

Point de la situation sanitaire des égoutiers de la Mairie de Paris (Janvier 2013)

Dr Claude Danglot

Les égoutiers travaillent dans un environnement confiné où ils sont exposés de façon continue à de très nombreux risques chimiques et biologiques. Afin d'évaluer le retentissement sur la santé des égoutiers de la Section d'Assainissement de Paris (SAP) exposés à ces risques, des études ont été menées successivement par l'INRS et l'INSERM avec le Service de Médecine Professionnelle et Préventive de la Mairie de Paris.

Études épidémiologiques

Première étude épidémiologique (2004)

Cette étude comprenait deux volets, une étude de morbidité transversale de type exposés/non exposés portant sur des indicateurs de morbidité recueillis par interrogatoires des personnels, et une étude de mortalité réalisée sur une cohorte historique de 30 ans des égoutiers de la SAP (du 1^{er} janvier 1970 au 31 décembre 1999). Elle a donné lieu à la publication d'un rapport et à une publication dans la revue Occupational and Environmental Medicine en mars 2006 (1)

Seconde étude épidémiologique (2009)

Fin 2007, La Section de l'Assainissement de la Ville de Paris a sollicité le Département Epidémiologie en Entreprise de l'INRS dans le but de décrire l'évolution de la mortalité de la population des égoutiers depuis 1999. La cohorte devait inclure tous les égoutiers de sexe masculin qui ont été employés à la SAP au moins une fois entre le 01/01/1970 et le 31/12/2006 vivants au 01/01/2000. En fait, les données concernant la population après le 01/01/2000 n'ont pu être obtenues. La cohorte a donc été restreinte aux égoutiers actifs entre le 01/01/1970 et le 31/12/1999 qui avaient été identifiées lors de la précédente étude ainsi qu'aux renseignements qui y figuraient. La cohorte a été suivie en mortalité entre le 01/01/2000 et le 31/12/2007

Troisième étude épidémiologique (2007)

En 2007, une troisième étude a été conduite, sous la direction du Pr Luc Ferrari de l'Unité INSERM-ERI 11 de l'université de Nancy, afin d'évaluer les effets de l'exposition à un mélange de composés rencontrés par les égoutiers au cours de leur activité professionnelle en égouts. (52, 53, 54)

Après trois jours de travail consécutifs en égouts, des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés. Les échantillons ont permis d'évaluer l'apparition d'adduits sur l'ADN dans les lymphocytes périphériques, et les urines de 24 heures ont permis d'évaluer la 8-oxo-dG urinaire et de réaliser des tests de génotoxicité sur des cellules humaines en culture (HeLa S3 et HepG2). En parallèle les Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques (HPA) et les Composés Organiques Volatils (COV) ont été évalués dans l'atmosphère de 30 sites situés en égout. Des administratifs travaillant en bureau ont servi de population témoin.

Résultats des études épidémiologiques

1. Résultats de la première étude épidémiologique

- **Étude de morbidité**

L'étude de morbidité a montré une augmentation importante, par rapport à une population ouvrière témoin, des troubles respiratoires (toux, dyspnée, oppression, essoufflement) par un facteur de 3,41 et des troubles ORL (sinusite, irritation de la gorge) par un facteur de 2,52. Elle a montré également une augmentation des troubles digestifs notamment des nausées (x 6,14) mais surtout des gastrites (x 15,4) et des diarrhées (x 16,8). Elle a enfin montré une augmentation des troubles des téguments (peau x 5,50 ; irritation des yeux x 3,72 ; eczéma x 3,54 ; mycoses x 3,37)

- **Étude de mortalité**

L'étude de mortalité a montré qu'un important excès de mortalité par cancer et par maladies infectieuses était retrouvé chez les égoutiers parisiens. La cause de cet excès de mortalité a pu être attribué partiellement à un excès de consommation d'alcool, mais pour une part significative à l'exposition professionnelle à des agents chimique et biologiques et à la combinaison de ces deux causes. Il s'agissait notamment de cancers digestifs (oropharynx x 1,59 ; œsophage x 1,97 ; foie x 1,85) ou broncho-pulmonaires (x 1,47) après correction pour l'alcoolisme et le tabagisme. Les maladies infectieuses sont également responsables de la réduction de l'espérance de vie chez les égoutiers qu'elles soient digestives (x 1,41), plus spécifiquement hépatiques (x 1,65), ou non spécifiques en dehors du SIDA (x 1,86)

- **Mesures *in situ***

Des analyses d'agents biologiques ont été réalisées entre 2002 et 2003 sur des sites différents du réseau d'assainissement (curage collecteur, curage petites lignes, extraction, collecte). Ces analyses ont recherché des moisissures et des bactéries dans l'air (100 litres). La recherche d'endotoxines bactériennes n'a été réalisée qu'à deux reprises seulement (2). Les résultats obtenus pour les prélèvements aériens en l'absence d'aérosols n'ont pas été très démonstratifs et n'ont pas pu être corrélés avec les résultats de l'enquête.

2. Résultats de la seconde étude épidémiologique

Cette seconde étude a confirmé et renforcé les observations de la précédente. En effet, l'excès de mortalité qui était de 25 % (530 décès observés pour 423 décès attendus) dans la première étude est plus important encore dans la seconde puisqu'il atteint 56 % (255 décès observés pour 163 décès attendus).

Parmi les causes de mortalité non cancéreuses :

- excès par maladies digestives (maladies du foie)
- suicides
- diabète

- La mortalité par maladies cardio-vasculaires et respiratoires non malignes n'est globalement pas en excès mais (dans les deux études) la mortalité par maladies ischémiques du cœur (infarctus) est en excès.

Parmi les causes de sous-mortalité constatée lors de la seconde étude :

- Accidents vasculaires cérébraux
- Maladies hypertensives

Parmi les cancers, les risques les plus élevés sont ceux de l'œsophage et du rectum. De même, l'excès de cancers du poumon est plus important dans cette seconde étude (SMR=2,03) que dans la précédente étude (SMR=1,53). Aucun mésothéliome de la plèvre (4 cas dans la 1^{ère} étude) en dépit de la présence de glutinage qui recouvre les conduites d'eau potable cheminant dans les égouts (brai de houille + amiante). Aucun excès n'est constaté pour le cancer de l'estomac.

3. Résultats de la troisième étude épidémiologique

Au décours de cette étude, la mesure de la 8-oxo-dG urinaire n'a pas montré de différence significative entre les égoutiers et les administratifs. Elle a mis en évidence que les égoutiers de la Ville de Paris avaient un accroissement significatif du risque d'attraper un cancer par inhalation de substances toxiques, compris entre $1,5 \cdot 10^{-5}$ to $14,9 \cdot 10^{-5}$, ce qui est très supérieur à la limite du risque acceptable définie par les agences de régulation américaines (**55,56,57**). Ces résultats pourraient expliquer partiellement l'excès de cancer chez les égoutiers mis en évidence dans d'autres études (**58,1**).

Aucune association n'a pu être mise en évidence entre les indicateurs d'exposition externe et la 8-oxo-dG des urines de 24heures. Une des raisons pourrait être la différence des dynamiques chronologiques des deux types de mesure.

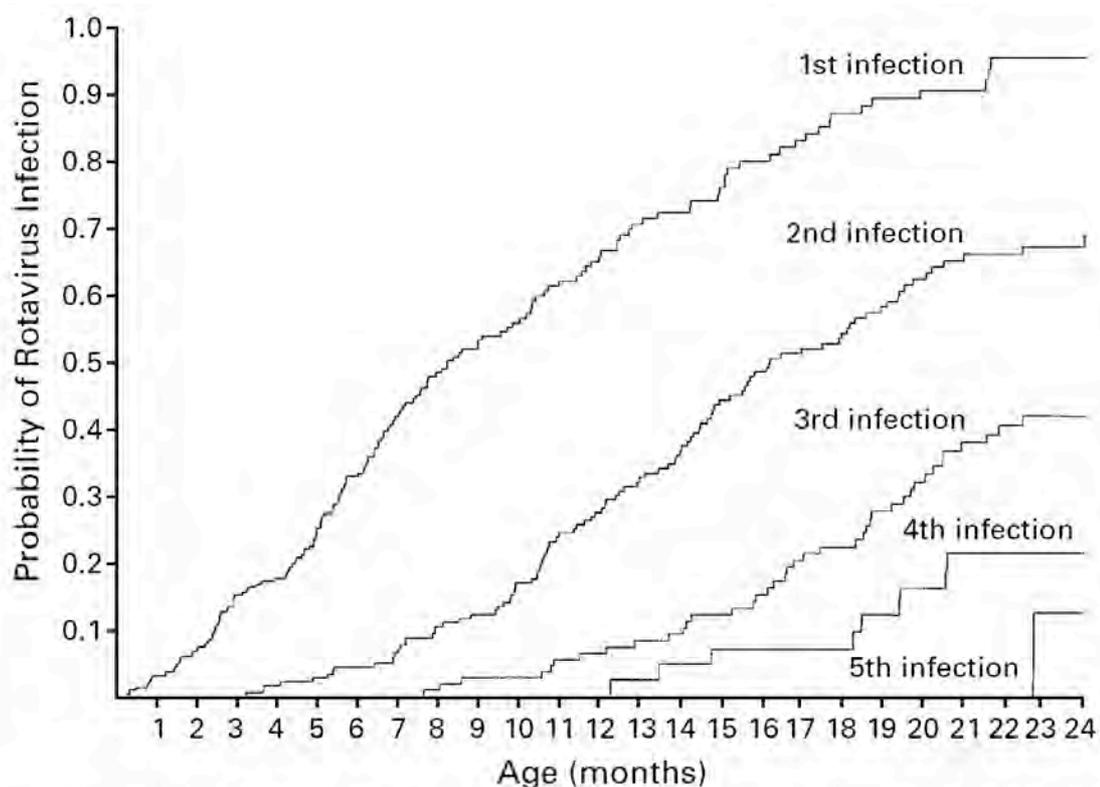
Des facteurs d'équivalence pour la toxicité du Benzo(a)pyrène et le risque d'inhalation du Benzo(a)pyrene et du benzène ont été utilisés pour calculer une estimation du risque de cancer. La concentration dans l'air des Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques (HPA, 23,7 ng/m³ pour le fluoranthène) et celle des Composés Organiques Volatils (COV, 23,7 µg/m³ pour le benzène) était nettement plus élevée dans les égouts que dans les bureaux (P < 0.01) et traduisent un risque élevé de cancer. Les extraits obtenus à partir des urines des égoutiers sont plus génotoxiques que ceux obtenus à partir des urines des administratifs (P < 0.001).

En conclusion, les biomarqueurs intégrés et ceux non spécifiques isolés des urines montrent que les égoutiers sont exposés dans les égouts à des mélanges de composés génotoxiques.

Hypothèses de travail

L'ensemble des résultats des trois enquêtes suggèrent un certain nombre de causes simples aux pathologies observées et permettent d'élaborer plusieurs hypothèses qu'il serait relativement facile de tester :

- **Les symptômes respiratoires et ORL** pourraient être liés à l'atmosphère polluée des égouts, en équilibre avec des polluants plus ou moins concentrés (HAP, perchloréthylène, etc.), et des concentrations non négligeables d'H₂S et d'ammoniaque comme le suggère une étude récente (3). Par contre la présence de faibles concentrations d'endotoxines ne paraît pas susceptible de provoquer des pathologies sérieuses (2) surtout en présence d'H₂S (48).
- **Les symptômes digestifs (gastrites et diarrhées)** pourraient être liés à des infections répétées à Rotavirus ou à Norovirus (21) qui sont régulièrement transmis à la population par des eaux de distribution contaminées (Site Internet du Ministère de la Santé) et qui sont à l'origine de petites épidémies localisées qui conduisent au rejet dans les eaux vannes de très importantes quantités de virus (environ 10¹¹ virus par gramme de selles). La transmission par voie oro-fécale consécutive à une hygiène insuffisante est vraisemblable. Cependant ces infections répétées conduisent à l'accroissement des défenses immunitaires comme le montre la figure suivante et à la diminution des infections au cours de la vie :



Cumulative Probability of First and Subsequent Natural Rotavirus Infections during the First Two Years of Life.

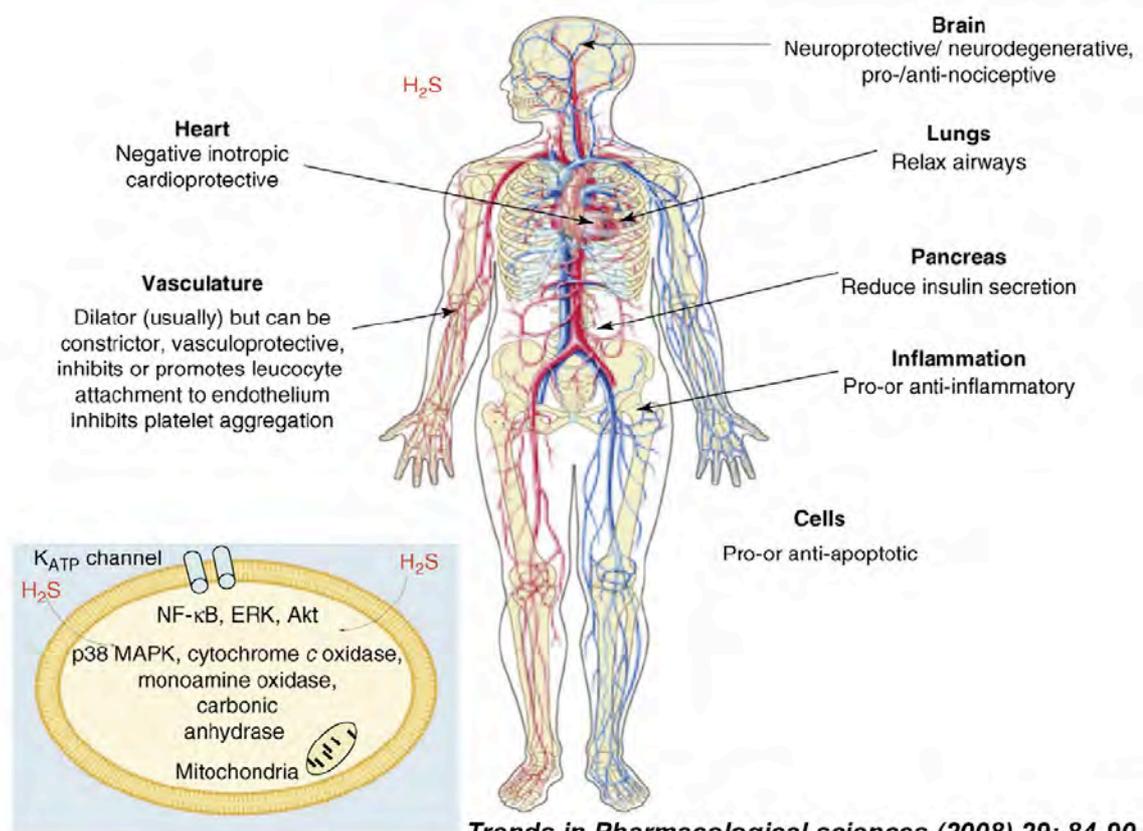
NEJM (1996) 335: 1022-1028

Ces observations suggèrent que l'exposition à ces virus devrait n'avoir que des effets limités sur la santé des égoutiers.

Exposition chronique à de faibles doses d'H₂S

Une hypothèse plus vraisemblable est celle de l'exposition chronique à l'H₂S, produit dans les égouts par des fermentations anaérobies, dans des zones

sans aération suffisante (dépôts de graisses, sables des bassins, etc.) Depuis les travaux de Kimura en 1996 (7), qui a montré que l'H₂S était une hormone chimique appartenant à la nouvelle famille des gazotransmetteurs (CO, NO et H₂S), des études ont montré le rôle majeur que jouait l'H₂S sur les équilibres physiologiques humains (8-14) comme le résume la figure suivante (49) :



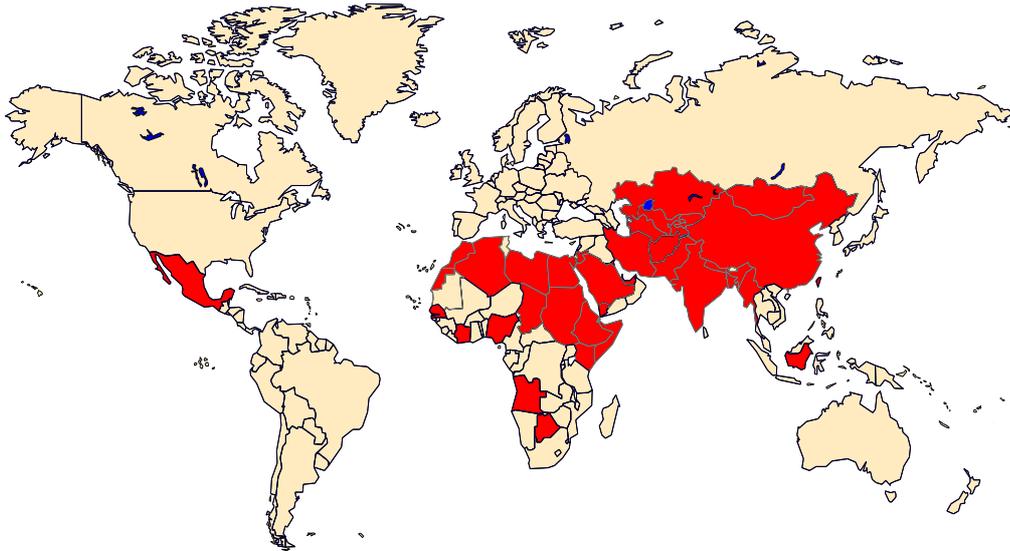
Durant le travail en égout, l'organisme de l'égoutier se sature en H₂S qui a la capacité de diffuser librement dans toutes les cellules. Dans l'intestin, cette saturation se traduit par un ralentissement du transit et une distension non douloureuse (50). A la sortie de l'égout l'organisme se désature de son H₂S en quelques heures et le transit intestinal reprend brutalement générant une diarrhée "réactionnelle".

L'H₂S a également un rôle au niveau du foie (51) où il provoque une inversion de la voie métabolique normale [1] produisant l'H₂S endogène du fait de la concentration trop élevée d'H₂S [2] :

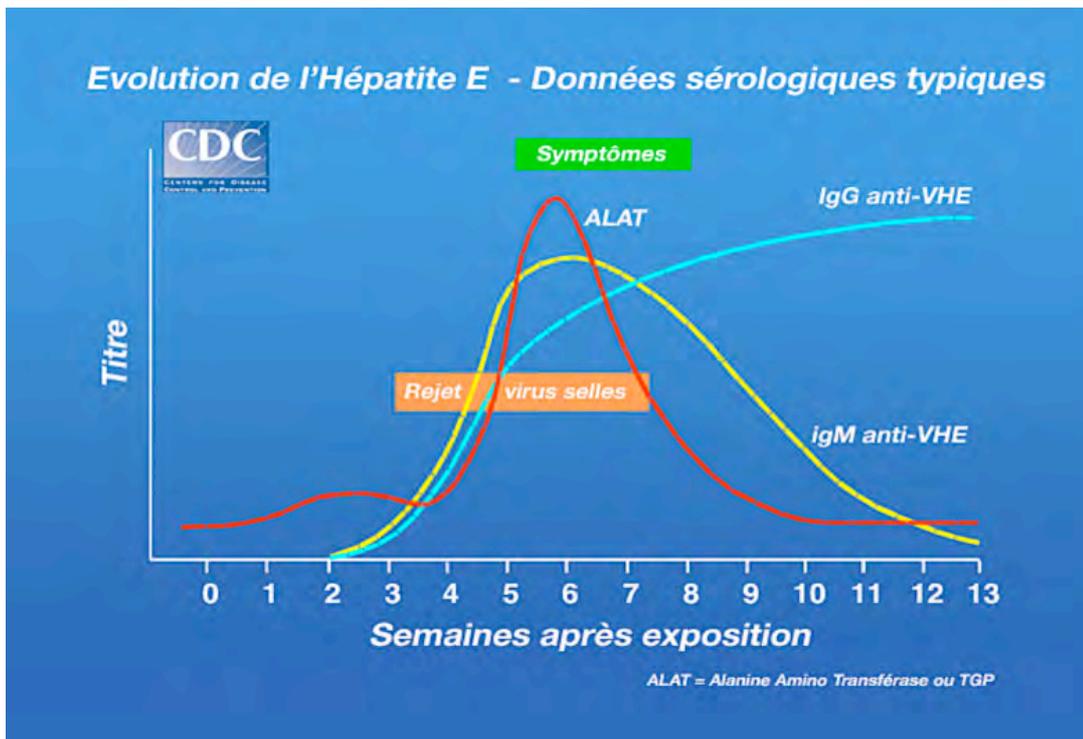


La concentration hépatique élevée d'homocystéine entraîne une homocystéinémie élevée génératrice d'hypertension portale et de cirrhose à long terme (14).

- Enfin les cancers du foie et les hépatites** pourraient être liés à des infections par des virus des hépatites, survenant sur un terrain fragilisé par l'H₂S. En ce qui concerne l'hépatite A dite épidémique et l'Hépatite E, le cycle de contamination est oro-fécal et des quantités parfois importantes de virus sont retrouvées dans selles des malades qui sont atteints d'hépatite. Il est à noter que l'Hépatite Virale E est également une zoonose qui touche de nombreux animaux et en particulier les rats qui pourraient servir de réservoir. Les endémies d'Hépatite E se répartissent de la façon suivante à la surface de la planète :



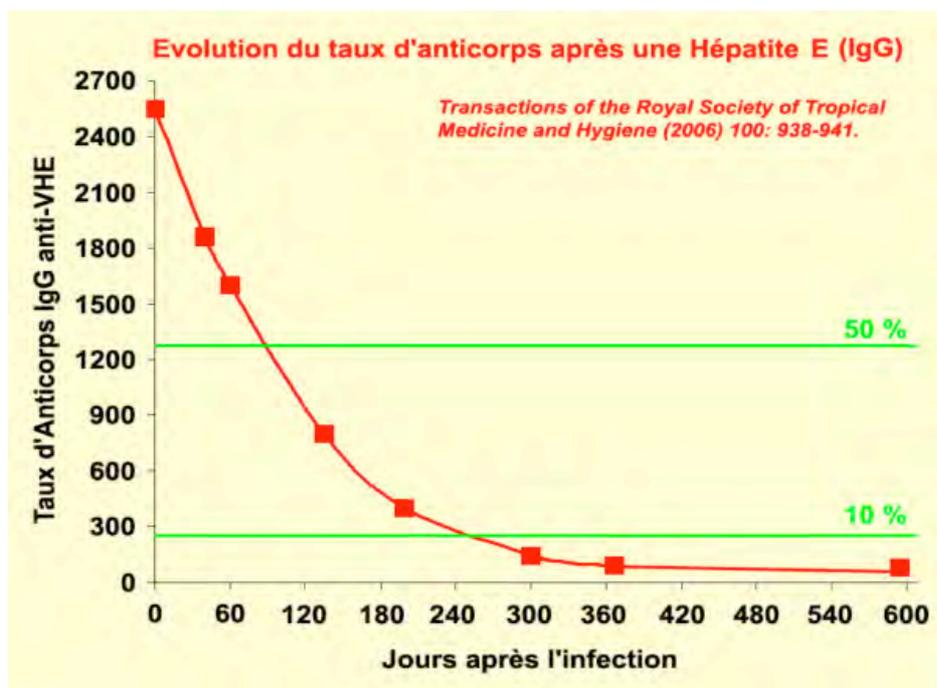
Il suffit qu'un individu en provenance d'une zone d'endémie vienne à Paris et qu'il rejette du virus de l'Hépatite E dans ses matières fécales (VHE).



La figure précédente montre que le sujet infecté va rejeter beaucoup de virus dans ses selles (10^{11} virus infectieux ou UFP par gramme de selles) pendant près de deux semaines (rectangle orange) de la semaine 3 post-infection à la semaine 5 post-infection (infection au point zéro), sans présenter de signes cliniques notables (rectangle vert).

Durant cette période le malade va contaminer lourdement la population de rats des égouts car l'Hépatite est une épizootie contaminant d'abord les rats et les cochons, et secondairement l'homme (16). Les rats vont maintenir une épidémie dans les égouts en se transmettant le VHE de rats à rats. Toutes les matières fécales de rats vont donc être lourdement souillées et vont pouvoir contaminer les égoutiers durant leur travail (aérosols fécaux des curages de petites lignes notamment, pratiques génératrices d'éclaboussures du bateau ou du wagon-vanne).

Les signes cliniques peuvent être mineurs : malaises, perte d'appétit, des douleurs à l'estomac et une inflammation du foie. La jaunisse peut être inapparente. L'Hépatite E passe souvent inaperçue ou est confondue avec une hépatite A, plus courante en France. L'Hépatite E peut détruire 30% du foie, ce qui se traduit par une augmentation importante de la concentration sanguine de l'enzyme Alanine Amino Transférase (ALAT), témoin de l'hépatolyse, puisque cette enzyme est, normalement, uniquement intracellulaire. Des anticorps protecteurs apparaissent à des concentrations significatives vers la cinquième semaine de l'infection. Il s'agit d'anticorps à réponse précoce les immunoglobulines M (IgM, courbe jaune) qui vont stopper l'infection. Cette réponse est ensuite relayée par la sécrétion d'immunoglobulines G (IgG, courbe bleue) qui vont assurer une immunité à la fin de l'infection. Mais cette immunité, contrairement à celles observées dans la plupart des maladies, est fugace et au bout d'un an, le taux d'anticorps circulant n'est plus protecteur comme le montre la figure suivante :



Il est donc possible pour un même égoutier d'attraper plusieurs fois dans sa carrière une hépatite E. Le foie étant un organe capable de régénération, après chaque hépatite, les hépatocytes vont se multiplier pour régénérer les lésions d'hépatolyse. Mais la capacité de multiplication des hépatocytes est limitée à approximativement quarante divisions cellulaires (18). Au-delà les erreurs de réplication de l'ADN surviennent ce qui génère des cellules tumorales, point de départ d'un cancer du foie, surtout dans un foie sub-cirrhotique soumis aux agressions permanentes de l'alcool et de l'H₂S.

Prévention : les propositions

Il serait possible d'évaluer individuellement les risques auxquels sont soumis les égoutiers en les équipant d'un dispositif capable de piéger l'H₂S et l'ammoniac et qui serait récupéré pour dosage une fois par semaine.

De même un suivi des anticorps anti-VHA et anti-VHE devrait permettre d'évaluer la prévalence de ces infections chez les égoutiers par rapport à une population normale.

Nous nous limiterons dans un premier temps aux risques infectieux générés par la circulation en égouts et à leur incidence vraisemblable sur les constatations. Nous aborderons plus tard l'analyse des risques liés à la présence de substances toxiques dans les égouts.

Gastro-entérites virales

1. Épidémies

La transmission interhumaine est le mode principal de transmission des gastroentérites aiguës à Rotavirus ou à Norovirus. Elle se fait soit par contact direct de personne à personne après contact avec le virus présent dans les matières fécales par l'intermédiaire de mains sales (19); soit de manière indirecte par l'intermédiaire d'objets, d'aliments ou d'eau contaminée (20). En effet, des épidémies localisées sont très régulièrement déclenchées par l'ingestion d'eaux réputées potables, mais en fait contaminées. Une fois déclenchées ces épidémies locales évoluent ensuite pour leur propre compte du fait de la très grande infectiosité de ces virus en se transmettant par contagion oro-fécale inter-humaine (21). Chez le nourrisson, l'infection est favorisée par la fréquence des soins et des contacts, notamment en collectivité, par le fait de porter ses doigts à sa bouche et par l'absence d'immunité vis-à-vis du virus à cet âge de la vie. À l'âge de 3 ans, tout enfant a été infecté au moins une fois par le Rotavirus (22). Ces épidémies locales sont ainsi responsables du rejet dans les eaux usées de très importantes quantités de virus (environ 10¹¹ virus par gramme de selles) (23).

2. Mode de contagion

En ce qui concerne les égoutiers, leur contamination par voie oro-fécale consécutive à une contamination massive (curage des basses à haute pression, curage des grands collecteurs au bateau-vanne) ou à une hygiène insuffisante (mains souillées) paraît vraisemblable (24). Dans l'environnement des égouts, le mode de transmission le plus vraisemblable est la contamination des voies respiratoires supérieures (fosses nasales et oropharynx) par des

aérosols (25) chargés de particules virales (lance haute pression utilisée pour le curage des petites lignes) suivie par une déglutition des sécrétions nasales. Selon les études, on estime qu'il suffit d'une particule virale pour déclencher une infection à Rotavirus (26). Au total, le Rotavirus est un virus très contagieux et facilement transmissible.

3. Le cas des égoutiers

Cependant du fait de leurs contacts répétés avec ces virus des gastro-entérites, les égoutiers développent généralement une immunité d'autant plus importante qu'ils sont fréquemment exposés à des aérosols contaminants (27). Cet effet apparemment paradoxal montre clairement :

- Que les personnels débutants ont des infections plus fréquentes que des vétérans ou la population témoin.
- Que l'exposition fréquente à des aérosols porteurs de virus conduit à des infections virales plus fréquentes, et ce, chez tous les égoutiers, quelle que soit leur ancienneté,
- Que ces expositions plus fréquentes conduisent à une immunité renforcée (taux d'anticorps plus élevé) dans le cas des Rotavirus et des Norovirus immunogènes,
- Que des expositions fréquentes à des aérosols porteurs de virus faiblement immunisants comme le virus de l'Hépatite E (VHE) devraient conduire à des infections virales répétées au cours de la carrière des égoutiers.

D'une façon similaire, chez les enfants, l'infection naturelle par un Rotavirus confère une protection contre les infections suivantes. Ce niveau de protection s'accroît à chaque nouvelle infection et réduit la sévérité de la diarrhée (28).

4. Pathogénie et immunité

Les Rotavirus infectent les entérocytes qui sont les cellules matures de l'épithélium de l'intestin grêle. Les deux premiers tiers de l'intestin grêle sont sensibles cette infection (29). Chez les sujets immunocompétents, l'infection est généralement confinée à la muqueuse intestinale et le virus ne pénètre pas dans les tissus sous-jacents. La diarrhée est de nature osmotique : elle serait liée à une mauvaise digestion et à un défaut d'absorption des sucres, ce qui conduit à une sécrétion d'eau. L'infection entraîne localement, comme dans la circulation sanguine, la production d'anticorps qui ont un effet protecteur. Il semble d'ailleurs que la protection soit hautement corrélée avec le niveau de production de virus et avec les titres sériques d'IgA, ce qui indique que la protection est en rapport avec le niveau de multiplication des virus dans l'intestin plutôt qu'avec les propriétés antigéniques des protéines virales. Cette conclusion est étayée par la mise en évidence que l'immunisation, chez la souris, était suivie d'un accroissement du taux d'IgA et non d'IgG. Cette observation suggère que l'efficacité de la multiplication intestinale, qui suit l'inoculation de virus par voie orale, serait le déterminant essentiel d'une vaccination efficace (30).

Les hépatites virales

5. Épidémies

Les cancers du foie et les hépatites pourraient être liés à des infections par des virus des hépatites, survenant sur un terrain fragilisé par l'H₂S. L'Hépatite A [20] et l'Hépatite E sont les seules hépatites dites "épidémiques" à transmission oro-fécale (32). Les selles des malades qui en sont atteints sont porteurs de grandes quantités de virus (33).

Les Hépatites sont rares chez les égoutiers qui acquièrent très tôt, au cours de leur carrière, un niveau d'anticorps suffisamment élevé pour que la vaccination contre l'Hépatite A ne soit pas recommandée par certains auteurs (34).

L'atteinte par le Virus de l'Hépatite E induit l'apparition d'anticorps (IgM puis IgG anti-VHE) au décours de la maladie. Malheureusement la protection conférée n'est pas stable et le taux des anticorps protecteurs devient inférieur à 10 % de leur niveau initial en moins d'un an (35). Cette particularité entraîne, probablement, la possibilité pour un égoutier de contracter plusieurs Hépatites E au cours de sa carrière.

6. Le rôle des rats

Cependant des études récentes ont montré qu'aux U.S.A., 60 % des rats étaient porteurs d'anticorps dirigés contre le virus de l'Hépatite E (36). Cependant il existe une prévalence de l'Hépatite E très différentes selon l'écosystème dont font partie les rats. Chez les rats des habitats urbains, la prévalence de ces anticorps est beaucoup plus importante (90 %) que chez les rats des zones rurales (15 %). Cette infection des rats sauvages est également retrouvée à large échelle au Japon (37).

Les rats peuvent servir de réservoir de virus pour les humains comme cela a été démontré au Népal (38) et en Egypte (39). Mais en Inde, ce sont les égoutiers qui présentent un risque d'infection par le Virus de l'Hépatite E (VHE). Là encore, il est très vraisemblable que la transmission par voie oro-fécale soit en cause, puisque, chez ces égoutiers, il existe une corrélation significative entre le contact avec les eaux résiduaires et le niveau d'anticorps anti-HEV (40, 41).

7. Les pays non endémiques

De façon surprenante le virus de l'Hépatite E a pu être isolé à haute fréquence des eaux résiduaires circulant dans les égouts de grande villes Européennes comme Barcelone (Espagne) (42) ou Nancy (France). La France et l'Espagne sont pourtant des pays non endémiques, et la présence de VHE dans les égouts montre qu'il suffit de quelques individus, en provenance probable de zones endémiques, pour contaminer lourdement le réseau des égouts (43).

8. Le modèle épidémiologique proposé

De toutes ces observations, une hypothèse permet de satisfaire à toutes les contraintes rencontrées. Elle peut se formuler de la façon suivante :

- I. La chute rapide du taux d'anticorps (IgM et IgG) pendant les trois premiers mois suivant l'hépatite E rend possible de nombreuses réinfections au cours de la vie professionnelle des égoutiers.
- II. Les hépatites aiguës se caractérisent toutes par une lyse importante du tissu hépatique (augmentation du taux d'ALAT circulante). Cette lyse est suivie d'une régénération du foie par multiplication active des cellules hépatiques (Hépatocytes).
- III. Mais les Hépatocytes sont limités dans le nombre de divisions cellulaires qu'ils peuvent supporter sans erreurs trop importantes (environ 40).
- IV. Après plusieurs hépatites, le risque de cancer du foie augmente (x 1,85) à cause de l'augmentation importante du taux d'erreur survenant lors de la multiplication de l'ADN cellulaire des Hépatocytes.

9. La vérification du modèle épidémiologique proposé

La vérification de modèle proposé peut se faire à plusieurs niveaux indépendants :

- I. Vérification de la présence de VHE dans l'eau des égouts parisiens en utilisant la technique PCR déjà décrite (42).
- II. Vérification de la présence d'IgM et d'IgG anti-VHE sur le sérum des égoutiers de la SAP. Le prélèvement pourrait être effectué à l'occasion de la surveillance médicale renforcée effectuée par le SMPP.
- III. Capture par piégeages de rats circulants dans les égouts et recherche de VHE par RT-PCR sur les matières fécales et recherche d'IgM et d'IgG anti-VHE sur leurs sérums.
- IV. Recherche de VHE dans les selles des égoutiers. Là encore, le prélèvement pourrait être effectué à l'occasion de la surveillance médicale renforcée effectuée par le SMPP.
- V. Vérification du taux d'ALAT (Alanine Amino Transférase) sanguin. L'ALAT est un bio-marqueur connu d'hépatolyse. Là aussi, le prélèvement pourrait être effectué à l'occasion de la surveillance médicale renforcée effectuée par le SMPP.

La fréquence des visites médicales renforcées étant relativement faible il serait possible d'envisager la mise en place d'un dispositif léger et mobile de prélèvement sous la forme d'une infirmière qui pourrait se rendre mensuellement ou bimestriellement sur les lieux d'appel pour y effectuer les prélèvements.

La vérification du modèle épidémiologique proposé est particulièrement importante car seule la connaissance des mécanismes conduisant à l'accroissement observé du taux de cancer du foie pourra permettre la mise en place d'une prévention maîtrisée et efficace.

10. La vaccination contre l'Hépatite E

Il existe maintenant un vaccin efficace et validé contre l'Hépatite E mis au point en Chine et aux U.S.A. (44-47). Il devrait être possible de s'en procurer auprès des fabricants pour protéger les égoutiers, comme ils le sont déjà contre les Hépatites B et C.

Des effets biologiques inattendus confirment partiellement la réalité de l'exposition chronique à des concentrations supra-physiologiques d'H₂S lors du travail en égout.

En comparant les résultats des premières études épidémiologiques de mortalité nous avons obtenu le tableau suivant :

Comparaison des études épidémiologiques de 2004 et 2009

| Causes significatives de surmortalité | Etude 2004 | | Etude 2009 | |
|---------------------------------------|-------------|-----------|-------------|------------|
| | SMR | ICS95% | SMR | ICS95% |
| Toutes causes | 1,25 | 1,15-1,36 | 1,56 | 1,38-1,77 |
| Glandes endocrines (Diabète) | 1,45 | 0,47-3,37 | 1,63 | 0,71-3,22 |
| Morts violentes | 1,28 | 0,89-1,79 | 2,38 | 1,33-3,92 |
| Suicides | 2,90 | 1,66-4,71 | 6,50 | 2,61-13,39 |
| Alzheimer | 2,28 | 1,27-3,76 | 2,20 | 0,60-5,63 |
| Appareil digestif | 1,41 | 1,04-1,87 | 2,47 | 1,49-3,86 |
| Cancers digestifs | - | - | 1,98 | 1,41-2,76 |
| Cancer de l'oesophage | 1,97 | 1,24-2,99 | 4,79 | 2,19-9,09 |
| Cancer du rectum | 0,62 | 0,07-2,24 | 3,67 | 1,19-8,57 |
| Cancer du foie | 1,85 | 1,06-3,00 | 1,51 | 0,56-3,29 |
| Cancer respiratoires | - | - | 1,97 | 1,42-2,72 |
| Cancers trachée, bronches, poumons | 1,53 | 1,09-2,08 | 2,03 | 1,45-2,84 |
| Diabète | 1,91 | 0,70-4,16 | 1,63 | 0,71-3,22 |

| Causes significatives de sousmortalité | Etude 2004 | | Etude 2009 | |
|--|------------|--------|-------------|-----------|
| | SMR | ICS95% | SMR | ICS95% |
| Accidents vasculaires cérébraux | - | - | 0,36 | 0,07-1,05 |
| Maladies hypertensives | - | - | 0,00 | - |

La seconde partie du tableau du tableau nous présente deux résultats inattendus : la sous-mortalité quasi complète des égoutiers concernant les accidents vasculaires cérébraux et les maladies hypertensives chez des égoutiers présentés comme de gros buveurs et de gros fumeurs par les auteurs des études.

En effet, comment expliquer ces résultats positifs, tout en les intégrant dans les hypothèses permettant de comprendre les mécanismes de la surmortalité ? Une explication globale, intégrant les dernières données scientifiques concernant les propriétés d'H₂S en tant que gazotransmetteur (49,60) est indispensable :

- Durant le travail en égout, l'organisme de l'égoutier se sursature en H₂S qui diffuse librement dans toutes les cellules;
 - Au niveau du système nerveux, l'H₂S est un neuromodulateur, c'est également un cytoprotecteur qui protège les neurones du stress oxydatif en rétablissant le niveau du glutathion réduit (60) et réduit les dérivés réactifs de l'oxygène générés dans les mitochondries.
 - Au niveau du cœur, il protège le muscle cardiaque de l'ischémie-reperfusion en préservant l'activité mitochondriale (61).
 - Au niveau vasculaire, l'H₂S agit comme vaso-dilatateur en stimulant les canaux potassium-ATP dépendants et en relâchant les fibres musculaires lisses artérielles ATP dépendants et en relâchant les fibres musculaires artérielles (59)
 - Au niveau du tube digestif, l'H₂S inhibe le tonus des cellules musculaires lisses par la voie des MAP kinases. La sursaturation se traduit par un ralentissement du transit et une distension non douloureuse des anses intestinales (effet analgésique, médiation par des canaux K⁺ ATP dépendant).
 - Au niveau du pancréas, l'H₂S inhibe la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans (62).
 - au niveau du foie, l'H₂S où il provoque une inversion de la voie métabolique normale produisant l'H₂S endogène du fait de la concentration circulante trop élevée d'H₂S (51). L'homocystéinémie élevée qui en résulte est génératrice d'hypertension portale et de cirrhose à long terme (14).
 - An niveau de l'estomac le rôle de l'H₂S est complexe et encore mal compris, il peut être pro ou anti-inflammatoire selon le contexte (63,64).
- A la sortie de l'égout, en quelques heures, l'organisme se désature lentement de son H₂S et les effets physiologiques de la sursaturation en H₂S s'atténuent.

Au total l'H₂S présente de tels effets pléiotropes sur la physiologie qu'il est susceptible d'expliquer une bonne partie des pathologies rencontrées chez les égoutiers. Une étude biologique de ces effets paraît incontournable à qui espère la mise en place d'une prévention efficace visant à rallonger l'espérance de vie des égoutiers.

Références bibliographiques :

1. Wild, P, Ambroise, D, Benbrik, E, Tiberguent, A, Massin, N., Mortality among Paris sewage workers. *Occup. Environ. Med.* 2006 **63**: 168-172.
2. Rylander R. Ed, Endotoxins in the environment – A criteria document. *Int. J. Occup. Environ. Health* (1997) **3**: 1–48.
3. Schiffman, S.S., et al., Symptomatic effects of exposure to diluted air sampled from a swine confinement atmosphere on healthy human subjects. *Environ. Health Perspect.* (2005) **113**: 567-576.
4. Goodwin, L. R., Francom, D., Dieken, F. P., Taylor, J. D., Warenycia, M. W., Reiffenstein, R. J., and Dowling, G., Determination of sulfide in brain tissue by gas

- dialysis/ion chromatography: postmortem studies and two case reports. (1989) *J. Anal. Toxicol.* **13**, 105–109.
5. Warenycia, M. W., Goodwin, L. R., Benishin, C. G., Reiffenstein, R. J., Francom, D. M., Taylor, J. D., and Dieken, F. P., Acute hydrogen sulfide poisoning. Demonstration of selective uptake of sulfide by the brainstem by measurement of brain sulfide levels. (1989) *Biochem. Pharmacol.* **38**, 973–981.
 6. Savage, J. C., and Gould, D. H., Determination of sulfides in brain tissue and rumen fluid by ion-interaction reversed-phase high-performance liquid chromatography. (1990) *J. Chromatogr.* **526**, 540–545.
 7. Abe, K., and Kimura, H., The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. (1996) *J. Neurosci.* **16**, 1066–1071.
 8. Kimura, H., Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **267**, 129–133.
 9. Kimura, H., Hydrogen sulfide as a neuromodulator. (2002) *Mol. Neurobiol.* **26**, 13–19.
 10. Kimura, Y., and Kimura, H., Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. (2004) *FASEB J.* **18**, 1165–1167.
 11. Navarra, P., Dello Russo, C., Mancuso, C., Preziosi, P., Grossman, A., Gaseous neurotransmitters in the control of the neuroendocrine stress axis. (2001) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **917**: 638-646.
 12. Zhao, W., Zhang, J., Lu, Y., and Wang, R., The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K_{ATP} channel opener. (2001) *EMBO J.* **20**, 6008–6016.
 13. Guangdong, Y., Yang, W., Wu, L., Wang, R., The Pathogenic Role of Cystathionine γ -Lyase/Hydrogen Sulfide in Streptozotocin-Induced Diabetes in Mice (2007) *J. Biol. Chem.* **282**, 16567-16576.
 14. Ebrahimkhani, M., Mani, A.R., Moore, K. Hydrogen sulphide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: a hypothesis (2005) *Gut* **54**, 1668-1671.
 15. Anderson, E.J., and Weber, S.G. Rotavirus infection in adults. *The Lancet Infectious Diseases* (2004) **4**: 91-99.
 16. He, J. *et al.* Evidence that Rodents Are a Reservoir of Hepatitis E Virus for Humans in Nepal. *Journal of Clinical Microbiology* (2002) **40**: 4493-4498.
 17. Myint, K.S.A., *et al.* Hepatitis E antibody kinetics in Nepalese patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (2006) **100**: 938-941.

18. Ames, B.N., and L. S. Gold, L.S., The Causes and Prevention of Cancer: Gaining Perspective. *Environmental Health Perspectives*(1997) **105** (Sup 4): 865-873.
19. Ansari, S.A., et al. Rotavirus Survival on Human Hands and Transfer of Infectious Virus to Animate and Nonporous Inanimate Surfaces. *Journal of Clinical Microbiology* (1988) **26**: 1513-1518.
20. van Zyl, W. B., et al. Molecular Epidemiology of Group A Rotaviruses in Water Sources and Selected Raw Vegetables in Southern Africa, *Appl. Environ. Microbiol.* (2006) **72**: 4554–4560.
21. Anderson, E.J. and Weber, S.G., Rotavirus infection in adults. *The Lancet Infectious Diseases* (2004) **4**: 91-99.
22. Butz, M., et al. Prevalence of Rotavirus on High-Risk Fomites in Day-Care Facilities. *Pediatrics* (1993) **92**: 202-205.
23. Fijan, S., et al. Rotaviral RNA found in wastewaters from hospital laundry. *Int. J. Hyg. Environ. Health* (2006) **209** : 97–102.
24. Ansari, S.A., et al. In vivo protocol for testing efficacy of hand-washing agents against viruses and bacteria : Experiments with Rotavirus and *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology* (1989) **55**: 3113-3118.
25. Sattar, S.A., Ijaz, M.K., Springthorpe, C.M., Effect of Relative Humidity on the Airborne Survival of Rotavirus SA11. *Applied and Environmental Microbiology* (1984) **47**: 879-881.
26. Graham, D.Y., et al. Minimal infective dose of Rotavirus. *Archives of Virology* (1987) **92**: 261-271.
27. Clark, C.S., et al. Serologic survey of Rotavirus, Norwalk agent and *Prototheca wickerhamii* in wastewater workers. *American Journal of Public Health* (1985) **75**: 83-85.
28. Velázquez, F.R., et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *The New England Journal of Medicine* (1996) **335**: 1022-1028.
29. Blutt, S.E., et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Med* (2007) **4**: e121.
30. McNeal, M.M., Broome, R.L., Ward, R.L.. Active immunity against rotavirus infection in mice is correlated with viral replication and titers of serum rotavirus IgA following vaccination. *Virology* (1994) **204**: 642-650.)
31. Glas C., Hotz P. and R. Steffen. Hepatitis A in workers exposed to sewage: a systematic review. *Occup. Environ. Med.* (2001) **58**:762–768.

32. Rong-Cheng Li, *et al.* Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infection, Rural Southern People's Republic of China. *Emerging Infectious Diseases* (2006) **12**: 1682-1688.
33. G. Cukor and Blacklow, N.R., Human Viral Gastroenteritis. *Microbiological Reviews* (1984) **48**: 157-179.
34. de Serres, G., *et al.* Need for vaccination of sewer workers against leptospirosis and hepatitis A. *Occupational and Environmental Medicine* (1995) **52**: 505-507.
35. Myint, K.S.A., *et al.* Hepatitis E antibody kinetics in Nepalese patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (2006) **100**: 938-941.
36. Favorov, M.O., *et al.* Prevalence of Antibody to Hepatitis E Virus among Rodents in the United States. *The Journal of Infectious Diseases* (2000) **181**: 449-455.
37. Hirano, M., *et al.* Evidence for Widespread Infection of Hepatitis E virus Among Wild Rats in Japan. *Hepatology Research* (2003) **27**: 1-5.
38. He, J., *et al.* Evidence that Rodents Are a Reservoir of Hepatitis E Virus for Humans in Nepal. *J. Clin. Microbiol.* 2002 **40**: 4493-4498.
39. El-Esnawy, N.A., Examination for hepatitis E virus in wastewater treatment plants and workers by nested RT-PCR and ELISA. *The Journal of the Egyptian Public Health Association* (2000) **75**: 219-231.
40. Jothikumar, N., *et al.* Detection of Hepatitis E Virus in Raw and Treated Wastewater with the Polymerase Chain Reaction. *Applied and Environmental Microbiology* (1993) **59**: 2558-2562.
41. Vaidya, S.R., *et al.* Increased risk of hepatitis E in sewage workers from India. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* (2003) **45**: 1167-1170.
42. Pina, S., *et al.* Characterization of a Strain of Infectious Hepatitis E Virus Isolated from Sewage in an Area where Hepatitis E Is Not Endemic. *Applied and Environmental Microbiology* (1998) **64**: 4485-4488.
43. Clemente-Casares, P., *et al.* Hepatitis E Virus Epidemiology in Industrialized Countries. *Emerging Infectious Diseases* (2003) **9**: 448-454.
44. Fen-Cai Zhu, *et al.*, Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* (2010) **376**: 895-902.
45. Mrigendra Prasad Shrestha, M.B., *et al.*, Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *New England Journal of Medicine* (2007) **356**: 895-903.
46. Soo Bin Park, Hepatitis E vaccine debuts. *Nature* (2012) **491**: 21-22.

47. Labrique, A.L., *et al.*, Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. *Emerging Infectious Diseases* (2012) **12**: 1401-1404.
48. Faller, S., *et al.*, Inhaled hydrogen sulfide protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Medical Gas Research* (2012) **2**: 26-31.
49. Li, L., and Moor, P.K., Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air? *Trends in Pharmacological Sciences* (2008) **29**: 84-90
50. Fiorucci, S., *et al.*, The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver, *Gastroenterology* (2006) **131**: 259-271.
51. Kamoun, P., Biosynthèse de l'H₂S, *Medecine/Sciences* (2004) **20**: 697-700
52. Al Zabadi, H., Ferrari, L., Laurent, A.M., Tiberguent, A., Paris, C. and Zmirou-Navier, D., Biomonitoring of complex occupational exposures to carcinogens: The case of sewage workers in Paris, *BMC Cancer* (2008) **8**: 67-76.
53. Al Zabadi, H., Ferrari, L., Sari-Minodier, I., Kerautret, M., Tiberguent, A., Paris, C., Zmirou-Navier D., Integrated exposure assessment of sewage workers to genotoxicants: an urinary biomarker approach and oxidative stress evaluation, *Environmental Health* (2011) **10**: 23-36
54. Al Zabadi, Hamzeh, Thèse de Doctorat, Mention Sciences de la Vie et de la Santé, Université Henri Poincaré, 25 mars 2010
55. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). National-Scale Air Toxics Assessments. 2002 National-Scale Air Toxics Assessment. Background on Risk Characterization. Toxicity tables on the OAQPS website (PDF), 2009. [<http://www.epa.gov/ttn/atw/nata2002/riskbg.html>], [accessible le 19/01/13].
56. U.S. EPA (Environmental Protection Agency). Benzene. Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency? 2007. [<http://www.epa.gov/iris/subst/index.html>], [accessible le 19/01/13].
57. Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors (May 2005) Secretary for Environmental Protection California Environmental Protection Agency : Alan C. Lloyd, Ph.D., Director Office of Environmental Health Hazard Assessment : Joan E. Denton, Ph.D. , [accessible le 19/01/13].
58. Friis, L., Mikoczy, Z., Hagmar, L., Edling, C., Cancer incidence in a cohort of Swedish sewage workers: extended follow up. *Occupational Environmental Medicine* (1999) **56**: 672-673.
59. Zhao, W., Zhang, J., Lu, Y., and Wang, R., The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K_{ATP} channel opener (2001) *The EMBO Journal* (2001) **20**: 6008–6016.

60. Kimura, H., Hydrogen sulfide : its productions and functions, *Experimental Physiology* (2011) **96**: 833-835.
61. Elrod, J., et al., Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* (2007) **104**: 15560–15565.
62. Kaneko, Y., Kimura, Y., Kimura, H., and Niki, I., L-Cysteine inhibits insulin release from the pancreatic β -cell: possible involvement of metabolic production of hydrogen sulfide, a novel gasotransmitter. *Diabetes* (2006) **55**: 1391–1397.
63. Li, L., et al., Hydrogen sulfide – a novel mediator of inflammation. *Current Opinion in Pharmacology* (2006) **6**: 125–129.
64. Wallace, J., Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. *Trends in Pharmacological Science* (2007) **28**: 501–505.