

RELATIONS ENTRE OLIGO-ELEMENTS ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

ETAT D'AVANCEMENT DU PROGRAMME MIXTE DE RECHERCHE OMS/AIEA

établi par

R. Masironi, Spécialiste scientifique,
Service des Maladies cardio-vasculaires
Organisation mondiale de la Santé
Genève, Suisse



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Genève

1974

Table des matières

	<u>Pages</u>
Introduction	1
1. Méthodologie du dosage des oligo-éléments dans les échantillons nécropsiques	4
1.1 Techniques préliminaires	5
1.2 Analyse	6
1.3 Méthodes autres que l'activation nucléaire	8
1.4 Contrôle de qualité	9
2. Résultats des projets 1-6 : leur signification biomédicale	13
2.1 Projet 1 : relations entre les oligo-éléments tissulaires et les cardiopathies ischémiques humaines	15
2.2 Projet 2 : relations entre l'hypertension et la concentration rénale et hépatique du cadmium et du zinc chez l'homme	19
2.3 Projet 3 : études sur le vivant	23
2.4 Projet 4 : oligo-éléments et nutrition	25
2.5 Projet 5 : relations entre la mortalité d'origine cardio-vasculaire et les caracté- ristiques chimiques de l'eau d'adduction	33
2.6 Projet 6 : études géochimiques et maladies cardio-vasculaires	39
Recommandations sur la manière de concevoir des recherches internationales coordonnées portant sur les relations entre oligo-éléments et maladies cardio-vasculaires	42
Références bibliographiques	45

PREFACE

Le présent document tire son origine des comptes rendus de trois réunions de chercheurs consacrées aux relations entre les oligo-éléments et les maladies cardio-vasculaires, organisées conjointement par l'Agence internationale de l'Energie atomique (AIEA) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Elles se sont respectivement tenues à Genève (8-13 février 1971 et 2-6 avril 1973) et Vienne (19-23 février 1973).

Coopérant dans ce domaine depuis 1969, l'AIEA et l'OMS ont créé dans plusieurs pays un réseau de laboratoires collaborateurs pour recueillir des échantillons biologiques et y effectuer la recherche et le dosage des oligo-éléments. Après avoir indiqué la portée de ces recherches et fait le bilan des progrès réalisés, le rapport donne un résumé des résultats obtenus à ce jour, et formule des recommandations pour la conduite future du programme.

INTRODUCTION

Dans les pays fortement industrialisés, les maladies cardio-vasculaires représentent la cause principale de décès (à peu près 50 % du total). En particulier, la mortalité par coronaropathies n'a cessé de croître au cours des dernières décennies. Dans les pays en voie de développement, les cardio-pathies coronariennes sont moins répandues, mais le taux de mortalité qui leur est imputable y est aussi en augmentation.

Malgré diverses tentatives, il n'a pas encore été possible d'expliquer de manière cohérente ces différences géographiques et ces tendances séculaires alarmantes par les habitudes alimentaires, la lipémie, le type d'activité physique, les facteurs génétiques, l'usage du tabac et les contraintes psycho-sociales. Il semble que l'infarctus du myocarde et l'athérosclérose soient liés au progrès technique, mais nos connaissances sur leur étio-pathogénie sont encore incomplètes.

L'attention se concentre aujourd'hui sur un autre facteur, le déséquilibre des oligo-éléments, dont on soupçonne le rôle étiologique dans les affections cardio-vasculaires. Directement ou indirectement, il est lié à la localisation géographique des divers groupes de populations, à leurs progrès techniques, à leurs habitudes alimentaires et à leurs conditions écologiques.

Trois arguments viennent corroborer ce point de vue.

1. Il est bien établi que certains oligo-éléments jouent un rôle déterminant dans un certain nombre de processus biologiques grâce à leurs propriétés activatrices ou inhibitrices des réactions enzymatiques, en concurrençant d'autres facteurs, notamment des protéines, pour la fixation sur certains sites, en influençant la perméabilité des membranes cellulaires, ou encore par d'autres mécanismes. C'est pourquoi on est fondé à supposer que ces minéraux exercent également une action directe ou indirecte sur la cellule cardiaque, les parois vasculaires, les centres régulateurs de la pression artérielle ou sur d'autres mécanismes liés à la physiologie cardio-vasculaire tels que, par exemple, les métabolismes lipidique et glucidique.

2. Les habitudes alimentaires varient d'une région à l'autre et se modifient dans le temps à l'intérieur d'un même pays. Si nous connaissons bien certains facteurs : teneur en protéines ou en vitamines, valeur calorique, etc. - auxquels nous sommes en mesure de donner des valeurs optimales - nous sommes en revanche beaucoup moins bien renseignés sur la teneur des différents aliments en oligo-éléments ainsi que sur la disponibilité et l'importance nutritionnelle de ces derniers.

3. Les modifications artificielles du milieu par divers facteurs (engrais, additifs alimentaires, aliments industriels - conserves, etc. -, traitement - par exemple adoucissement - de l'eau de boisson, pollution de l'air et de l'eau imputable aux diverses industries) peuvent provoquer des changements dans l'équilibre des minéraux et, par voie de conséquence, dans certaines fonctions biologiques, notamment la physiologie cardio-vasculaire. Il a fallu à l'homme des centaines de millénaires pour s'adapter à l'équilibre minéral du milieu naturel. Les roches constituent la source essentielle des minéraux, qui passent de la pierre dans le sol, l'eau, les plantes, les animaux, puis l'homme. Présentement, celui-ci est peut-être en train de compromettre lui-même cet équilibre naturel, alors que son organisme n'a pas encore eu le temps de réaliser son adaptation biochimique aux modifications rapides d'origine technologique.

N'oublions pas qu'une légère différence dans l'équilibre des oligo-éléments du milieu ou de l'alimentation, qu'elle se produise spontanément ou artificiellement, ne donne pas généralement lieu à une explosion spectaculaire de maladies et, pour ce motif, elle échappe à la vigilance des médecins. Néanmoins, le fait d'être soumis pendant toute une vie à des carences ou des excès, même limités, d'oligo-éléments peut entraîner l'apparition d'affections chroniques.

Ces dernières années, se sont accumulés des faits épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentaux qui justifient que l'on entreprenne des travaux plus approfondis sur le rôle des oligo-éléments dans la pathogénie des maladies cardio-vasculaires. Cette question a fait l'objet de diverses études critiques.^{1,2}

Dans le cadre de ses activités en vue de mieux connaître l'étiologie et la pathogénie des maladies cardio-vasculaires, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) effectue, en collaboration avec l'Agence internationale de l'Energie atomique (AIEA), des recherches coordonnées sur le plan international, concernant le rôle des oligo-éléments dans ces affections.

Une réunion préparatoire a été tenue à Genève du 8 au 13 février 1971,² où les besoins en matière de recherche, les protocoles et l'organisation des activités ont été fixés. A la suite, des études collectives ont été effectuées dans six secteurs de recherche :

1. Analyses comparées portant sur les oligo-éléments du coeur, du foie et du rein recueillis à l'autopsie de sujets apparemment sains décédés accidentellement (témoins) et de malades décédés de cardiopathies coronariennes.
2. Comparaison entre la teneur en cadmium et la teneur en zinc, ainsi qu'entre les rapports cadmium/zinc trouvés dans le foie et les reins de sujets normotendus ou hypertendus autopsiés.
3. Etudes épidémiologiques de la tension artérielle, de l'électrocardiogramme et de la cholestérolémie dans des groupes de populations non industrialisées, et corrélation avec la teneur en oligo-éléments du sang, des ongles des orteils, des cheveux, ainsi que des denrées alimentaires et de l'eau.
4. Oligo-éléments et nutrition : récolte d'échantillons de différents types de riz, de sucre et d'autres aliments de base provenant de plusieurs pays; détermination de la teneur en oligo-éléments après raffinage et traitement industriel.
5. Rapports entre la mortalité d'origine cardio-vasculaire et la plus ou moins grande dureté de l'eau.
6. Recherches préliminaires sur la teneur des roches et du sol en oligo-éléments dans ses rapports avec les paramètres cardio-vasculaires et la mortalité.

A ce programme collaborent des services d'anatomie pathologique, des équipes d'épidémiologistes et des laboratoires d'analyses situés dans les pays ou territoires suivants : Argentine, Bulgarie, Canada, Etats-Unis d'Amérique, Finlande, Grèce, Hong-Kong, Iran, Italie, Israël, Jamaïque, Nouvelle-Zélande, Norvège, Philippines, Papua-Nouvelle-Guinée, République fédérale d'Allemagne, Royaume-Uni, Suède, Suisse et Tchécoslovaquie.

L'OMS coordonne les aspects médicaux de ces études, tandis que l'AIEA joue un rôle analogue en ce qui concerne la partie analytique, pour laquelle il est essentiellement fait appel aux méthodes d'activation neutronique.

Pour évaluer les activités passées et planifier l'action future, une réunion des analystes collaborateurs s'est tenue à l'AIEA à Vienne (19-23 février 1973).³ Les discussions, très complètes, ont porté sur les techniques d'analyse et la comparabilité des résultats obtenus jusqu'ici. Une réunion ultérieure s'est tenue à Genève (2-6 avril 1973),⁴ où les chercheurs se consacrant aux problèmes d'ordre médical ont été invités à débattre de la portée biomédicale des résultats recueillis dans les six projets en cours. L'OMS se fait un plaisir d'en envoyer les comptes rendus sur simple demande.

1. METHODOLOGIE DU DOSAGE DES OLIGO-ELEMENTS DANS LES ECHANTILLONS NECROPSIQUES

Se fondant sur les recommandations de la première réunion de chercheurs consacrée aux relations entre les oligo-éléments et les maladies cardio-vasculaires,² un groupe coordonné de 12 analystes a commencé dans 9 pays (Argentine, Bulgarie, Etats-Unis d'Amérique, Grèce, Norvège, Philippines, République fédérale d'Allemagne, Royaume-Uni, Suède) un travail sur deux projets distincts mais voisins, d'analyse d'échantillons nécropsiques :

- 1) rapports entre les cardiopathies coronariennes et les oligo-éléments (principalement Cd, Cr, Cu, Mo,^a qui paraissent du plus haut intérêt); et

^a Actuellement remplacé par le sélénium (voir section 2).

2) rapports entre l'hypertension et la teneur en Cd et Zn du rein et du foie humains.

Certains des problèmes d'analyse posés par ces projets sont à la limite des possibilités de la chimie analytique actuelle. Certains oligo-éléments intéressants n'apparaissent dans les tissus qu'à des concentrations de quelques parties pour 10^9 . De ce fait, il est extrêmement difficile de les doser avec précision. La technique analytique se complique encore du fait qu'il est nécessaire de doser de nombreux éléments dans des échantillons nécropsiques qui, pour des raisons pratiques, sont souvent très petits, de l'ordre du gramme.

La première réunion de coordination des recherches a rassemblé les analystes intéressés à Vienne du 19 au 23 février 1973.³ Ses principaux objectifs étaient d'examiner la méthodologie analytique actuelle, de jeter les bases d'un programme agréé de contrôle de qualité et de présenter les résultats obtenus jusqu'à présent. A l'époque, certains analystes participaient déjà au programme depuis plus de 3 ans; beaucoup d'autres, toutefois, n'ont commencé à lui apporter leur concours qu'en 1972. On conçoit que dans ces conditions, les travaux présentés aient été d'une ampleur fort variable. Lors de la réunion, certains spécialistes en étaient encore à mettre au point et à essayer leurs méthodes, et n'avaient aucun résultat concret à apporter.

Les travaux de cette réunion portaient sur les sujets suivants.

1.1 TECHNIQUES PRELIMINAIRES

Le premier et le plus important des actes précédant l'analyse elle-même, à savoir la récolte des échantillons, était en majeure partie dévolu à l'OMS et incombait donc généralement à quelqu'un d'autre qu'à l'analyste lui-même. Très souvent, cette personne ne se rendait peut-être pas parfaitement compte de tous les risques de contamination. Malgré les risques d'une telle situation, rien n'indique qu'elle ait

conduit jusqu'ici à des erreurs importantes dans le présent programme, sauf peut-être en ce qui concerne le dosage du chrome dans des prélèvements sanguins.

Les instruments servant à manipuler les échantillons avant toute analyse, et à les découper ou à les réduire en petits fragments peuvent, faute de précautions, constituer une importante source de contamination. On a utilisé une instrumentation spéciale, comprenant notamment : pinces en matière plastique, bistouris en acier au carbone, en quartz, en titane, en polyéthylène durci par refroidissement dans l'azote liquide, et en Perspex; fraises en carbure de tungstène pour débarrasser par meulage la surface des ongles des orteils de leur souillure. Pour préparer des échantillons de tissus mous, l'une des techniques utilisées a simplement consisté à diviser la pièce lyophilisée en deux ou plusieurs fragments, puis à frotter ceux-ci l'un contre l'autre pour les réduire en poudre. Certains instruments en acier inoxydable ont également servi, sauf, le plus souvent, lorsque l'analyse portait sur le Cr. De nombreux documents nous renseignent aujourd'hui sur le risque d'introduire dans les échantillons du chrome provenant d'instruments en acier inoxydable. De nouvelles recherches sont encore nécessaires pour mettre au point des instruments appropriés et ne laissant subsister aucune substance étrangère : scalpels mieux adaptés aux travaux d'anatomie pathologique, ainsi qu'aiguilles pour prises de sang.

1.2 ANALYSE

Pour doser la plupart des oligo-éléments en question, on a eu recours aux techniques d'activation. L'absorption atomique paraît toutefois être généralement préférée pour certains corps tels que Ca, Mg et Cd.

1.2.1 Analyse par activation : traitements chimiques après irradiation

Sauf pour le zinc, qui peut être dosé par des procédés instrumentaux, des méthodes destructrices^a sont généralement nécessaires pour doser les autres éléments prévus au programme (voir section 2).

Après activation par des neutrons thermiques, les échantillons subissent généralement une minéralisation par voie humide selon les méthodes classiques. La plupart des éléments peuvent ainsi être dosés d'une manière satisfaisante. Toutefois, le chrome et, à un moindre degré, le molybdène, peuvent nécessiter un traitement spécial afin de les amener à la valence voulue pour les opérations ultérieures de radiochimie. La minéralisation directe à température élevée n'a guère été employée et n'est le plus souvent guère recommandée, sauf lorsque l'on est certain qu'elle n'entraîne la disparition d'aucun corps intéressant, par exemple le Cd.

Les procédés radiochimiques les plus couramment adoptés sont l'échange d'ions et l'extraction par solvant. Dans certains cas, le chrome a été dosé par distillation. Deux dispositifs³ automatiques de radiochimie ont été mis au point. Leur principe repose respectivement sur l'échange d'ions et l'extraction par solvant, mais à ce jour aucun d'eux n'a été suffisamment éprouvé pour être utilisé dans le programme actuel, et l'on ne saurait donc donner la préférence à l'un plutôt qu'à l'autre.

L'une des tâches les plus urgentes à accomplir est d'améliorer et de simplifier les méthodes de dosage du chrome. Jusqu'ici, les seules qui semblent fournir des résultats sûrs ont recours à la distillation et sont longues.

^a On entend par là des méthodes impliquant un traitement chimique après activation neutronique.

1.2.2 Analyse par activation : instrumentation nécessaire et traitement des données

On s'adresse couramment à deux types principaux de compteurs : i) le détecteur à NaI (TI), en forme de cylindre de révolution, avec ou sans puits, et ii) le compteur coaxial au Ge (Li) avec ou sans puits, et, dans un cas, muni d'un blindage anticoïncidence Compton. Généralement, les compteurs à NaI (TI) s'utilisent pour un petit nombre d'éléments à spectre peu compliqué alors que le compteur à Ge (Li) s'emploie pour quelques autres, au spectre plus complexe.

Des analyseurs multicanaux de divers types sont employés dans tous les laboratoires sans qu'aucun modèle ne semble prévaloir. Les méthodes utilisées pour l'étude des spectres gamma vont de simples techniques manuelles à des programmes informatisés assez élaborés, tels que la méthode des moindres carrés. Ces opérations ont été effectuées sur des appareils qui vont des calculatrices de bureau programmables jusqu'aux grands ordinateurs du type IBM 370/165.

1.3 METHODES AUTRES QUE L'ACTIVATION NUCLEAIRE

En dehors de l'activation, la seule méthode utilisée jusqu'ici dans le présent programme, est l'analyse par absorption atomique sous ses deux formes, c'est-à-dire avec ou sans flamme. Elle semble pouvoir remplacer avantageusement l'activation neutronique dans la gamme des ppm, et, peut être utilisée, au prix de quelques modifications, dans la gamme des $pp10^9$ pour un petit nombre d'éléments inclus dans certaines matrices.

Quoiqu'il n'entrât pas dans les attributions de la présente réunion d'examiner en détail toutes les techniques existantes de dosage des oligo-éléments, les participants ont porté leur attention sur d'autres méthodes telles que la coulométrie avec redissolution anodique, la polarographie à impulsions, la coulométrie différentielle à impulsions avec redissolution anodique, la spectroscopie d'émission, la chromatographie en phase gazeuse, l'analyse par fluorescence X, la spectrométrie de masse à ionisation par étincelles et enfin l'analyse par dilution isotopique/spectrométrie de masse.

Pour l'avenir, les participants ont approuvé la recommandation faite lors d'une réunion antérieure,² visant à encourager dans la pratique l'emploi de plusieurs méthodes, car il est ainsi possible d'obtenir des renseignements utiles sur la fiabilité des analyses.

1.4 CONTROLE DE QUALITE

L'AIEA estime que l'un de ses principaux rôles dans ce programme est de faire en sorte qu'il y ait un bon contrôle de qualité. A cet effet, une consultation a eu lieu à Vienne en décembre 1972 pour définir les objectifs d'un tel contrôle et examiner certaines des méthodes à suivre. On est ainsi parvenu aux conclusions suivantes :

1. Toute analyse doit offrir une exactitude et une précision générales de l'ordre de $\pm 10\%$ (avec certaines réserves).
2. La manipulation pré-analytique des échantillons s'effectuera selon certains principes visant principalement à éviter toute contamination.
3. Des épreuves de contrôle de qualité appropriées seront effectuées systématiquement en employant pour les analyses des substances de référence normalisées et des échantillons en double de divers types.

Toutes ces recommandations ont été acceptées par les analystes collaborateurs de l'OMS/AIEA, mais faute de temps, il n'a pas encore été possible de les appliquer entièrement jusqu'ici. Néanmoins, une comparaison interlaboratoires a déjà été effectuée en utilisant des échantillons de foie de boeuf de référence fournis par le "United States National Bureau of Standards (NBS)". Les résultats figurent dans le tableau 1, et montrent que les méthodes d'analyse actuellement utilisées sont applicables sans erreur notable dans la majorité des cas. Un grand nombre de résultats indiqués sont admissibles tant sous le rapport de la précision que de l'exactitude (par exemple Cu et Zn). Pour d'autres, l'exactitude est convenable mais la précision insuffisante (par exemple Cd). Malheureusement, l'un des éléments les plus intéressants de ce programme,

TABLEAU 1. RESULTATS D'UNE ETUDE COMPARATIVE COORDONNEE PAR

Les valeurs moyennes de la concentration en élément
Les pourcentages de variation sont également

N° du laboratoire ^b Elément	7	1	1	8	9
Ag					
Al			7,0 19 %		
As					0,069 11,6 %
Br			7,35 4,5 %	13,4 6,1 %	
Ca					
Cd		0,283 9,2 %			0,27 14,8 %
Ce					
Cl			1880 4,3 %	11663 6,7 %	2590 2,7 %
Co	0,34 60 %	0,225 7,6 %			0,26 5,8 %
Cr	0,54 64 %	0,49 39 %	1,57 25 %		0,15 33 %
Cs	0,044 73 %				
Cu				181 1,7 % 194 6,4 %	180 3,9 % 194 6,4 %
Fe	132 46 %	331 7,0 %	293 4,1 %	229 7,4 % 1433 10,2 %	285 20,4 %
Hg		0,041 24 %			
K			9480 3,1 %	7537 2,1 %	9040 6,9 %
Mg			517 11 %		674 15,3 %
Mn			9,42 4,3 %	10,2 3,4 %	9,12 7,5 %
Mo			2,5 8,0 %		4,9 24 %
Na			2570 8,6 %	1019 3,0 %	2250 5,3 %
Pb		0,262 5,3 %			
Rb	23,4 31 %	23,3 11 %	19,9 4,0 %		
Sb					
Se		1,00 33 %	1,23 16 %		1,13 8,4 %
Sc					
V			< 0,06		
W					
Zn		160 12 %	139 4,3 %	101 0,7 %	131 7,3 % 134 5,6 %

^a Certains chiffres indiqués sont des résultats préliminaires et ne sont pas nécessairement caractéristiques des méthodes d'analyse qui seront finalement appliquées.

^b La liste des laboratoires collaborateurs se trouve dans la référence N° 3.

L'ANALYSE ET EFFECTUEE AVEC DU FOIE DE BŒUF NBS (SRM 1577)[§]
 sont données en µg/g de l'étalon sec original
 indiqués lorsqu'ils sont connus

3	4	11	5	6	10	Valeur NBS [§]
	0,194 31,6 %		~0,005			(0,06)
				0,064		(0,055)
			4,3 23 %			
			104 29 %			(123)
	0,29 16,5 %	0,27 9,0 %	0,24 25 %	0,29 0,27 17,3 %		0,27 ± 0,04
			0,013 54 %			
	2610 4,2 %				2480 5,7 %	(2600)
	0,39 7,0 %		0,12 13 %	0,174		(0,18)
1,3	<0,005	0,051 12,9 %	0,13 52 %	0,14		
	0,0192 11,7 %		0,015 20 %			
213	173 10,0 %	175 2,4 %	194 10 %	167		193 ± 10
	364 7,1 %	242 2,4 %	240 6 %	226		270 ± 20
				0,020		0,016 ± 0,002
	8210 10,7 %	9875 0,51 %	9800 8 %		9480 5,2 %	9700 ± 600
				516		(605)
	10,2 11,2 %	9,9 3,2 %	11 9 %	11,5	9,5 5,2 %	10,3 ± 1,0
			2,8 28 %	2,97		(3,2)
	2340 6,1 %	2425 6,0 %	2370 5 %		2220 5,0 %	2430 ± 130
0,52						0,34 ± 0,08
	28,0 6,5 %		18,7 9 %			18,3 ± 1,0
	0,0229 52,6 %		0,018 50 %			
	1,26 9,5 %			1,02		1,1 ± 0,1
	<0,0001		4x10 ⁻⁴ 125 %			
				0,036		
			~0,005	~0,03		
160	136 7,0 %	120 0,42 %	135 8 %	124 2,4 %		130 ± 10

[§] Les valeurs figurant dans cette colonne définissent l'intervalle de confiance à 95 %
 indiqué par le NBS. Les chiffres entre parenthèses ne sont pas encore officiellement confirmés
 et ne sont donnés par le NBS qu'à titre d'information.

le chrome, paraît se ranger parmi les plus difficiles à déterminer. En effet, les techniques actuelles de dosage de cet élément se montrent généralement insuffisantes tant en exactitude qu'en précision.

L'emploi d'un mode de compte rendu normalisé facilitera notablement dans l'avenir les contrôles de qualité et aura également une influence sur l'analyse statistique des résultats. Dorénavant, tous les résultats d'analyses fournis par les analystes collaborant au programme OMS/AIEA seront présentés sur une formule type fournie par l'AIEA.^a

^a Cette formule peut être obtenue auprès de l'AIEA (Vienne), Département de la recherche et des isotopes, Section des applications médicales.

2. RESULTATS DES PROJETS 1-6 : LEUR SIGNIFICATION BIOMEDICALE

Les résultats provisoires ont été examinés et envisagés en fonction d'autres observations récentes relatives aux facteurs nutritionnels et écologiques, ainsi qu'aux maladies cardio-vasculaires.

Les divers protocoles établis en 1971 à la réunion de l'OMS sur les relations entre les oligo-éléments et les maladies cardio-vasculaires² ont été réévalués et jugés acceptables moyennant seulement quelques modifications mineures.

La sélection des éléments à étudier en priorité, retenue à la réunion de 1971, a également été réexaminée. Cette année-là, les éléments avaient été choisis en fonction des résultats expérimentaux disponibles sur les relations entre oligo-éléments et maladies cardio-vasculaires ainsi que sur l'adéquation des méthodes analytiques du moment. C'est ainsi qu'on avait retenu le cadmium, le chrome, le cuivre, le molybdène et le zinc, plus le calcium et le magnésium. L'iode, le plomb, le lithium, le nickel, le sélénium et le vanadium avaient également été jugés dignes d'attention, mais d'un intérêt moindre par rapport à l'objectif de ces études.

Le réexamen des priorités, indiqué dans le tableau 2, s'appuie essentiellement sur les données obtenues par les collaborateurs de l'OMS/AIEA au cours de leurs recherches des deux dernières années, ainsi que sur la littérature relative aux voies métaboliques et facteurs nutritionnels gouvernés par les oligo-éléments. En dépit de ce réexamen, l'opinion générale du groupe n'a guère varié par rapport à la décision de 1971. Seul le sélénium vient d'être ajouté aux éléments d'intérêt primordial, tandis que le molybdène a été jugé secondaire. Ainsi, les corps à étudier en priorité par tous les chercheurs travaillant sur les relations entre oligo-éléments et maladies cardio-vasculaires sont : Cd, Cr, Cu, Se, Zn, plus Ca et Mg. Les éléments suivants : Li, F, Na, Si, V, Mn, Mo, Sr, I, Hg et Pb pourraient également faire l'objet de recherches mais ne font pas partie du minimum indispensable.

TABLEAU 2. ELEMENTS SOUPCONNES D'AVOIR DES RELATIONS AVEC LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES^a

	Etudes après autopsie et études sur le vivant	Etudes sur la qualité de l'eau	Rôle dans les voies métaboliques	Influence d'ordre nutritionnel
Li		+		
F		x		
Na		-		
Mg		+	+	+
Si		x		
Ca		+	+	+
V			+	
Cr	+	x	+	+
Mn			+	
Cu	-	x	+	
Zn	+	x	+	+
Se	x	x	+	+
Mo	x			
Sr		x		
Cd	-	-	-	-
I		x		
Hg	x			
Pb	x	-		

^a Ce tableau provisoire se fonde sur les résultats d'études coordonnées par l'OMS et l'AIEA ou d'études indépendantes rapportées dans la littérature. La référence bibliographique N° 4 contient des détails à ce sujet. Le tableau ne prétend pas être exhaustif et ne doit être considéré que comme un guide pour le choix des éléments qui méritent des investigations plus poussées.

+ Observations de relations présumées favorables avec certains paramètres cardio-vasculaires.

- Relations présumées nocives.

+ Mélange supposé d'effets favorables et nocifs.

x Certaines relations ont été découvertes mais leur signification biomédicale n'a pas encore été déterminée.

En blanc : éléments non étudiés ou absence de relations constatées avec les paramètres cardio-vasculaires.

Bien que les diverses études entreprises par l'OMS soient très avancées, il faut attendre, pour aboutir à une interprétation et à des conclusions définitives, que le rassemblement des données et leur analyse statistique soient achevés. On trouvera ci-dessous un aperçu des six projets de recherche.

2.1 Projet 1 : RELATIONS ENTRE LES OLIGO-ELEMENTS
TISSULAIRES ET LES CARDIOPATHIES ISCHEMIQUES HUMAINES

Un travail original⁵ a révélé le comportement particulier du chrome et du cadmium dans les tissus de sujets habitant des régions géographiques différentes. De manière générale, chez les populations fortement prédisposées à l'athérosclérose et à l'infarctus du myocarde comme c'est le cas aux Etats-Unis d'Amérique, on trouve une teneur tissulaire en chrome sensiblement inférieure à celle des Africains ou des Asiatiques qui sont moins sujets aux troubles coronariens.

D'autres études nécropsiques effectuées sur des sujets décédés d'infarctus du myocarde ou d'athérosclérose ont révélé que la concentration des oligo-éléments dans les territoires cardiaques infarctés, dans l'aorte, les artères coronaires ainsi que dans d'autres tissus et dans le sérum n'est pas la même que pour les témoins. Certaines variations, telles que l'augmentation des taux sériques de nickel et de manganèse observée chez des malades atteints de cardiopathie ischémique, sont tellement aiguës et rapides qu'elles pourraient servir d'indicateurs pour le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde. Ces résultats ont fait l'objet d'une mise au point.^{1,2}

L'objectif du présent projet OMS/AIEA est donc de vérifier si la concentration des oligo-éléments dans les prélèvements autopsiques de tissus humains a un rapport étiologique avec les décès par cardiopathies ischémiques, et si elle varie selon l'environnement socio-culturel et géochimique dans lequel a vécu le sujet ainsi qu'avec son origine ethnique. Les personnes étudiées étaient des femmes et des hommes d'âge comparable :

- a) décédés par accident mais exempts par ailleurs de maladie (témoins), et
- b) décédés de cardiopathies ischémiques (maladies d'origine athéroscléreuse et dégénérative : Classification internationale des Maladies, 1965, 410-414).

Les prélèvements retenus pour l'analyse comprennent des échantillons de coeur (provenant de la paroi antérieure du ventricule gauche), de foie (pris sur la face antéro-supérieure du lobe droit), de rein (portions corticale et médullaire du pôle inférieur du rein gauche), et d'ongles des orteils. A l'avenir, il conviendrait de recueillir également des cheveux.

Les détails pratiques, ainsi que la description complète des résultats obtenus dans cette étude figurent dans la référence bibliographique N° 5. Le protocole suivi par les anatomopathologistes collaborateurs est disponible à l'OMS et peut être obtenu sur demande.^a

Résumé des résultats

Les échantillons d'autopsie se rapportant aux cardiopathies coronariennes ont jusqu'ici été recueillis dans cinq pays (Etats-Unis d'Amérique, Israël, Philippines, Suède et Tchécoslovaquie). Des échantillons de coeur, de foie et de corticale du rein ont été analysés sur un total d'environ 70 sujets, mais les données ne sont complètes que pour une faible proportion de ceux-ci.

Lorsqu'on classe ces données selon l'origine géographique des sujets, leur sexe, le genre de tissu et l'élément dosé, on n'obtient malheureusement, dans chacune des catégories ci-dessus, que des valeurs trop faibles pour permettre une analyse statistique très détaillée. Comme nous y avons déjà fait allusion, cette relative pauvreté des données tient simplement à ce que la plupart des laboratoires collaborateurs

^a Tous les protocoles mentionnés dans le présent rapport peuvent être obtenus sur demande adressée au service des Maladies cardio-vasculaires, OMS, Genève.

n'ont commencé que très récemment à pratiquer à plein l'analyse des prélèvements nécropsiques. La plupart d'entre eux ont en revanche consacré plus de temps et de travail à mettre au point leurs techniques d'analyse et à prendre les premières mesures pour établir un contrôle convenable de qualité.

Sauf mention contraire ci-après, on peut considérer que les résultats s'accordent de manière satisfaisante avec les valeurs indiquées dans la littérature ou obtenus lors d'études analogues.

Les résultats figurent sous forme de tableaux dans les références bibliographiques 3 et 4. L'évaluation de ces données préliminaires peut être schématisée comme suit :

- Cd : Le groupe de coronariens suédois semble avoir une teneur cardiaque faible si on la compare avec celle de groupes d'autres pays, mais cela mis à part, on n'observe guère de différences significatives. On ignore l'influence éventuelle de la consommation de tabac sur ces résultats.
- Cr : Concordance suffisante avec les valeurs trouvées dans la littérature, excepté en ce qui concerne la corticale du rein pour laquelle les valeurs trouvées dans ce projet semblent faibles.
- Cu : Des observations faites aux Philippines donnent à penser que les coronariens ont peut-être une concentration élevée de ce métal dans le coeur et la corticale du rein. Il est difficile d'interpréter les divergences géographiques relevées pour le foie et la substance corticale du rein. Aux Philippines, les chiffres concernant le tissu hépatique semblent faibles si on les compare aux valeurs trouvées dans la littérature, tandis qu'ils sont élevés pour les prélèvements cardiaques provenant de Tchécoslovaquie.
- Mo : Selon certaines indications, la teneur en serait abaissée dans le foie des coronariens. Les chiffres philippins sont généralement élevés tandis que les valeurs trouvées en Suède sont habituellement basses en comparaison de celles que l'on trouve dans la littérature.

Se : Il existe de sensibles différences géographiques. Les échantillons suédois ont une faible concentration en Se (même par comparaison avec des chiffres trouvés dans la littérature); les échantillons provenant d'autres pays présentent des concentrations élevées.

Zn : Aux Philippines, les coronariens ont une concentration réduite dans le coeur et le foie, mais élevée dans le cortex du rein. Néanmoins, ce schéma ne se retrouve pas dans les autres pays. Les différences géographiques sont nombreuses et hautement significatives. Le Zn cardiaque est faible dans les échantillons provenant des Etats-Unis d'Amérique, du moins par rapport aux chiffres cités dans la littérature.

Cd/Zn : La rareté des données ne permet pas de conclusions révélatrices.

Les résultats concernant d'autres éléments d'importance secondaire par rapport aux maladies cardio-vasculaires montrent des différences géographiques significatives, les échantillons de tissus en provenance de Suède ayant généralement de faibles teneurs en Co, Cs, Fe, Hg et Rb, alors que les prélèvements provenant d'Israël, des Philippines et de Tchécoslovaquie offrent le plus souvent des valeurs élevées.

Conclusions

A ce stade initial, il est malaisé de tirer du programme des conclusions générales. Les données dont on dispose jusqu'à présent semblent indiquer, par rapport aux témoins, des variations dans la teneur en certains éléments, par exemple Cu, Mo, et Zn dans le coeur, le foie ou les reins de sujets décédés de coronaropathies. Ces indications demandent toutefois des études plus approfondies avant qu'il soit possible de conclure.

On a également observé des différences dans la concentration de plusieurs oligo-éléments en fonction de l'origine géographique des tissus. Ces différences ne sont pas immédiatement interprétables, mais leur existence rend souhaitable la poursuite des travaux.

Ces relations (et d'autres éventuellement) suggérées par les faits que nous présentons ici ne reposent malheureusement que sur de très petits nombres de prélèvements et d'analyses et, au stade actuel de ce travail, ne permettent pas encore de déterminer de manière définitive les rapports possibles des oligo-éléments avec les cardiopathies ischémiques.

2.2 Projet 2 : RELATIONS ENTRE L'HYPERTENSION ET LA CONCENTRATION RENALE ET HEPATIQUE DU CADMIUM ET DU ZINC CHEZ L'HOMME

Le rein humain contient de fortes concentrations de cadmium. La répartition tissulaire de ce métal est unique, les reins en contenant 7 à 25 fois plus que le foie ou d'autres organes. Aucun autre oligo-élément métallique n'a une spécificité d'organe aussi marquée à l'exception de l'aluminium pour le poumon. Probablement inhalé sous forme de particules, celui-ci se fixe localement. De ce fait, il semble vraisemblable que le cadmium ait un effet biologique. Il s'accumule largement pendant les 20 premières années de la vie, sa concentration chez le nourrisson étant inférieure au huitième de celle de l'adulte.

Diverses populations humaines montrent des différences statistiquement significatives dans la concentration rénale en cadmium, les Blancs d'Amérique, d'Europe et d'Asie en ayant plus que les négroïdes africains et moins que les mongoloïdes asiatiques. De façon très générale, ce schéma s'accorde avec l'épidémiologie de l'hypertension, et notamment avec le fait que la teneur du rein en cadmium et la tension artérielle sont faibles en Afrique au sud du Sahara, et fortes dans une partie de l'Asie orientale, particulièrement au Japon et à Formose.

Parmi les sujets frappés de mort subite, accidentelle, la teneur du rein en cadmium s'est montrée singulièrement plus élevée chez les hypertendus que chez les normotendus, toutefois le fait n'a pas été confirmé.

Deux études sur la pollution de l'air des villes américaines ont montré que la concentration atmosphérique en cadmium était indiscutablement liée aux cardiopathies, à l'hypertension et à l'artériosclérose.

On a prouvé que l'administration expérimentale de cadmium à des animaux provoque l'hypertension. Tous ces faits observés au cours de recherches antérieures ont fait l'objet d'une mise au point détaillée.²

Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet hypertenseur du cadmium :

une action vasomotrice locale;

la propriété qu'il a de s'opposer dans le rein à l'élimination urinaire du sodium;

l'augmentation d'activité de la rénine chez les animaux soumis à l'administration de cadmium.

Mais, s'il existe un rapport entre ce métal et l'hypertension chez l'homme, il reste à expliquer pourquoi les travailleurs du cadmium ne présentent manifestement pas d'hypertension excessive, alors que leurs reins en renferment de fortes quantités. De même, les données dont nous disposons actuellement sur l'intoxication chronique que l'on dit provoquée par la pollution due au cadmium dans le nord du Japon (itai-itai) ne font pas non plus mention d'une hypertension anormale.

Puisque les faits actuellement connus en faveur d'une relation entre cadmium et hypertension chez l'homme n'ont qu'une valeur évocatrice, la prochaine étape logique consistera à dresser la carte encore très sommaire des concentrations en cadmium du rein humain. De tels renseignements augmenteraient considérablement nos connaissances sur la répartition du métal, en fonction des facteurs ethniques et géographiques, et permettraient de prévoir des études cliniques en vue de déterminer l'importance biologique de cet élément.

Une autre attitude, plus directe et par conséquent plus convaincante pour démontrer l'existence de relations entre le cadmium et l'hypertension serait d'en déterminer la concentration dans le rein de sujets dont la tension artérielle est connue et de voir s'il est possible d'établir une corrélation entre ces deux paramètres sur une base individuelle.

Le but du présent projet OMS/AIEA est donc de déterminer les concentrations moyennes du Cd, du Zn dans le rein et le foie en fonction de l'origine géographique et ethnique des sujets, et de les comparer avec l'allure géographique et individuelle de la pression sanguine et de l'hypertension. Dans l'avenir, on procédera également à des dosages de sélénium.

Les personnes étudiées (hommes entre 30 et 50 ans) comprennent :

- a) des hypertendus (tension moyenne supérieure à 160/95 mm Hg), qui peuvent être décédés d'hypertension ou de toute autre cause comportant une hypertension. Dans chaque cas, le diagnostic d'hypertension doit être formel;
- b) des sujets normotendus (tension moyenne inférieure à 140/90 mm Hg), qui peuvent être décédés d'une affection quelconque sans rapport avec l'hypertension et dont il faut être certain qu'ils n'étaient pas hypertendus à un moment quelconque.

Les échantillons comportent des prélèvements des couches corticale et médullaire du pôle inférieur du rein gauche, ainsi que de la face antéro-supérieure du lobe hépatique droit.

La raison d'être de cette étude ainsi qu'un certain nombre de données générales font l'objet d'une description complète dans le document cité sous le N° 2. Le protocole peut en être obtenu à l'OMS.^a Etant donné le caractère limité du projet, il devrait être possible, à relativement bref délai,

^a Voir la note au bas de la p. 16.

d'obtenir des résultats susceptibles d'avoir d'importantes conséquences pour la santé publique.

A ce jour, des analyses ont été effectuées sur des échantillons provenant de 44 sujets de trois régions géographiques (Hong Kong, Malmö et Saint Louis, Missouri).

Le nombre de cas étudiés est trop faible pour permettre une analyse statistique détaillée. Seuls des tests statistiques simples ont donc été utilisés.

Les concentrations du Cd relevées dans les échantillons suédois sont en général relativement faibles, tandis que celles provenant des Etats-Unis d'Amérique sont relativement élevées. La teneur en cadmium et en zinc était forte dans les prélèvements de reins et de foies en provenance de Hong Kong. Elle était également élevée par rapport aux valeurs trouvées dans la littérature.

Les données limitées dont nous disposons actuellement indiquent l'existence de différences géographiques mais ne permettent pas de conclusion définitive quant aux relations entre l'hypertension et la concentration en Cd ou le rapport Cd/Zn dans le rein. La rareté de l'information exige la poursuite de l'étude, essentiellement dans sa forme actuelle, le zinc, le cadmium et si possible le sélénium étant dosés dans tous les prélèvements. On sait d'ailleurs que le Se est capable de s'opposer à l'effet nocif du Cd.⁶ Il faudrait augmenter le nombre des endroits où l'on recueille les échantillons, jusqu'à en avoir au moins six dans les pays africains en voie de développement situés au sud du Sahara et six à l'intérieur des terres dans le sud-est asiatique. C'est dans ces deux secteurs qu'ont jusqu'à présent été relevées les teneurs extrêmes en cadmium rénal. Il faudrait également inclure dans l'enquête l'Amérique du Sud et l'Australie puisque nous n'avons aucune donnée comparable sur le cadmium rénal dans ces régions.

2.3 Projet 3 : ETUDES SUR LE VIVANT

Les études sur le vivant ont essentiellement porté sur des groupes de population de régions en voie de développement où la technique moderne a encore relativement peu pénétré. Il est capital d'obtenir dès maintenant des renseignements de ce genre car la diffusion des techniques modifiera peut-être bientôt l'équilibre minéral que ces populations possèdent encore par rapport à leur milieu naturel. Il serait alors possible d'établir un rapprochement entre la distribution géographique des maladies cardio-vasculaires et les différences qui pourraient être décelées dans la concentration des oligo-éléments à l'intérieur de ces groupes comparées à celles que l'on observe dans des groupes de populations industrialisées. Ce projet comporte la récolte d'échantillons de sérum, d'érythrocytes et d'ongles (mains ou pieds) chez des groupes humains vivant en Jamaïque, à Manille, sur la côte iranienne de la mer Caspienne, en Papua-Nouvelle-Guinée, en Nouvelle-Zélande et dans certaines îles de la Polynésie ainsi qu'aux Etats-Unis d'Amérique, suivie du dosage des oligo-éléments. A l'avenir, on récoltera également les cheveux. On cherchera ensuite à corréliser les résultats analytiques avec la tension artérielle, la cholestérolémie, la fréquence de l'hypertension, les observations électro-cardiographiques et les mesures anthropométriques.

Jusqu'ici, on a analysé des échantillons prélevés sur un total de 179 sujets. On a également obtenu des données supplémentaires sur le cadmium urinaire chez 52 Maoris des îles Tokelau et sur le Cd, le Zn et le Cu éliminés dans les urines de 202 femmes blanches de Nouvelle-Zélande.^a Le nombre de sujets, surtout lorsqu'il est ventilé selon la localisation géographique, l'âge, le sexe, la tension artérielle, etc., est actuellement trop faible pour permettre une conclusion formelle. Toutefois, certaines tendances semblent se dégager d'ores et déjà. C'est ainsi que les résultats préliminaires

^a Communication personnelle faite par Joan M. McKenzie et Daphne L. Kay, Université d'Otago, Dunedin (voir également : N. Z. Med. J., 78, 68, 1973).

rassemblés jusqu'ici paraissent indiquer une tendance à l'élévation de la concentration en cuivre sérique et érythrocytaire chez les sujets exposés à un risque élevé (c'est-à-dire hypertendus, malades atteints d'affection cardiaque par artériosclérose et infarctus myocardiques anciens), par rapport à des témoins en bonne santé. En outre, le Zn sérique était plus faible chez les sujets à risque élevé de Manille, quoique ce caractère n'ait pas été confirmé chez les hypertendus Maoris de Tiki Tiki (Nouvelle-Zélande). Dans l'ensemble, les résultats concordent avec ceux que l'on rencontre dans la littérature relative à des études analogues, d'où la nécessité de poursuivre les recherches. La teneur en chrome tend également à être plus basse dans le sérum d'hypertendus et les ongles des doigts de sujets athéroscléreux, mais le nombre d'analyses est encore trop limité pour permettre une conclusion catégorique. La rareté des données concernant le Cr est essentiellement due aux difficultés inhérentes au dosage de cet élément, et l'accord s'est fait sur la nécessité de concentrer les efforts pour proposer aux chimistes collaborateurs des méthodes de dosage convenables. Parmi les autres éléments étudiés, Hg, Fe et Co ne montrent pas de différences notables entre les sujets exposés à un risque élevé et les témoins en bonne santé. La concentration sérique du sélénium est notablement augmentée chez les hommes hypertendus de Tiki Tiki. Dans une des études (Manille), le dosage du molybdène indique un taux plus faible dans le sérum et plus élevé dans les érythrocytes des sujets à risques élevés que chez les témoins d'âge comparable.

Les résultats dénotent également une plus forte excrétion urinaire du Cd chez les Néo-Zélandaises hypertendues.

L'analyse des ongles des orteils présente des difficultés spéciales lorsque les échantillons proviennent de personnes marchant pieds-nus. La crasse est à ce point incrustée qu'il faut une technique spéciale pour l'enlever. Il apparaît cependant que les ongles des doigts se prêtent moins bien au dosage des oligo-éléments par suite de contaminations métalliques d'origine évidemment professionnelle, surtout en ce qui concerne les trois premiers doigts de la main droite. Dorénavant, il faudra donc mener les études sur les ongles des orteils, tant sur le vivant que sur le cadavre.

Des différences de concentration en oligo-éléments ont été observées dans des échantillons provenant de divers secteurs, mais leur signification n'a pas encore été établie. Par contre, aucune tendance ne s'est manifestée qui indiquerait l'existence de rapports entre l'âge et la concentration de l'un des éléments étudiés dans le sérum ou les ongles des orteils.

Tel qu'il est décrit dans le rapport de la précédente réunion genevoise,² le protocole a été approuvé à nouveau et peut être obtenu sur demande adressée à l'OMS.^a

2.4 Projet 4 : OLIGO-ELEMENTS ET NUTRITION^b

De nombreux "facteurs de risques" liés à un ou plusieurs syndromes cardio-vasculaires ont été déterminés ou envisagés. Les uns sont d'ordre alimentaire, les autres non.

En ce qui concerne les facteurs nutritionnels, les observations les plus étendues concernent la teneur en lipides et la nature de l'alimentation, particulièrement le rapport des acides gras poly-insaturés aux acides gras saturés, le cholestérol exogène, ainsi que leurs effets sur la lipémie et le processus athéroscléreux.

On a montré que des rats recevant un régime très riche en sucre (saccharose) raffiné deviennent hyperlipémiques,⁷ mais l'observation épidémiologique établissant un lien entre l'élévation de la mortalité par affection cardio-vasculaire chez l'homme et la consommation excessive de sucre raffiné n'emporte pas encore la conviction.⁸

La prise de grandes quantités de sel de cuisine (NaCl) entraîne l'hypertension, des modifications vasculaires et rénales et, dans les cas extrêmes, des variations de la

^a Voir note au bas de la p. 16.

^b Voir également rapport d'un Comité d'experts pour l'OMS sur les Oligo-éléments en Nutrition humaine (1973), Genève (Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., N° 532).

lipémie chez le rat, mais les données épidémiologiques relatives à l'association entre les maladies cardio-vasculaires et l'ingestion de grandes quantités de sel par l'homme normal ne sont pas concluantes. Il est toutefois établi que certains sujets atteints de maladie hypertensive tirent bénéfice d'un régime hyposodé.

Les faits épidémiologiques sont également en faveur d'une corrélation négative entre l'ingestion de fluorures par l'homme et l'apparition de calcifications aortiques abdominales.⁹ On a récemment avancé une hypothèse qui établit un rapport entre la teneur en cellulose de l'alimentation et un grand nombre d'affections, notamment cardio-vasculaires.^{10,11}

Des paramètres tels que le degré d'obésité, qui reflètent l'état nutritionnel et certaines habitudes (activité physique, usage du tabac et de boissons alcoolisées) peuvent avoir plusieurs effets physiologiques, en particulier des modifications de l'appétit. Ces effets compliquent l'étude épidémiologique de la nutrition et celle d'autres facteurs ayant un rapport avec les maladies cardio-vasculaires.

Ces exemples illustrent la multiplicité d'influences alimentaires variées et interdépendantes qui peuvent intervenir dans différents syndromes cardio-vasculaires, et soulignent la nécessité d'examiner la totalité des données nutritionnelles, et notamment l'ingestion d'oligo-éléments, lorsque l'on essaie d'établir certaines corrélations.

2.4.1 Les minéraux dans le métabolisme des lipides et des glucides

Certains chercheurs ayant émis l'idée qu'une consommation excessive de corps gras (et parfois de saccharose) est en rapport chez l'homme avec un risque accru d'athérosclérose et de cardiopathies ischémiques, il semble utile de résumer ici les faits qui militent en faveur du rôle que certains minéraux jouent peut-être dans les voies métaboliques des lipides et des glucides.

Calcium. Une augmentation modérée de la teneur en calcium du régime des animaux d'expérience a entraîné une baisse du taux de cholestérol dans les organes et le sang circulant, ainsi qu'une variation dans la composition en acides gras de divers lipides tissulaires. Les conséquences pour l'homme ne sont pas élucidées, mais elles peuvent être intéressantes par rapport à la relation bien connue entre la dureté de l'eau et les maladies cardio-vasculaires (voir section 2.5).

Vanadium. Des doses élevées de V excédant les limites physiologiques chez l'homme et l'animal d'expérience, ainsi que l'exposition de l'homme au vanadium présent dans le milieu amènent une diminution de la cholestérolémie.¹² Le mécanisme consiste en une inhibition de la synthèse de cette dernière substance après l'étape de l'acide mévalonique.¹³ Cependant, cet effet ne s'observe que chez les jeunes et non chez des sujets d'un certain âge hypercholestérolémiques.

On a montré chez le poulet qu'une carence en vanadium augmente les triglycérides du sérum,¹⁴ mais les résultats en ce qui concerne le cholestérol sont ambigus. Les besoins en vanadium des animaux d'expérience semblent très faibles. Les sources de contamination existant dans le milieu habituel suffisent à y pourvoir.

Chrome. La carence aboutit à diminuer la tolérance au glucose chez l'animal de laboratoire.¹⁵ Le chrome agit comme un cofacteur de l'insuline,¹⁵ et la dégradation de la tolérance au glucose chez les enfants malnutris s'améliore après l'administration du métal.¹⁶ On ne saurait toutefois donner actuellement d'estimation quantitative des besoins journaliers en chrome car la biodisponibilité des dérivés de cet élément aux propriétés biochimiques mal connues semble extrêmement variable.

Le déficit en Cr chez l'animal d'expérience augmente, d'après les résultats d'un chercheur, la fréquence des plaques aortiques et la cholestérolémie;¹⁷ toutefois, les expériences visant à mesurer l'effet du Cr sur le métabolisme lipidique de l'homme n'ont pas été concluantes.

Manganèse. La carence en manganèse aboutit chez le cobaye à une diminution de la tolérance glucidique,¹⁸ tandis que l'administration de cet élément exerce un fort effet hypoglycémiant chez un petit nombre de sujets.¹⁹ Néanmoins, il n'a été fait état d'aucun cas de carence en manganèse chez l'homme.

Cuivre et zinc. Un déséquilibre dans le rapport Zn/Cu provoque une augmentation de la teneur du sang en cholestérol, triglycérides et phospholipides chez les rats d'expérience,²⁰ et l'on a montré que la carence en zinc cause par elle-même une altération de la tolérance glucidique chez cet animal, probablement par réduction de la synthèse de l'insuline.²¹ Chez l'enfant, une carence en zinc ne semble pas provoquer systématiquement une diminution de la tolérance glucidique; toutefois, on a relevé chez une notable proportion des sujets une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

2.4.2 Influence des changements d'habitudes alimentaires sur l'apport d'oligo-éléments

La croissance de l'industrialisation et une meilleure aisance dans les divers groupes de population ont amené certaines modifications dans les habitudes alimentaires :

- i) Diminution de l'activité physique et du besoin calorique total.
- ii) Aliments industriels plus faciles à obtenir et consommation accrue de ces aliments en dehors du foyer.
- iii) Consommation accrue de produits divisés et raffinés.
- iv) Augmentation de la production et de la consommation d'aliments en formulations variées.
- v) Réorientation vers des sources de protéines nouvelles ou jusque là moins abondantes, telles que viande texturée, organismes unicellulaires, fruits de mer et poissons marins.

Ces modifications se sont déjà produites à différents degrés dans divers pays, selon les traditions et les préférences de la population. C'est pourquoi il est difficile de prédire leur rapidité et leur étendue. Dans certains cas même, elles peuvent prendre une direction opposée.

L'apport des oligo-éléments peut s'en trouver influencé de plusieurs manières.

1. La diminution de la ration alimentaire totale aboutit à une réduction de l'apport d'oligo-éléments si la proportion des divers aliments reste la même. Par exemple, la concentration en fer de régimes types aux Etats-Unis d'Amérique (environ 6 mg/1000 Kcal) ne permet à une femme d'en trouver la quantité recommandée dans l'alimentation que si elle consomme 3000 Kcal. Une ration calorique plus basse, par exemple en raison d'une activité physique moindre, fait tomber l'apport martial au-dessous du seuil désirable. On soupçonne qu'il existe une situation semblable pour le zinc, et que l'ingestion de cet élément peut descendre au-dessous du niveau optimal si la ration alimentaire diminue.

2. Des boîtes ou autres emballages en étain peuvent ajouter des quantités non négligeables de ce métal aux aliments, quoiqu'en vernissant l'intérieur des boîtes de conserve on ait considérablement réduit, mais apparemment pas totalement éliminé, la contamination dans toutes les variétés de récipients scellés. Il semble de même que des aliments acides puissent se charger d'autres éléments, par exemple de chrome en ce qui concerne le jus de tomate en boîte.

3. Quoique l'addition de composés du cobalt à la bière ait été supprimée et que l'usage d'iodate en boulangerie se perde, il se peut que, pour des raisons purement techniques, l'industrie fasse usage de certains oligo-éléments à doses élevées ou même toxiques. La cuisson ou d'autres modes de préparation de la nourriture peuvent changer la quantité et la disponibilité des oligo-éléments, particulièrement s'ils sont volatils. Ainsi, on a montré que la teneur en sélénium de la poudre de lait dépend de la technique de dessiccation.

4. La division et le raffinage peuvent avoir un effet bénéfique sur le plan nutritionnel, particulièrement s'ils aboutissent à une diminution du taux de certains composés toxiques naturels. Toutefois, la pratique du raffinage pour des questions de convenance, de goût, ou simplement de présentation, doit être examinée sous l'angle de ses conséquences alimentaires. Avant de faire entrer dans la pratique une nouvelle technique, il convient de déterminer son effet sur les qualités nutritionnelles du produit.

On s'est aperçu que la teneur du blé complet en plusieurs oligo-éléments soumis à l'analyse diminue en raison inverse de la pureté de la farine.²² De même a-t-on montré que la quantité d'oligo-éléments contenue dans la farine diminue avec le taux d'extraction; dans certains cas, elle pourra ne plus contenir que 20 % de la concentration initiale dans le froment. Par contre, la concentration de plomb n'a pas diminué avec l'intensité du traitement.

Avant de pouvoir évaluer l'influence de telles déperditions sur la santé, il importe de mieux connaître la question de la disponibilité biologique des oligo-éléments dans le blé et la farine. Le froment complet contient du phytate à des concentrations qui peuvent perturber l'absorption de certains oligo-éléments, mais la mouture réduit la teneur en phytate de la farine. On estime que le zinc et le fer sont faiblement disponibles dans le grain entier, mais des expériences récentes ont remis en question cette idée en ce qui concerne le fer. En revanche, le blé complet est une bonne source de chrome disponible. Il ressort de ces considérations qu'il est indispensable d'apprendre à connaître la disponibilité de chaque oligo-élément avant de pouvoir déterminer l'effet de la mouture sur l'apport d'oligo-éléments.

Le sucre (saccharose) contient très peu d'oligo-éléments, surtout par rapport à sa valeur calorique. En ce qui concerne le chrome, le zinc et le cuivre tout au moins, la concentration tombe à mesure que la pureté augmente, le saccharose raffiné ayant les plus basses concentrations.^{23,24} Outre qu'ils constituent une source médiocre de chrome, les glucides simple (par exemple le glucose) provoquent une déperdition tissulaire.

aiguë de cet élément,²⁵ accroissant par là-même la demande en chrome issu d'autres aliments.

Malgré le caractère fragmentaire de nos connaissances sur la disponibilité biologique des oligo-éléments dans les denrées alimentaires, on peut tout de même affirmer que la consommation d'aliments raffinés risque d'avoir une influence notable sur l'apport d'oligo-éléments lorsque ces aliments représentent une assez grande proportion de la ration alimentaire totale.

5. La fabrication de produits rappelant la viande à partir de protéines végétales augmente de manière saisissante et continuera vraisemblablement à le faire dans l'avenir. La viande animale constitue non seulement une source excellente et sûre de nombreux oligo-éléments essentiels, mais elle augmente également la disponibilité biologique du fer qui est médiocre dans d'autres aliments. A moins d'enrichir ces succédanés de viande en oligo-éléments jusqu'à obtenir un taux égal à celui qui existe dans le produit qu'ils remplacent, on verra diminuer l'apport de ces nutriments.

6. La consommation d'autres produits industriels, qui contribue notablement à l'apport énergétique mais non pas à l'apport de micro-nutriments essentiels, augmente dans les pays riches (boissons alcooliques distillées, boissons non alcoolisées et certains casse-croûtes). L'influence de ces produits sur l'apport d'oligo-éléments dépend de la proportion dans laquelle ils contribuent à la ration calorique totale. Leur usage excessif aux dépens d'aliments plus nourrissants peut provoquer une diminution de l'apport d'oligo-éléments. Les conséquences possibles de ces tendances sur la teneur globale de l'alimentation en oligo-éléments justifient donc une surveillance permanente. Certes, on peut déjà déduire de ces considérations que la modification des habitudes alimentaires a probablement réduit l'apport de certains oligo-éléments essentiels, mais on ne pourra conclure à l'existence de relations entre ces changements et les maladies cardiovasculaires qu'une fois en possession de données beaucoup plus nombreuses.

Dans ce but, l'OMS a lancé une étude pilote sur le dosage des oligo-éléments dans les aliments. Quatre-vingt-trois échantillons de sucre raffiné ou non, et 127 de riz glacé et non glacé ont été recueillis dans 22 pays, avec l'aide des conseillers régionaux de l'OMS en matière de nutrition. Ces échantillons sont soumis à des analyses portant sur Cr, Zn, Cu, et Cd.

Les difficultés d'analyse concernant le premier métal sont examinées dans la section 1. Le second objectif de cette étude pilote est donc également de déterminer les propriétés biochimiques du Cr étudié. Les résultats^{4,24} indiquent une forte déperdition de Cr, Zn et Cu dans le sucre raffiné et le riz glacé, la diminution relative la plus forte (supérieure à 90 %) se produisant pour le chrome.

2.4.3. Dosage des oligo-éléments après enquêtes nutritionnelles

Les participants ont admis qu'il appartient à l'OMS d'encourager les enquêtes nutritionnelles, qui devraient également comprendre la détermination de la teneur des aliments en oligo-éléments. Il existe actuellement une excellente occasion d'effectuer une telle étude. En effet, une vaste enquête sur la nutrition est en cours le long du littoral iranien de la Caspienne, sous les auspices des autorités iraniennes de la Santé publique et du Centre international de Recherche sur le Cancer.

La région en cause fait vivre environ 4 000 000 d'habitants et une vaste étude démographique se déroule actuellement, pendant laquelle trois villages d'environ 250 personnes chacun, pris dans chacune de 15 régions écologiques différentes, seront étudiés au cours des saisons.

L'étude porte sur les principales caractéristiques du milieu, la situation sociologique et les traits individuels. Bien que l'objectif essentiel de l'enquête soit d'étudier les causes initiales de la répartition géographique du cancer oesophagien dans ce secteur, divers paramètres cardio-vasculaires, tels que la tension artérielle et les données

fournies par l'ECG, ont également été enregistrés. Des prélèvements sont aussi effectués en vue d'examens biochimiques, hématologiques et d'études de marqueurs génétiques déterminés. Une étude spéciale portant sur la quantité de nourriture consommée a été réalisée dans six ménages sélectionnés dans chaque village. Elle consiste à peser les matières premières servant à la cuisine pendant cinq jours consécutifs.

Les résultats préliminaires, non publiés^a de l'enquête portant sur les 14 premiers villages, ont révélé des différences spectaculaires dans la ration alimentaire de base entre la zone semi-désertique orientale, l'une des plus touchées par le cancer de l'oesophage, où le fond de l'alimentation consiste en pain de ménage sans levain fait de farine de blé local à fort taux d'extraction, et la zone où ce type de cancer est moins fréquent, c'est-à-dire la ceinture pluvieuse de la mer Caspienne située à l'ouest. Dans cette dernière région, c'est du riz de culture locale qui fournit la majorité des calories, et la maladie y est très rare, surtout chez les femmes. Les variations dans la proportion pain/riz sont parallèles à celles de la fréquence de la maladie.

Il faudrait étudier la teneur en acide phytique et en oligo-éléments (Zn) des aliments de base consommés dans ces régions (essentiellement pain et riz). En outre, il conviendrait de doser dans des groupes de populations de ces deux zones le zinc et quelques autres oligo-éléments déterminés, présents dans le plasma, les cheveux et les ongles des pieds.

On espère que cette étude, une fois menée à bien, fournira des renseignements concernant l'influence éventuelle sur les paramètres cardio-vasculaires de certains oligo-éléments présents dans l'alimentation.

2.5 Projet 5 : RELATIONS ENTRE LA MORTALITE D'ORIGINE CARDIO-VASCULAIRE ET LES CARACTERISTIQUES CHIMIQUES DE L'EAU D'ADDUCTION

Les données expérimentales montrent que la mortalité d'origine cardio-vasculaire varie en raison inverse de la

^a Communiqués par le Dr H. Shahbazi, Institut iranien des Aliments et de la Nutrition, Téhéran.

dureté de l'eau potable. Cette tendance a été décelée dans différents pays, dont l'Angleterre, le Canada, la Suède, les Etats-Unis d'Amérique, la Finlande, et elle a fait l'objet de diverses mises au point.^{2,4,26}

Les participants ont noté l'accord général exprimé dans les études publiées jusqu'ici dans ce domaine. S'il y a eu des discordances considérables dans les résultats publiés, on a considéré qu'elles pouvaient en partie être le fruit de données insuffisantes ou d'un manque d'uniformité dans les paramètres utilisés.

L'eau potable n'est pas pour l'homme la source unique, ou même principale, de la majorité des oligo-éléments. Sous ce rapport, les aliments ont une importance plutôt plus grande. Dans certains secteurs, l'air peut également contribuer fortement à l'apport d'oligo-éléments soit par inhalation directe, soit par contamination de l'eau et de la nourriture.

En temps normal, les aliments fournissent une proportion beaucoup plus élevée de l'apport quotidien total en oligo-éléments que l'eau ou l'air. Par exemple, on a montré qu'environ 10 % seulement de l'apport total d'iode provient de l'eau d'adduction que le secteur soit ou non riche en goitres. Lors d'une étude portant sur la concentration de 17 oligo-éléments dans l'eau distribuée à 44 Etats des Etats-Unis d'Amérique, on a calculé que 0,3 % à 10,1 % de la dose quotidienne totale provenaient de l'eau de boisson. On est parvenu à des conclusions similaires chez les habitants de plusieurs grandes villes de ce même pays. Des études portant sur des travailleurs de force finlandais consommant une ration alimentaire de 3500 Kcal ont montré que l'ingestion de 2 litres d'eau par jour ne fournit que 4 % de la ration totale de fer, 2 % de celle de cuivre, 1,5 % de celle de manganèse et 0,5 % de celle de zinc dans l'eau potable.^a

Il existe néanmoins un nombre considérable de faits prouvant que la nature et la composition de l'eau potable peuvent avoir de l'importance pour la santé de l'homme. L'une des

^a Données non publiées communiquées par le Dr S. Punsar, Institut de Médecine du Travail, Helsinki.

premières indications à ce sujet a été la découverte que les eaux naturellement fluorées dans certaines régions limitées ont la propriété de rendre moins fréquentes les caries dentaires tandis que des doses plus élevées peuvent provoquer des marbrures de l'émail et d'autres manifestations de fluorose chez l'homme. Comme on l'a dit plus haut, des observations en provenance de plusieurs pays indiquent que les maladies cardio-vasculaires sont sensiblement moins fréquentes dans les régions où l'eau est dure que là où elle est douce. On ignore si cela est dû à la présence d'un ou de plusieurs facteurs de protection dans l'eau dure ou à quelque autre concours de circonstances. On n'a pas réussi jusqu'à présent à déterminer la nature de l'effet protecteur de l'eau dure ou à mettre en évidence une action nocive particulière de l'eau douce sur le système cardio-vasculaire. Il faut également se rendre compte que l'influence d'une eau de dureté ou de composition chimique déterminée ne se résume pas purement et simplement à l'apport quantitatif d'un ou plusieurs oligo-éléments utiles. De même sait-on bien peu de chose de l'effet comparé des eaux dures et des eaux douces sur la composition minérale des aliments au cours de la cuisson. Il se pourrait que les secondes éliminent pendant la cuisson une bien plus grande proportion des divers oligo-nutriments. Le degré de dureté peut également modifier la composition chimique de l'eau qui séjourne dans les canalisations.

L'OMS effectue des études sur les relations entre la dureté de l'eau (teneur en calcium) et certains paramètres cardio-vasculaires (par exemple la tension artérielle) chez le vivant ou à l'autopsie (importance des lésions athérosclérotiques, mortalité par hypertension, pourcentage des cas d'infarctus du myocarde). Les observations⁴ montrent une tendance régulière à la nocivité pour l'appareil cardio-vasculaire à mesure que diminue la dureté de l'eau distribuée localement.

Les participants ont admis que les études coordonnées par l'OMS donnent des renseignements utiles et doivent par conséquent être poursuivies de façon à fournir encore davantage de données. Outre celles concernant la dureté de l'eau, il faudrait également en réunir sur le calcium, le magnésium, le sodium et les oligo-éléments.

Certains pays entreprendront peut-être de nouvelles études de mortalité, et on a jugé utile d'en schématiser les principes dans un protocole qui faciliterait de tels travaux et leur coordination internationale.

Il faut à présent amplifier les recherches sur la composition de l'eau et les maladies cardio-vasculaires à l'échelon individuel, et encourager celles qui s'appuient sur les enquêtes cliniques, les certificats de décès et les examens nécropsiques, telles que l'étude actuellement entreprise dans 12 villes d'Angleterre et du Pays de Galles par la "Social Medecine Unit of the Medical Research Council" (Londres).²⁷

Les travaux en cours au Canada²⁸ fourniront des renseignements individuels sur l'adoucissement de l'eau domestique. Il est nécessaire d'étudier la mortalité de populations entières dans les régions où l'eau d'adduction a subi un traitement adoucissant, et les modifications de la teneur de l'eau en oligo-éléments artificiellement provoquées par cette opération. Dans ces recherches, on examinera les effets de différentes techniques, par exemple l'échange d'ions ou l'addition de chaux.

En dehors des études en cours, il en est plusieurs autres qui ont permis ou permettent de réunir des données sur les maladies cardio-vasculaires, et dans lesquelles l'accumulation de renseignements sur la qualité de l'eau peut donner des indications utiles. Par exemple :

a) L'étude effectuée dans sept pays sur les cardiopathies coronariennes.²⁹ L'un des groupes collaborateurs de l'OMS a essayé d'obtenir des analyses de l'eau provenant de secteurs faisant l'objet d'une enquête sur les paramètres cardio-vasculaires, mais il n'a pu obtenir que peu de renseignements. Probablement faudrait-il prendre des dispositions ad hoc pour recueillir et analyser localement l'eau en question.

b) Les registres d'infarctus du myocarde. Il est proposé d'examiner les données sur la dureté de l'eau provenant de la quinzaine de centres collaborateurs de

l'OMS où existent de tels registres^a afin de se rendre compte si ces centres sont implantés dans des zones offrant une gamme de duretés suffisamment étendue. Dans l'affirmative, on pourrait analyser l'eau de façon détaillée, notamment doser le plus grand nombre possible d'oligo-éléments, en s'efforçant de corrélérer les résultats avec l'incidence des morts subites et d'autres paramètres relatifs aux cardiopathies à l'étude. Si davantage de registres étaient créés ou pouvaient l'être dans de nouveaux centres, il deviendrait possible d'examiner les différences locales de dureté de l'eau en sélectionnant les secteurs d'enquête. Il y aurait là une occasion unique d'étudier la mort subite et l'incidence des cardiopathies ischémiques dans leurs rapports avec la qualité de l'eau.

L'accord s'est également fait entre les participants pour estimer que l'OMS devrait demander aux divers pays des renseignements sur toutes les propositions de modifications à apporter à la qualité de l'eau distribuée aux grandes villes ou régions et que l'Organisation devrait en outre se charger d'effectuer ou de contrôler la collecte de statistiques appropriées avant et après ces modifications. Il serait alors possible d'organiser des études prospectives sur les paramètres relatifs aux maladies cardio-vasculaires. On sait que dans plusieurs villes il a été proposé de modifier la composition de l'eau d'adduction. Plusieurs propositions de ce genre figurent dans le rapport d'un conseiller temporaire de l'OMS.^b

La possibilité de lancer des "études d'intervention" a été envisagée favorablement. On se rend évidemment compte qu'il serait difficile de faire accepter une telle proposition avant d'avoir accumulé davantage de données grâce à des études portant sur les effets des modifications de la dureté de l'eau sur l'état cardio-vasculaire. Néanmoins, si une autorité nationale décidait de suspendre l'adoucissement artificiel, ce serait l'occasion d'obtenir les renseignements qui manquent

^a Un rapport sur l'état d'avancement des registres est en préparation à l'OMS.

^b Voir la note au bas de la p. 16.

encore. Par contre, si une collectivité locale désire accroître la dureté de son eau potable parce qu'elle en attend un éventuel effet bienfaisant sur la mortalité dans certaines classes d'âge, il faudrait s'efforcer à tout prix d'obtenir les indications nécessaires pour évaluer les résultats d'une telle action. Cela implique évidemment le recueil de données de base.

Toutes ces études sur l'eau devraient être complétées par une documentation provenant :

- a) de travaux sur : la teneur en oligo-éléments de chaque aliment comparée à celle de l'eau potable, les facteurs influant sur leur absorption, par exemple relations entre ces éléments, effet de l'ensemble des substances ionisées, effet des phytates contenus dans le régime, etc.;
- b) d'échange d'informations avec les organismes nationaux et internationaux, particulièrement ceux où l'on mène des recherches sur l'eau. Les renseignements concernant les éléments susceptibles d'être absorbés à partir de l'air seraient d'une importance particulière par exemple le cadmium, le plomb, le fluor, etc.;
- c) de cartes géochimiques.

Il faudrait également entreprendre des études concernant les effets sur la composition des aliments en éléments nutritifs de la cuisson en eau dure ou douce provenant de régions où l'incidence des maladies cardio-vasculaires est notoirement faible ou au contraire élevée.

Puisque les travaux sur les relations entre la composition de l'eau en oligo-éléments et les maladies cardio-vasculaires en sont encore au stade préliminaire, il convient de doser le plus grand nombre possible de ces corps. L'analyse d'échantillons composites rassemblés serait un moyen d'étudier plus économiquement davantage d'éléments. Toutefois, lorsque le nombre de corps à étudier doit être limité pour des raisons qui tiennent au prix de revient ou à la modicité des moyens des laboratoires, la préférence sera donnée à ceux dont la liste figure dans le tableau 2.

Le protocole de la précédente réunion de chercheurs sur les relations entre les oligo-éléments et les maladies cardio-vasculaires² a été approuvé sans qu'aucune modification d'importance n'y ait été apportée. Il est également disponible sur demande.^a

2.6 Projet 6 : ETUDES GEOCHIMIQUES ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Le rôle des oligo-éléments dans la santé de l'homme est un sujet d'intérêt croissant pour les spécialistes des sciences biomédicales puisqu'on est fondé à croire qu'il existe une relation entre les caractéristiques chimiques du milieu naturel et la survenue de diverses maladies.³⁰

Il y a deux raisons de soupçonner que la composition chimiques du milieu puisse intervenir dans l'étiologie des maladies cardio-vasculaires. La première se fonde sur l'observation, rapportée par plusieurs auteurs de différents pays, qu'il existe une relation inverse entre la mortalité cardio-vasculaire et la dureté de l'eau potable : ce point a été discuté plus haut. Ensuite, il a été signalé que dans certains pays la fréquence des maladies cardio-vasculaires et vasculo-cérébrales est peut-être liée à la nature du substrat géologique.^{30,31}

Deux voies s'offrent pour l'étude des relations entre l'environnement et les maladies cardio-vasculaires :

- a) des recherches sur le terrain comportant des analyses de roches et d'échantillons de terre prélevés sur place, combinées avec des enquêtes épidémiologiques locales;
- b) la comparaison des cartes géologiques et pédologiques aux cartes de mortalité cardio-vasculaire, du moins lorsqu'il en existe.

La première méthode est plus précise, mais peut-être n'est-elle pas actuellement réalisable à grande échelle; la seconde

^a Voir la note au bas de la p. 16.

peut faire ressortir les contrastes, mais elle exige une grande prudence dans l'interprétation de tout semblant de corrélation.

Sous le rapport des maladies cardio-vasculaires et d'autres affections chroniques, il serait également intéressant de procéder à des études dans des régions minières et dans des secteurs voisins de fonderies, à cause des concentrations anormalement élevées de certains éléments que l'on y observe. Il ne faut pas perdre de vue la possibilité d'effectuer de tels travaux dans l'avenir, car ils pourraient mettre en lumière des schémas pathologiques particuliers liés à la présence de certains éléments dans certains milieux.

Alors que les études de l'OMS sur les relations entre la qualité de l'eau et les maladies cardio-vasculaires sont bien avancées (voir le projet 5), d'autres études portant sur la composition chimique des roches et des sols n'en sont encore qu'à leurs premiers stades et n'ont encore fourni aucune donnée. Deux enquêtes de ce genre sont actuellement en cours. L'une le long de la côte iranienne de la mer Caspienne (jumelée avec celle qui porte sur le cancer de l'oesophage, mentionnée plus haut) et l'autre dans les îles Tokelau en Polynésie.

2.6.1 Influence de la composition chimique du sol et des pratiques agricoles sur l'équilibre minéral de l'homme

Les substances végétales représentent pour l'homme une source essentielle d'oligo-éléments. La concentration de ces derniers dans les plantes, et les quantités que l'homme en ingère avec son alimentation dépendent du type du sol où poussent les végétaux, le genre et la quantité d'engrais appliqués, ainsi que la variété des espèces cultivées. Les aliments d'origine animale, particulièrement la viande, le lait et les oeufs, voient également leur teneur en oligo-éléments influencée par la composition des plantes que mangent les animaux et les rations minérales supplémentaires qui leur sont fournies. Les modifications apportées aux méthodes d'amendement ou au type de plantes cultivées, résultats de

progrès réalisés en agronomie, en agriculture et en élevage par suite de l'acquisition de nouvelles connaissances en matière de nutrition peuvent donc influencer la composition en oligo-éléments des aliments qui forment le régime quotidien de l'homme.

Les états de carence en oligo-éléments ou les phénomènes toxiques qu'ils provoquent sont plus faciles à rapporter à la nature du sol et aux pratiques agricoles chez les bestiaux que chez l'homme car celui-ci se trouve placé en fin de chaîne alimentaire, et le régime alimentaire moderne des citadins contient une grande quantité d'aliments provenant de régions géographiques toujours plus vastes. Il n'en existe pas moins des différences régionales dans l'apport de certains oligo-éléments. Les relations entre la fréquence du goitre et la teneur en iode du sol, des végétaux et de l'eau fournissent l'argument le plus convaincant en faveur d'un rapport entre la composition des roches, de la terre, des plantes et certaines maladies humaines. Des différences régionales dans le taux sérique du zinc chez l'adulte ont été également mises en évidence aux Etats-Unis; elles reflètent vraisemblablement des variations régionales dans l'apport alimentaire de zinc.

Il importe de se rendre compte que les progrès des techniques agricoles qui, à l'origine, visaient à augmenter le rendement des récoltes et des produits animaux comestibles peuvent influencer sur la teneur en oligo-éléments de ces aliments d'une façon généralement imprévisible; d'où la nécessité de recherches permanentes, afin de préserver la santé et la nutrition de l'homme. C'est ainsi qu'une nouvelle souche de faux seigle à rendement élevé a été mise au point en Nouvelle-Zélande; on s'est aperçu dans la suite qu'elle ne contenait qu'un dixième de la concentration en iode existant chez les espèces originales, que la teneur en iode du sol fût faible ou forte. Lorsque celle-ci est limitée, l'emploi de cette plante pourrait donc accroître la fréquence du goitre chez le bétail et chez les enfants consommant le lait que celui-ci fournit. En Suède, on a observé que l'utilisation de composés méthyl-mercuriels pour le traitement des semences conduirait à l'accumulation virtuellement toxique de méthylmercure dans les oeufs d'oiseaux sauvages et dans la chair

comestible d'animaux granivores. L'interruption de cette pratique a eu pour conséquence une chute marquée de la teneur en méthyl-mercure des aliments dans ce pays. En Tasmanie, on a remarqué que l'utilisation d'antiseptiques iodés dans les laiteries augmente de cinq à quinze fois le taux d'iode dans le lait. Cet accroissement, joint à l'utilisation d'iodate au lieu de bromate dans la pâte à pain et d'alginate dans l'alimentation a notablement élevé la ration iodée de la population. Il en est résulté une réduction sensible du goitre endémique, mais en revanche la multiplication par vingt de l'incidence des thyrotoxicoses, surtout chez les femmes âgées ayant des antécédents de goitre.

Quoique ces quelques exemples n'étaient en aucune manière l'idée d'une relation avec les maladies cardio-vasculaires, ils apportent la preuve que la modification des pratiques agricoles est capable d'influer de façon néfaste sur l'ingestion par l'homme d'oligo-éléments. Il est donc capital de surveiller toute modification des procédés utilisés en agriculture, afin d'assurer le maintien dans les aliments de concentrations non dangereuses mais suffisantes d'oligo-éléments.

Recommandations sur la manière de concevoir des recherches internationales coordonnées portant sur les relations entre oligo-éléments et maladies cardio-vasculaires

Les rapports des réunions mixtes OMS/AIEA sur les relations entre les oligo-éléments et les maladies cardio-vasculaires^{2,4} contiennent des recommandations particulières à l'intention des collaborateurs pour les aider à planifier leurs recherches futures dans ce domaine. Ces recommandations pratiques ne seront donc pas reprises ici, mais, en revanche, on en formulera d'autres d'ordre plus général, pour définir le champ des recherches et la stratégie de la coordination internationale. Divers points ont paru essentiels aux participants :

1. Il convient de poursuivre, à l'échelon international, et de manière coordonnée la récolte de matériel, l'évaluation des résultats d'analyses et la diffusion de l'information concernant les recherches consacrées aux relations entre oligo-éléments et maladies cardio-vasculaires.

2. Des contacts doivent être établis entre grandes enquêtes nationales et internationales axées sur les problèmes cardio-vasculaires et qui sont déjà en cours ou sont sur le point d'être lancées, ainsi qu'entre organismes nationaux et internationaux s'occupant de la création de banques de tissus, afin de surveiller et de signaler d'éventuelles modifications provoquées par l'environnement dans la composition minérale des tissus.

3. Par suite de la diffusion des techniques et des modifications apportées de plus en plus souvent par l'homme à son environnement, des recherches devraient être effectuées pour déterminer les relations pouvant exister entre les oligo-éléments du milieu (aliments, eau, sol et air) et les oligo-éléments tissulaires, ainsi qu'entre ces derniers et certaines maladies.

4. Puisque de plus en plus de faits semblent indiquer l'existence d'une liaison entre la mortalité d'origine cardio-vasculaire et la dureté de l'eau, il est jugé souhaitable que les pouvoirs publics soient plus attentifs à la recherche dans ce domaine. Si l'on projette de modifier la qualité de l'eau fournie à une grande ville ou région, il convient de réunir, avant et après toute action, les statistiques cardio-vasculaires appropriées afin d'évaluer les résultats éventuels de cette opération sur la santé. Si une collectivité locale désire rendre plus dure l'eau qu'elle distribue parce qu'elle estime que cela pourrait avoir un effet bénéfique sur la mortalité d'origine cardio-vasculaire, il faut s'efforcer par tous les moyens d'obtenir des renseignements sur ce travail et d'en évaluer les résultats. Il faudrait également lancer de nouvelles études pour déterminer l'influence de la cuisson des aliments dans des eaux de dureté déterminée sur la composition minérale de la nourriture elle-même. Les travaux portant sur les rapports entre l'eau et les maladies cardio-vasculaires seront réalisés tant dans une perspective écologique que sur le plan individuel.

5. Il faut organiser la collaboration entre organismes nationaux et internationaux en vue de surveiller et de signaler les modifications apportées aux pratiques agricoles pour assurer le maintien dans l'alimentation d'une teneur en oligo-éléments suffisante et non toxique.

6. Afin de coordonner la collecte des échantillons et le dosage des oligo-éléments, des centres de référence devraient être créés dans chacun des principaux secteurs de la recherche sur les relations entre oligo-éléments et maladies cardiovasculaires (anatomie pathologique, épidémiologie, études sur la dureté de l'eau, enquêtes géochimiques, analyses alimentaires, etc.).

7. Il est souhaitable que l'OMS devienne une sorte de carrefour pour l'échange de renseignements entre chercheurs travaillant dans les domaines précités.

BIBLIOGRAPHIE

1. Masironi, R. (1972) Trace elements in relation to cardiovascular diseases. In: Nuclear activation techniques in the life sciences, AIEA Vienne, pp. 503-516
2. Réunion de chercheurs de l'OMS concernant les relations entre oligo-éléments et maladies cardio-vasculaires (Projet mixte OMS/AIEA de recherche) (document CVD/71.2, non publié)
3. Agence internationale de l'Energie atomique (1973) Trace elements in relation to cardiovascular diseases (programme mixte OMS/AIEA de recherche) (Proc. research coordination meeting, Vienna, 1973) IAEA, Vienna, Technical Report IAEA-157
4. Deuxième réunion de chercheurs sur les relations entre oligo-éléments et maladies cardio-vasculaires (Programme mixte OMS/AIEA de recherche) (document OMS CVD/73.4, 1973, non publié)
5. Tipton, I. H. et al. (1965) Hlth Phys., 11, 403
6. Parizek, J. et al. (1969) Physiol. bohemoslov, 18, 95
7. Schroeder, H. A. (1969) J. Nutr., 97, 237
8. Masironi, R. (1970) Bull. Org. mond. Santé, 42, 103
9. Bernstein, D. S. et al. (1966) J. Amer. med. Ass., 198, 499
10. Keys, A., Grande, F. & Anderson, J. T. (1961) Proc. Soc. exp. Biol. Med., 106, 555
11. Trowell, H. (1972) Amer. J. clin. Nutr., 25, 926

12. Lewis, C. E. (1959) A.M.A. Arch. Ind. Health, 19, 419
13. Curran, G. L. et al. (1959) J. clin. Invest., 38, 1251
14. Hopkins, L. L., jr & Mohr, H. E. (1971) In: Newer trace elements in nutrition (Dekker, New York) p. 195
15. Mertz, W. (1969) Physiol. Rev., 49, 163
16. Hopkins, L. L., Ransome-Kuti, O. & Majaj, A. S. (1968) Amer. J. clin. Nutr., 21, 203
17. Schroeder, H. A. (1967) Circulation, 35, 570
18. Shrader, R. E. & Everson, G. J. (1968) J. Nutr., 94, 269
19. Rubenstein, A. H., Perla, D. & Holly, O. M. (1962) Nature (Lond.), 194, 188
20. Klevay, L. M. (1973) Amer. J. clin. Nutr., 26, 1060
21. Quarterman, J., Mills, C. F. & Humphries, W. R. (1966) Biochim. biophys. Res. Comm., 25, 354
22. Schroeder, H. A. (1971) Amer. J. clin. Nutr., 24, 562
23. Schroeder, H. A., Nason, A. P. & Tipton, I. H. (1970) J. chron. Dis., 23, 123
24. Masironi, R., Wolf, W. & Mertz, W. (1974) Bull. Org. mond. Santé (sous presse)
25. Glinesman, W. H., Feldman, F. J. & Mertz, W. (1966) Science, 152, 1243
26. Masironi, R. et al. (1970) Bull. Org. mond. Santé, 47, 139

27. Stitt, F. W. et al. (1973) Lancet, 1, 122
28. Neri, L. C., Mandel, J. S. & Howitt, D. (1972)
Lancet, 1, 931
29. Keys, A. (1970) Circulation, 41, Suppl. 4
30. Masironi, R. (1973) In: Geochemical environments
in relation to health and disease.
Proceedings of a meeting - Capon Springs,
West Virginia (sous presse)
31. Schacklette, H. T. et al. (1970) Geological
survey paper N° 574-C, United States
Government Printing Office, Washington D.C.

* * *

