of OGP exposure in humans led to strong questioning in the medical and social environments in the French West Indies. In this context, an incidence cancer study was carried out by the cancer Registry and the Regional Epidemiological Unit of the French Institute for Public Health Surveillance in Antilles-Guyane (CIRE). The objectives of this study were to examine: 1) the spatial distribution of cancer cases possibly linked to pesticides exposure; 2) the possible existence of an association between the spatial distribution of these cancers and a potential exposure of the population.

A literature review contributed to select cancers which occurrence could be related to pesticides exposure both in adults and in children. Data of cancer incidence were obtained from the Martinique cancer Registry for the 1981-2000 period. The Martinique population exposure to OGP was approached by mapping the potentially contaminated areas by chlordane, and performed by the Bureau of Geological and Mining Research.

Only the spatial distribution of the incidence of multiple myeloma presents a particular geographic structure regarding the potential exposure to OGP. For all other cancer sites studied, no particular spatial distribution was found, which nevertheless does not eliminate the possible existence of an association with the OGP.

## Mots clés / Keywords

Cancers, répartition spatiale, chlordécone, Martinique, pesticides organochlorés (POC) / Cancers, spatial distribution, chlordane, Martinique, organochlorine pesticides (OGP)

## Contexte

Pendant un peu plus de 20 ans, des pesticides organochlorés (POC), principalement le chlordécone, ont été utilisés en Martinique pour lutter contre le charançon du bananier. D'après les données commerciales disponibles, on estime que près de 300 tonnes de substance active (soit 6 000 tonnes de Curlone®) ont été vendues entre 1981 et 1993. De par leur structure atomique, les POC sont chimiquement très stables et persistent longtemps dans les sols (plusieurs dizaines d'années), participant à une pollution rémanente des autres compartiments de l'environnement, ainsi qu'à une contamination de la chaîne trophique (végétaux, fruits, animaux...).

Du fait des incertitudes scientifiques relatives aux conséquences sanitaires chez l'Homme d'une exposition aux POC [1], il existe aux Antilles un fort questionnement médical et social. C'est dans ce contexte que la Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Antilles-Guyane (Cire AG) a sollicité la collaboration du Registre des cancers de la Martinique pour mener une étude d'incidence des cancers. L'existence d'un tel registre en Martinique, opérationnel depuis plus de 20 ans, offrait en effet l'opportunité d'explorer les risques cancérigènes

potentiels en rapport avec une exposition chronique aux POC de la population martiniquaise.

Les objectifs de cette étude visaient : 1) à étudier la distribution spatiale des cas de cancers pouvant, sur la base des connaissances scientifiques, être liés à une exposition à des pesticides ; 2) à tester l'existence éventuelle d'une association entre la distribution spatiale de ces cancers et une exposition potentielle de la population à des pesticides.

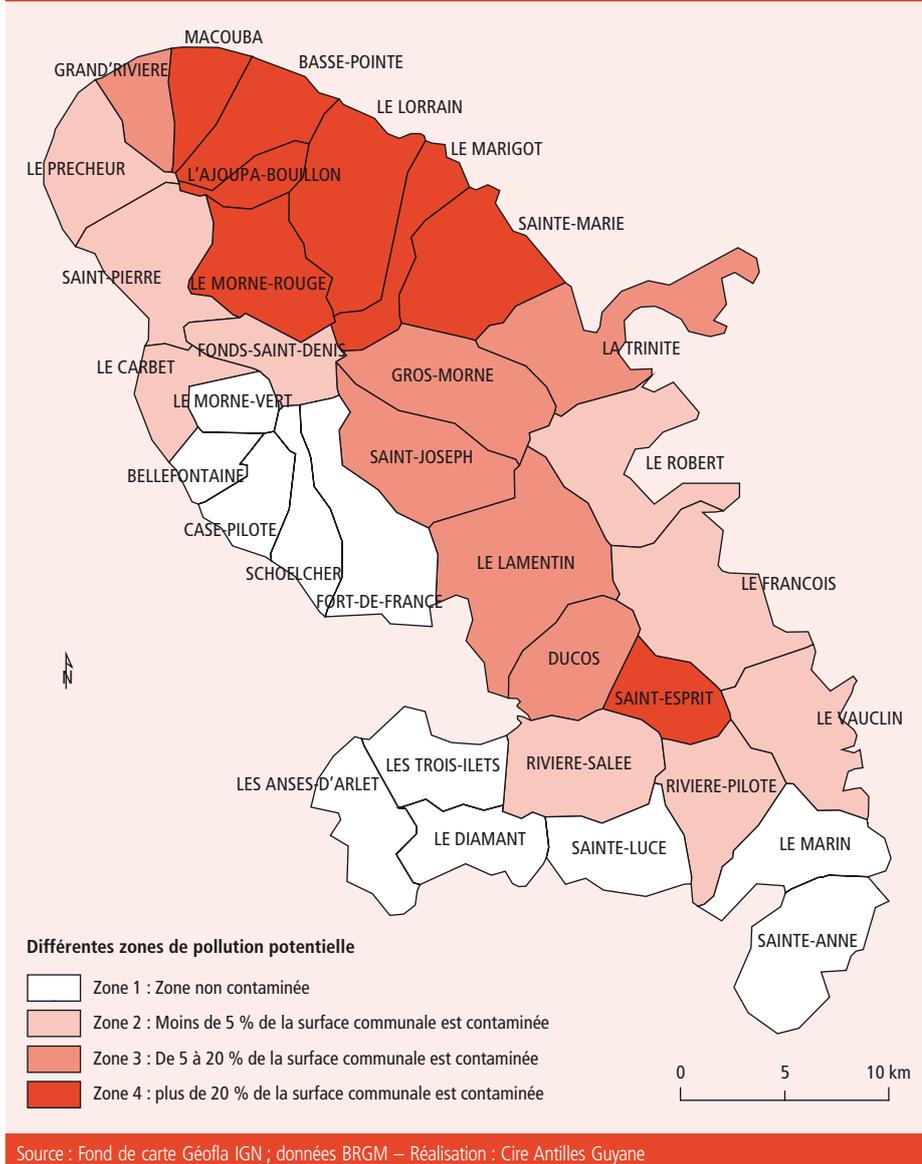
## Méthode

Sur la base d'une revue de la littérature portant sur la période 1990-2004, une liste de cancers possiblement associés à une exposition aux pesticides chez l'Homme a été établie. Pour les adultes, les cancers retenus étaient les tumeurs solides malignes de la prostate, du testicule, du rein, du côlon-rectum, du foie, de l'estomac, des ovaires, du sein et du pancréas, ainsi que les tumeurs hématologiques : lymphome malin non hodgkinien (LMNH), leucémies et myélome multiple. Pour les enfants, il s'agissait des tumeurs solides malignes du rein et du système nerveux central, ainsi que des tumeurs hématologiques : LMNH et leucémies.

Les données d'incidence de cancer ont été obtenues à partir du Registre des cancers de la Martinique pour la période 1981-2000. Compte tenu de la latence moyenne de survenue des cancers, les incidences observées ont été rapportées à des expositions au cours de la période 1971-1990 pour les tumeurs solides et 1976-1995 pour les hémopathies malignes, le chlordécone ayant été utilisé entre le début des années 1970 et l'année 1993. Le Registre dispose de la commune de résidence des cas de cancers.

L'exposition potentielle de la population aux POC a été estimée à partir d'un indicateur proxy : le pourcentage de la surface du territoire communal potentiellement contaminé par le chlordécone. En 2003, une étude menée par le Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) [2] a permis de déterminer le potentiel de contamination des sols à partir de trois critères : l'utilisation du chlordécone représentée par les surfaces cultivées en banane entre 1970 et 1990 ; la fréquence d'utilisation du chlordécone représentée par la pluviométrie, indicateur indirect de la pression parasitaire ; la capacité du sol à la rétention des organochlorés selon les caractéristiques pédologiques. Ces critères ont permis de définir

Figure 1 Répartition des communes en quatre zones de pollution potentielle, selon le pourcentage de surface communale potentiellement contaminée aux pesticides organochlorés, Martinique, France / Figure 1 Distribution of municipalities in four areas of potential pollution, according to the percentage of municipal surface potentially contaminated with organochlorine pesticides, Martinique, French West Indies



45 classes de potentiel de pollution qui ont été, aux dires d'experts, réparties en deux catégories : 14 classes correspondant au risque maximal de pollution qui, par définition, constituent des surfaces potentiellement contaminées ; les autres classes correspondent aux surfaces non polluées. Les communes ont ensuite été classées en quatre zones selon le pourcentage en surface que représentent les surfaces potentiellement polluées sur leur territoire (figure 1).

L'analyse des données a d'abord été effectuée au niveau communal.

Dans un premier temps, cette analyse a été faite sans hypothèse *a priori* quant à une exposition aux POC. Un ratio standardisé d'incidence (SIR) a ainsi été calculé pour chaque commune par rapport au taux d'incidence moyen « Martinique entière » (par sexe, par période et par âge). Lorsque le SIR était statistiquement supérieur à 1, il existait une surincidence du cancer considéré dans la commune considérée.

Dans un deuxième temps, pour étudier la distribution spatiale des SIR communaux, c'est-à-dire

examiner si les excès et déficits d'incidence se répartissaient au hasard ou avaient une structure géographique, une représentation cartographique a été réalisée après lissage bayésien pour tenir compte des petits effectifs observés à l'échelle communale [3]. Deux modèles ont été utilisés pour ce lissage : le modèle Poisson-*gamma* et le modèle « somme » de Besag et coll. [4]. L'existence d'une autocorrélation spatiale a été testée par les tests de Moran et de Tango. La variabilité intercommunale a été explorée par le test de Pothoff-Wittinghill. Les résultats de ces tests et la statistique *Deviance Information Criterion* (DIC) [5] ont été utilisés pour choisir entre les deux modèles.

Enfin, dans un troisième temps, à titre exploratoire, l'association entre l'incidence du cancer et l'exposition potentielle aux POC a été étudiée au moyen d'une régression de Poisson prenant en compte un indicateur socio-économique et la densité de population, facteurs de confusion potentiels. L'indicateur socio-économique moyen par commune utilisé a été construit dans le cadre d'une étude sur les compor-

tements alimentaires en Martinique (Escal<sup>1</sup>) [6] à partir de trois items : équipement du foyer, catégorie socio-professionnelle, situation financière.

L'analyse a ensuite été effectuée par zone en prenant la zone 1 comme référence (pas de pollution potentielle). Les SIR ont été calculés pour les zones 2, 3 et 4, en appliquant à la structure de population de chacune de ces zones les taux par âge et par sexe observés dans la zone 1. Les intervalles de confiance ont été estimés par simulation. Une valeur de SIR supérieure à 1 dans une zone signe un excès de cas dans cette zone. L'existence éventuelle d'une augmentation du risque de cancer en fonction du niveau de pollution potentielle a été recherchée par le test de tendance linéaire unilatéral (*Breslow and Day*).

## Résultats

Chez les adultes, les cancers « toutes localisations » ainsi que les plus fréquents (prostate, sein, côlon-rectum, LMNH et myélome multiple) ont fait l'objet d'une analyse par commune et par zone. Pour les autres localisations (estomac, pancréas, ovaires, testicules, rein et leucémie), du fait des petits effectifs, seule l'analyse par zone a été effectuée.

Seule la distribution spatiale de l'incidence du myélome multiple présente une structure géographique particulière vis-à-vis de l'exposition potentielle aux POC.

Pour cette localisation cancéreuse, lors de l'analyse par commune, les tests de Moran et de Tango ne détectent pas de corrélation spatiale entre les communes. Le test de Pothoff-Wittinghill ne détecte pas non plus d'hétérogénéité. Pour lisser les SIR, les deux modèles Poisson-*gamma* et « somme » ont été testés et le modèle « somme » sans composante spatiale a été retenu. Aucun ratio d'incidence (SIR) n'est significativement différent de 1 quand on considère les hommes et les femmes ensemble. La prise en compte de la pollution potentielle aux POC, de l'indicateur socio-économique et de la densité de population ne change pas ce résultat.

Néanmoins, lors de l'analyse par zone et par sexe, il apparaît que l'incidence du myélome multiple est d'autant plus élevée chez les hommes qu'ils résident dans une zone à potentiel de pollution élevé. Pour la période 1981-2000, le ratio d'incidence standardisé pour la zone 4 est de 1,60 (IC95%:[1,05-2,20]) avec un gradient de l'incidence du myélome augmentant significativement progressivement de la zone la moins à la plus polluée ( $p=0,04$ ). Chez les femmes, aucun SIR n'est statistiquement différent de 1 (tableau 1).

Ce résultat a conduit à réaliser une nouvelle analyse par commune pour le myélome multiple uniquement chez l'homme. Les mêmes analyses ont été menées et aucun SIR n'est statistiquement supérieur à 1 quand la pollution potentielle aux POC n'est pas prise en compte. En revanche, la prise en compte dans le modèle de la variable pourcentage de pollution potentielle aux POC ainsi que des indicateurs relatifs au niveau socio-économique et de la densité de population, montre que seul le coefficient de la variable pourcentage de pollution potentielle

<sup>1</sup> Voir encadrés « Les enquêtes de comportement alimentaire Escal et Calbas aux Antilles » et « Données de contamination des aliments en Martinique et Guadeloupe : les enquêtes Reso (RESidus Organochlorés), 2005-2007 » p. 28 et p. 29 de ce même numéro.

aux POC est positif et significativement différent de 0 ( $p=0,04$ ). On observe un SIR significativement supérieur à 1 pour la commune du Lorrain (figure 2) et des SIR élevés (mais non statistiquement significatifs) pour d'autres communes de la zone 4 : Basse-Pointe et Sainte-Marie mais aussi au Gros Morne (zone 3), à Rivière Salée (zone 2) et au Morne Vert (zone 1).

Pour toutes les autres localisations cancéreuses étudiées, aucune distribution spatiale particulière n'a été mise en évidence à l'échelle communale pour l'incidence de ces cancers, quel que soit le sexe.

L'analyse en fonction des zones de pollution potentielle montre une incidence significativement plus élevée dans les zones moins ou pas potentiellement contaminées pour les cancers les plus fréquemment diagnostiqués en Martinique : cancer de la prostate, du côlon-rectum, du sein, ainsi que pour l'ensemble des cancers.

Pour les autres cancers (estomac, pancréas, ovaire, testicules, rein, leucémie), aucune différence n'est mise en évidence selon la zone de pollution potentielle.

Chez les enfants, compte tenu du faible nombre de cas observés, seule l'analyse par zone a pu être effectuée. Aucune surincidence n'a été mise en évidence dans les zones 3 et 4.

## Discussion

La sélection des cancers étudiés a été faite à partir de publications faisant état d'associations entre la survenue de certains cancers et une exposition aux pesticides. Il ne s'agissait pas de faire une analyse exhaustive et critique de la littérature sur ce vaste sujet mais plutôt de procéder à une sélection très large, peu spécifique des localisations susceptibles d'être étudiées.

Les calculs d'incidence des cancers ont été réalisés à partir des données du Registre des cancers de Martinique. Ce registre, existant depuis plus de 20 ans, est multisource et tous les cas sont validés après retour au dossier. Son exhaustivité est estimée à 97,5% et le contrôle de qualité des données est mis en œuvre selon les recommandations du Centre international de recherche sur le cancer (Circ). Il y a donc peu d'incertitude sur la validité de ces calculs.

Au cours de cette étude, ont été mises en regard des données d'exposition locale et des taux d'incidence par commune basés sur le lieu de résidence au moment du diagnostic. Ceci suppose que la population concernée n'a pas changé de résidence entre la période d'exposition et le diagnostic. De fait, la population martiniquaise est plutôt stable pour ce qui concerne sa commune de résidence : entre les recensements de 1990 et de 1999, plus de 75% de la population de la Martinique est restée dans la même commune (66% en métropole) ; la stabilité est encore plus grande dans la zone 4 avec 84% de la population qui n'a pas changé de commune.

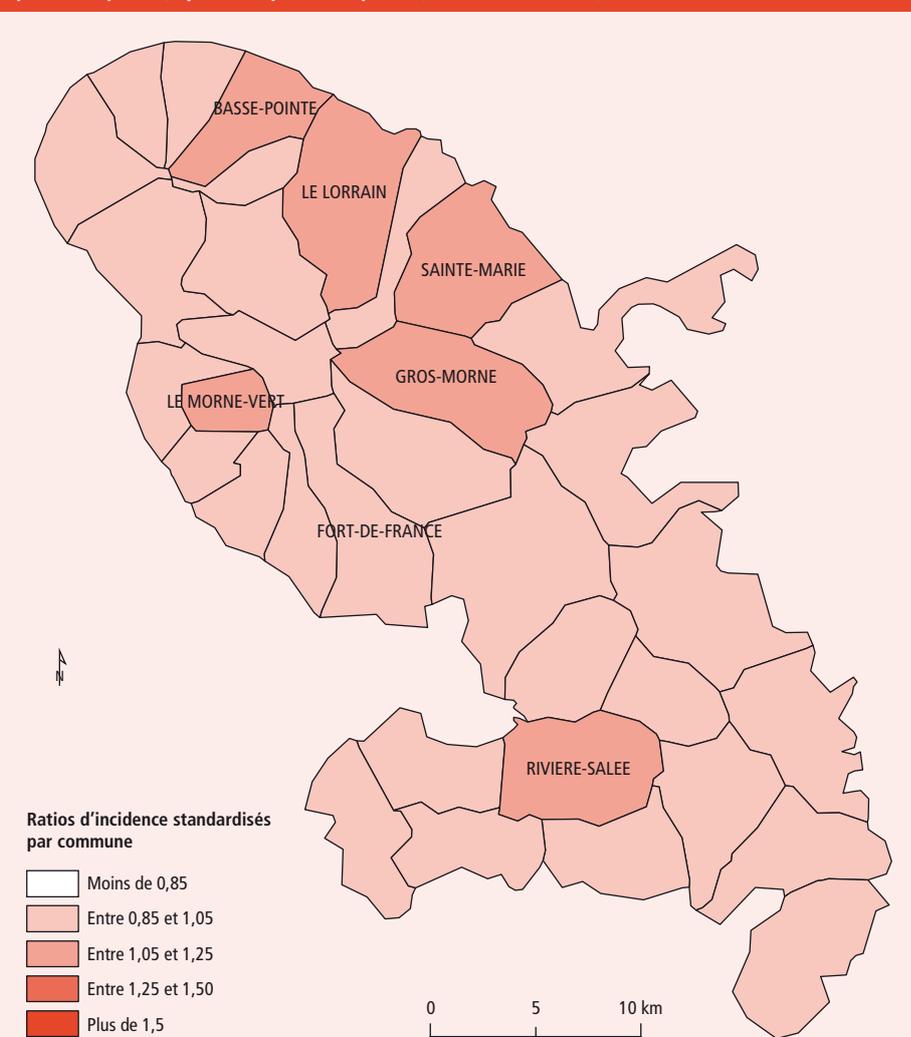
L'estimation de l'exposition s'appuie sur un indicateur indirect : le pourcentage des sols potentiellement contaminés au chlordécone calculé, pour chaque commune, à partir de données historiques d'activités agricoles et de paramètres climatiques et pédologiques. L'hypothèse sous-jacente est que la population résidente dans les zones à potentiel de contamination élevé est plus exposée que dans les autres zones, du fait d'une exposition par voie alimentaire plus importante. En effet, dans ces zones

**Tableau 1** Ratios d'incidence standardisés (SIR) du myélome multiple selon la période et la zone de pollution potentielle chez les adultes, Martinique, France, 1981-2000 / *Table 1 Standardized incidence ratios (SIR) for multiple myeloma in adults according to potentially contaminated areas, Martinique, French West Indies, 1981-2000*

Sexe	Zones	Nombre de cas observé	Nombre de cas attendu	SIR	[IC 95%]	p tendance
Hommes						
	1	48	Référence	1*	-	0,04
	2	25	27	0,90	[0,56-1,28]	
	3	28	25	1,11	[0,70-1,53]	
	4	31	19	1,60	[1,05-2,20]	
Femmes						
	1	67	Référence	1*	-	0,30
	2	27	31	0,85	[0,54-1,19]	
	3	31	30	1,00	[0,66-1,39]	
	4	18	23	0,77	[0,42-1,14]	

\* La référence est la population de la zone 1 non contaminée.

**Figure 2** Ratios d'incidence standardisés du myélome multiple chez l'homme, lissés par un modèle « somme » sans composante spatiale, selon les communes de Martinique, France, 1981-2000 / *Figure 2 Standardized incidence ratios of multiple myeloma in men, smoothed by a 'sum' model without spatial component, by Martinique municipalities, French West Indies, 1981-2000*



Source : Fond de carte Géofla IGN ; données AMREC – Réalisation : InVS, Cire Antilles Guyane

essentiellement rurales, les habitudes alimentaires sont particulières, avec un recours important au circuit court de distribution (production familiale et/ou production locale) et une consommation importante de légumes racines ainsi que l'a montré

l'enquête Escal (Enquête sur la santé et les comportements alimentaires en Martinique). Cependant, les observations faites au travers d'Escal sont récentes (2004) et ne reflètent pas obligatoirement les habitudes alimentaires des années 1970 ou 1980.

Les regroupements de communes en quatre zones ont été rendus nécessaires pour étudier les cancers les moins fréquents. Ces regroupements ont été réalisés en fonction du pourcentage de surface potentiellement contaminée et correspondent effectivement à une situation contrastée pour améliorer la puissance de l'étude : communes pas du tout concernées par la problématique dans la zone 1 ; communes peu concernées dans la zone 2 (en moyenne 2% de leur surface) ; communes concernées de manière importante en zone 3 (en moyenne 8% de leur surface), voire très importante en zone 4 (en moyenne 28% de leur surface).

Dans cette étude, le nombre de tests statistiques réalisés est important du fait des nombreuses localisations explorées, et le risque de générer des résultats significatifs du simple fait de cette multiplication des tests est bien réel.

Seule l'association entre l'exposition aux POC et l'incidence des myélomes multiples a été mise en évidence, et uniquement chez l'homme.

Le fait que cette association n'ait été observée chez les hommes n'est pas en faveur de l'hypothèse d'une exposition par voie alimentaire. Il se pourrait que l'indicateur d'exposition utilisé dans cette étude soit davantage une mesure indirecte d'une exposition à d'autres facteurs, notamment de l'exposition professionnelle aux POC ou, de manière plus générale, aux activités menées en milieu agricole. Le lien entre le myélome multiple

et l'exposition en milieu agricole a déjà été décrit dans la littérature [7;8].

Si on considère que l'association observée est non biaisée et causale, le risque attribuable, dans la zone la plus potentiellement polluée, lié à l'exposition professionnelle en milieu agricole au cours des années 1972-1990 pourrait s'être traduit par un excès de 12 cas de myélome multiple sur une période de 20 ans (1981-2000) (tableau 1).

Pour les cancers les plus fréquents en Martinique, l'incidence est plus élevée dans les zones peu ou pas potentiellement contaminées. Ce résultat est sans doute à mettre en rapport avec le fait que la variable zone d'exposition constitue également une mesure indirecte du mode de vie rural/urbain, et traduit aussi probablement un recours différentiel au système de soins selon les zones.

Pour les autres localisations, compte tenu du faible nombre de cas, même après regroupement par zone, aucune tendance significative n'est observée.

Au final, cette étude pourrait suggérer l'existence d'une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de myélome multiple. Ce résultat nécessite d'être conforté par des explorations complémentaires de l'histoire professionnelle des cas, de leurs conditions de vie sous l'angle socio-économique et de leur statut vis-à-vis du risque infectieux HTLV [9].

S'agissant des autres localisations, cette étude ne permet en aucun cas de conclure à l'absence de lien.

## Références

- [1] Bonvalot N, Dor F. Insecticides organochlorés aux Antilles. Identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR). État des connaissances. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2004. 52 p. [consulté le 09/12/2010]. Disponible à : [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/insecticides\\_antilles/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/insecticides_antilles/index.html)
- [2] Desprats JF, Compte JP, Périen G. Cartographie du risque de pollution des sols de Martinique par les organochlorés. Rapport de phase 2. Fort-de-France : BRGM ; 2003.
- [3] David S, Remontet L, Bouvier AM, Fèvre J, Colonna M, Estève J. How to choose in practice a model to describe the geographic variation of cancer incidence? Example of gastrointestinal cancers from Côte-d'Or. Rev Epidemiol Santé Publique. 2002;50(5):413-25.
- [4] Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. Ann Inst Stat Math. 1991;43:1-59.
- [5] Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). J R Statist Soc. 2002 (Series B);64:583-640.
- [6] Flamand C, Quénel P, Bateau A. Caractérisation des groupes de population à risque d'exposition élevée vis-à-vis de la chlordécone via l'alimentation, Martinique, août 2006. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; septembre 2007. 31 p. [consulté le 09/12/2010]. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/publications/2007/chlordecone/index.html>
- [7] Steineck G, Wiklund K. Multiple myeloma in Swedish agricultural workers. Int J Epidemiol. 1986;15(3):321-5.
- [8] Pearce NE, Smith AH, Fisher DO. Malignant lymphoma and multiple myeloma linked with agricultural occupations in a New Zealand Cancer Registry-based study. Am J Epidemiol. 1985;121(2):225-37.
- [9] Riedel DA, Pottem LM. The epidemiology of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6(2):225-47.

# Exposition au chlordécone et risque de survenue d'un cancer de la prostate. Étude Karuprostate, Guadeloupe (France)

Luc Multigner (luc.multigner@inserm.fr)<sup>1</sup>, Jean-Rodrigue Ndong<sup>1</sup>, Marc Romana<sup>2</sup>, Pascal Blanchet<sup>1,3</sup>

1/ Inserm U625, Rennes & Pointe-à-Pitre, France

2/ Inserm U763, Pointe-à-Pitre, France

3/ Service d'urologie, CHU Guadeloupe, Pointe-à-Pitre, France

## Résumé / Abstract

Le chlordécone, insecticide présentant des propriétés hormonales de type œstrogénique, a été employé dans les plantations de banane aux Antilles françaises de 1973 à 1993, entraînant une pollution des sols et une contamination de la population. L'étude Karuprostate a analysé les relations entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate. Nous rapportons ici le contexte à l'origine de la réalisation de cette étude et ses principales conclusions.

## Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. Karuprostate Study, Guadeloupe (French West Indies)

The estrogenic insecticide chlordecone was used extensively in banana plantations in the French West Indies from 1973 to 1993, causing soil pollution and contamination in the population. The Karuprostate study analyzed the relationship between exposure to chlordecone and the risk of prostate cancer. The present articles reports the context at the origin of this study and its main findings.

## Mots clés / Keywords

Chlordécone, cancer, prostate, Karuprostate, Guadeloupe / Chlordecone, cancer, prostate, Karuprostate, Guadeloupe, French West Indies

## Contexte

La pollution des sols, des eaux de consommation et de certaines ressources alimentaires végétales et animales par le chlordécone aux Antilles françaises suscite des questionnements sur ses conséquences sanitaires. Jusqu'à récemment, les connaissances acquises sur les dangers et risques liés à une exposition au chlordécone

provenaient exclusivement d'études toxicologiques réalisées chez l'animal, *in vivo* et *in vitro*, et de l'observation des effets induits par la contamination des employés de l'usine de fabrication du chlordécone de Hopewell aux États-Unis [1;2]. Toutefois, il était difficile d'estimer l'étendue des risques pour les populations antillaises tant qu'on méconnaissait leur niveau d'exposition.

Les premières estimations des niveaux d'exposition au chlordécone ont été obtenues sur la base d'enquêtes de consommation alimentaire croisées avec des données de contamination des denrées alimentaires [3]. Les apports alimentaires journaliers ont pu être comparés aux valeurs toxicologiques de référence (VTR), aiguës et chroniques, disponibles dans la littérature. Dans le cadre d'études épidémiologiques à visée étiologique, des