

VO Bich-Dao
Née le 12/09/1985
à Strasbourg
6ème semestre d'internat

MÉMOIRE de DES de MEDECINE GENERALE

Sujet :

**AGENT ORANGE, QUELLES CONSEQUENCES SANITAIRES ?
ETAT DES LIEUX PAR UNE REVUE DE LA LITTERATURE**

Directeur : Dr MEYNARD Jean
Co-directrice : Dr HOENNER-HECHT Bénédicte

- Reçu par la Faculté de Médecine
Le
- Examiné par les membres du jury
Le

Accepté Refusé

Mémoire de DES de Médecine générale

Nom et Prénom du soutenant : VO Bich-Dao

Sujet : **Agent Orange, un sujet méconnu de l'histoire du Viêt-Nam**

Sujet dans le champ de la médecine générale OUI NON
(Si non pas de présentation autorisée)

Critères	Notes possibles	Note
Travail personnel (étude originale)	0 1 2	
Présentation écrite	-1 0 1	
Méthodologie		
Clarté de la question	0 1	
Titre, contexte, hypothèse, objectifs	0 1 2	
Méthodologie adaptée à la question	0 1 2	
Résultats (cohérence, présentation, qualité d'analyse)	0 1 2	
Discussion	0 1 2 3 4	
Qualité de la bibliographie	0 1 2	
Présentation orale	0 1 2 3	
Qualité du support de la présentation	-1 0 1	
TOTAL sur 20		

Suggestions d'amélioration :

Argumentaire en cas de refus :

Signatures du jury :

FICHE PROJET

Version N° : 2

Date de soumission prévue :

04/10/2013

Nom de l'interne : VO Bich-Dao

**Numéro de téléphone et adresse électronique : 06.74.90.78.55.
Vo_bichdao@yahoo.fr**

Nom du directeur de mémoire DES : Dr Jean Meynard

Numéro de téléphone et adresse électronique : jeanmeynard@live.fr

Votre sujet est-t-il en rapport avec la médecine générale?

Il s'agit d'un sujet de culture générale, qui peut intéresser les médecins généralistes, en particulier ceux qui seraient amenés à faire de la médecine humanitaire au Viêt-Nam.

Par ailleurs, le médecin de famille au Viêt-Nam est confronté à des patients touchés par l'Agent Orange.

TITRE DU TRAVAIL

Agent Orange, un sujet méconnu de l'histoire du Viêt-Nam.

JUSTIFICATION

L'Agent Orange a été déversé pendant la guerre du Viêt-Nam il y a plus de 40 ans et les conséquences économiques et sanitaires sont encore visibles. Pourtant, les études ne sont pas nombreuses sur le sujet et risque de l'être de moins en moins avec le temps qui passe du fait de la disparition progressive du taux de dioxine, que ce soit dans le sol ou le corps humain.

Sur le plan personnel, c'est un sujet qui me tient à cœur, car j'œuvre dans une association depuis 8 ans « Viêt-Nam, les Enfants de la Dioxine », qui vient en aide à des enfants, naissant avec des handicaps psychiques et/ou moteurs, attribués à l'action de l'Agent Orange sur leurs parents.

QUESTION - PROBLEMATIQUE

L'Agent Orange a-t-il des effets néfastes à court et à long terme sur le corps humain ?

HYPOTHÈSE(S)

Il existe un nombre plus important de maladies dans une population ayant été exposée à l'Agent Orange.

OBJECTIF(S)

Effectuer une revue de la littérature en vue de rassembler des articles traitant des conséquences sanitaires de l'Agent Orange.

MÉTHODE DE L'ÉTUDE

Rechercher des articles par les moteurs de recherche (Pubmed/BNF/ElsevierMasson), récupérer de la bibliographie à partir d'articles influents (ENT/Service de Documentation de l'hôpital de

Mulhouse) et analyser grâce à la « Grille d'Analyse de la Littérature et Gradation des Recommandations » de l'HAS.

PERSPECTIVES

Sensibiliser l'opinion publique à ce sujet, et notamment les professionnels de santé qui pourraient aller au Viêt-Nam, dans un cadre humanitaire ou non, et être confrontés à une population aux données médicales différentes.

BIBLIOGRAPHIE DE BASE :

- Schecter A., 1995 : *Agent Orange and the Vietnamese: The persistence of elevated dioxins in human tissues*. American Journal of Public Health 85:4:516-522.
- Stellmann J., 2003 : *The extend and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam*. Nature 442:681-687.
- Committee to Review the Health Effects in Vietnam Veterans of Exposure to Herbicides, 2011 : *Veterans and Agent Orange : Update 2010*. Institute of Medecine 837p.
- ANAES, 2000 : *Guide d'Analyse de la Littérature et Gradation des Recommandations*. 60p.

Votre travail (thème, objectif et/ou méthode) soulève-t-il un QUESTIONNEMENT ETHIQUE, JURIDIQUE OU REGLEMENTAIRE ?

Il y a une question éthique et juridique sous-jacente, notamment depuis ces dernières années, où des procès sont intentés contre les grandes firmes chimiques américaines qui ont créé l'Agent Orange (en compagnie de l'Agent Blanc/Bleu/Rose, etc.) pour désigner un responsable et obtenir des dédommagements financiers.

Ici, il ne s'agirait que d'une revue de littérature, purement descriptive, avec comme dessein de faire connaître le sujet au plus de monde possible.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	6
2. MATERIELS ET METHODES	7
2.1. Moyens à disposition	7
2.2. Critères d'inclusion	7
2.3. Critères d'exclusion	7
2.4. Méthodologie.....	7
2.5. Recueil des articles	8
2.6. Analyse des résultats	9
3. RESULTATS.....	10
3.1. Moteurs de recherche.....	10
3.2. Bibliographie et littérature grise	11
3.3. Analyse des articles	12
3.3.1. Ansbaugh et al. (4)	12
3.3.2. Chamie et al. (5)	13
3.3.3. Giri et al. (6).....	14
3.3.4. Kim et al. (7)	15
3.3.5. Pavuk et al. (8)	16
3.3.6.....	16
3.3.7. Henriksen et al. (10)	17
3.3.8. Roumak et al. (11).....	18
4. DISCUSSION	19
4.1. Des recherches à poursuivre	19
4.1.1. Changement de niveau de preuve	19
4.1.2. Termes recherchés	20
4.2. Nombre limité d'articles.....	21
4.2.1. Questions éthiques.....	21
4.2.2. Langage	21
4.2.3. Absence de résumé	21
4.2.4. Méthodologie.....	21
4.3. Analyse des résultats et biais.....	22
4.3.1. Faisabilité	22
4.3.2. Biais de mémoire	22
4.3.3. Biais de populations	22
4.4. En pratique	23
5. CONCLUSION	24

BIBLIOGRAPHIE

RESUME

1. INTRODUCTION

L'Agent Orange est un défoliant qui a été déversé par l'armée américaine durant la Guerre du Viêt-Nam de 1961 à 1971. Son objectif était de détruire les cultures ennemies, sécuriser les périmètres autour des bases militaires américaines, et surtout effectuer une déforestation afin de débusquer les résistants dans la jungle vietnamienne.

Les objectifs ont été atteints et dépassent même leurs cibles initiales. En effet, le retentissement se fait encore sentir de nos jours. Près de 40 ans après la fin de la guerre, une recrudescence de cancers, d'anomalies congénitales et autres conséquences sur le corps humain est visible.

Dans le cadre de ma thèse, je vais recueillir des cas cliniques au Viêt-Nam. Pour mieux appréhender ces rencontres, il est nécessaire de connaître les conséquences sanitaires liées à l'exposition à l'Agent Orange et donc les études déjà réalisées dans la littérature.

Ce travail est donc une revue de la littérature ayant pour but d'effectuer un état des lieux sur les conséquences à court et moyen terme sur la santé des personnes exposées. Les articles seront recherchés par l'intermédiaire de moteurs de recherche en ligne, ainsi que par le biais de la littérature grise. Leur analyse sera faite suivant le guide de l'ANAES édité en 2000 « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ».

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Moyens à disposition

Les livres prêtés par mon directeur de thèse ont été les premiers éléments sur lesquels les recherches ont été effectuées. Il s'agit de « Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? » de l'INSERM, publié en 2000 (1) et « Agent Orange au Viêt-Nam : Crime d'hier, tragédie d'aujourd'hui », écrit en 2005 par l'AAFV (Association d'Amitié Franco-Vietnamienne) (2).

La deuxième approche est la recherche documentaire en ligne, grâce au moteur de recherche que sont Medline, Embase, Pascal, Cochrane Library, Bibliothèque nationale de France.

2.2. Critères d'inclusion

Les textes retenus doivent être écrits en français ou en anglais. Seuls les articles traitant des conséquences sanitaires de l'Agent Orange sont admis. Par ailleurs, l'étude doit être comparative entre population non exposée et exposée. Cette dernière doit être composée uniquement de vietnamiens ou d'anciens soldats ayant opérés durant la Guerre du Vietnam et ayant été en contact avec l'Agent Orange. Enfin, une différence significative en défaveur de la population exposée doit apparaître en conclusion.

2.3. Critères d'exclusion

Tout article dont l'instigateur est en lien avec une entreprise de produits chimiques (ex : Monsanto, Dow Chemicals,...) sera exclu.

2.4. Méthodologie

La méthodologie suivie est celle illustrée par l'ANAES « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations », en janvier 2000 (3). Elle est représentée ci-dessous.

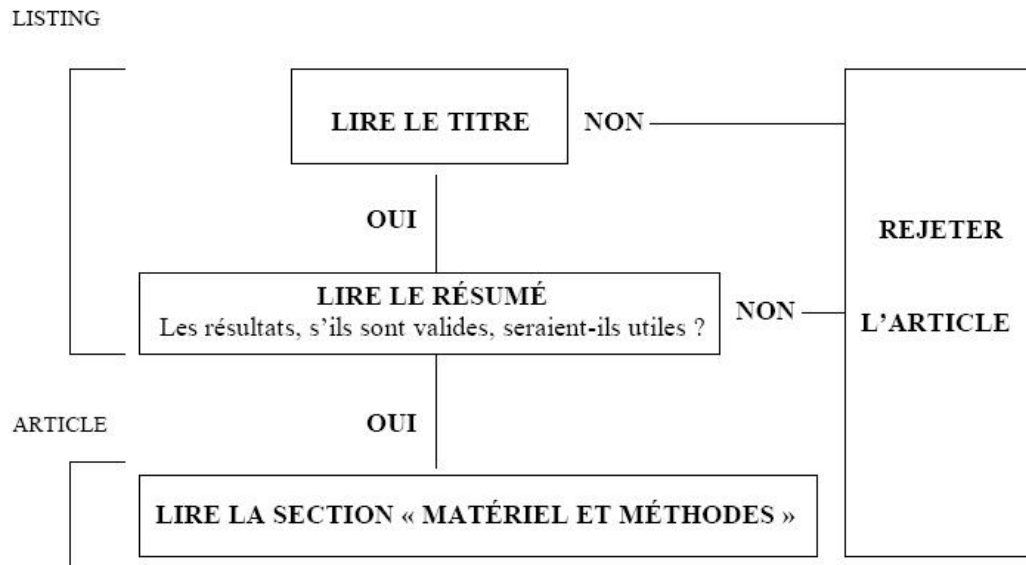


Figure 1 : Les premières étapes de la sélection d'un article médical

Une première phase consiste à sélectionner l'article à partir du titre. Une fois le titre validé, la lecture du résumé est une étape supplémentaire, pour juger de l'utilité de l'article. Enfin, si le résumé et sa conclusion sont approuvés, il s'agit de récupérer l'article pour en lire la section « Matériel et Méthodes » [Figure 1].

Ce qui suit doit être recherché dans la section « Matériel et Méthodes ». Les articles retenus cherchent à montrer un lien de cause à effet. Il s'agit donc d'article de causalité que l'on doit analyser. Selon le guide de l'ANAES (3), l'étude doit être comparative. Les protocoles utilisés sont *par ordre de niveau de preuve l'essai randomisé, l'étude de cohorte et l'étude cas-témoin*. Les populations doivent être définies, et la description de l'exposition doit être faite.

2.5. Recueil des articles

Les articles ayant passés les premières étapes de la sélection sont récupérés par le biais de l'Environnement Numérique de Travail (E.N.T.) de l'Université de Strasbourg. Le « Portail Documentaire de l'Université de

Strasbourg» permet un accès à un nombre très important de revues électroniques.

En revanche, les articles n'ayant pas pu être saisis par ce moyen, sont récupérés par l'intermédiaire d'un tiers. Il s'agit de Mme BISSANG, responsable de la « Documentation », appartenant au service de la Communication de l'hôpital Emile Muller de Mulhouse. Tous les membres du personnel peuvent bénéficier de ses recherches en lui écrivant un courrier électronique.

2.6. Analyse des résultats

Toujours selon le guide de l'ANAES (3), les résultats des articles de causalité sont analysés avec les différents points suivants :

- la comparaison des groupes d'étude
- la preuve de l'existence d'une association et le contrôle de sa force
- l'étude de la causalité de l'association
- la description et prise en compte des biais

3. RESULTATS

3.1. Moteurs de recherche

Des recherches sur les plate-formes documentaires en ligne ont été effectuées le 17 juin 2013. Les résultats sont classés dans le tableau 1 selon les termes employés dans le cadre de recherche, pour chacun des moteurs de recherche.

	Medline ^a	Embase ^b	Pascal ^c	Cochrane ^d
(AO) ¹	365	24	327	1
(AO; VN) ²	258	1	145	0
(Titre "AO") ³	174	0	249	0
(Titre "AO"; VN) ⁴	128	0	72	0
(Titre "AO"; VN ; Exposure) ⁵	71	0	32	0

1. Recherche avec le terme « Agent Orange »
2. Recherche avec les termes « Agent Orange » et « Vietnam »
3. Recherche avec le terme « Agent Orange » dans le titre
4. Recherche avec le terme « Agent Orange » dans le titre, et le terme « Vietnam »
5. Recherche avec le terme « Agent Orange » dans le titre, et les termes « Vietnam » et « exposure »

- a. Medline : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- b. Embase : <http://www.elsevier.com/online-tools/embase>
- c. Pascal : <http://www.refdoc.fr>
- d. Cochrane : <http://www.thecochranelibrary.com>

Tableau 1. Résultats des recherches sur les différentes plate-formes documentaires en ligne, selon les termes employés

Afin d'être au plus proche des critères d'inclusion et de rester plus exhaustifs, les 71 résultats obtenus par le moteur de recherche Medline ont été étudiés, résultats trouvés grâce au terme « Agent Orange » dans le titre, associés aux termes « Vietnam » et « exposure ».

Sur les 71 articles, 41 possédaient un titre non pertinent, 11 n'avaient pas de résumé disponible, et 14 avaient une conclusion insatisfaisante. Il restait donc 5 articles, rassemblant l'ensemble des critères. Ils sont regroupés

dans le tableau 2 ci-dessous, classés par ordre alphabétique du premier auteur et présentés selon les règles de publication style « Vancouver ».

1	Ansbaugh N, Shannon J, Mori M, Farris PE, Garzotto M. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer. <i>Cancer</i> . 2013;119(13):2399-404. (4)
2	Chamie K, DeVere White RW, Lee D, Ok JH, Ellison LM. Agent Orange exposure, Vietnam War veterans, and the risk of prostate cancer. <i>Cancer</i> . 2008;113(9):2464-70. (5)
3	Giri VN, Cassidy AE, Beebe-Dimmer J, Ellis L, Smith DC, Bock CH, et al. Association between Agent Orange and prostate cancer: a pilot case-control study. <i>Urology</i> . 2004;63(4):757-60; discussion 60-1. (6)
4	Kim JS, Lim HS, Cho SI, Cheong HK, Lim MK. Impact of Agent Orange exposure among Korean Vietnam veterans. <i>Ind Health</i> . 2003;41(3):149-57. (7)
5	Pavuk M, Michalek JE, Schecter A, Ketchum NS, Akhtar FZ, Fox KA. Did TCDD exposure or service in Southeast Asia increase the risk of cancer in air force Vietnam veterans who did not spray agent orange? <i>J Occup Environ Med</i> . 2005;47(4):335-42. (8)

Tableau 2. Références des 5 articles trouvés par l'intermédiaire de Medline, rassemblant l'ensemble des critères d'inclusion.

3.2. Bibliographie et littérature grise

Par l'intermédiaire de la littérature grise (1, 9) et les différentes bibliographies des articles cités ci-dessus, 3 articles ont retenus notre attention, dont seulement 2 m'ont pu être envoyés.

1	Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE, Swaby JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. <i>Epidemiology</i> . 1997;8(3):252-8. (10)
2	Roumak V, Poznyakov S, Antonyuk V, Nguyen Q, Sofronov G. Consistent deterioration of general health status in South and North Vietnamese exposed to Agent Orange. <i>Organohalogen Compounds</i> . 1995;25:161-6. (11)

Tableau 3. Références des 2 articles trouvés par l'intermédiaire de la bibliographie, ayant pu être récupérés.

3.3. Analyse des articles

3.3.1. Ansbaugh et al. (4)

Ansbaugh N, Shannon J, Mori M, Farris PE, Garzotto M. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer. *Cancer*. 2013;119(13):2399-404.

Type d'étude	Cas-témoins de 2720 vétérans
Définitions des populations	Exposés/Non-exposés selon la classification au département gouvernemental « Veterans Affairs »
Facteurs de risques définis	Exposés si les vétérans ont accompli leur service militaire dans un endroit connu pour avoir été touché par l'Agent Orange, ou si ayant rapporté une exposition lors de l'enrôlement aux « Veterans Affairs »
Comparaison des groupes	Oui, pas de différence significative
Preuve d'une association et force testée	L'exposition à l'Agent Orange est associée au risque plus élevé de 52% d'avoir une biopsie prostatique positive et 74% d'avoir un cancer de haut grade. Association testée par un test de Pearson χ^2 , force testée par un Odds Ratio avec indice de confiance significatif.
Causalité étudiée	Comparée à l'étude d' Akhtar et Chamie
Biais décrits et pris en compte	Oui, biais de sélection, changement de l'état d'exposition

3.3.2. Chamie et al. (5)

Chamie K, DeVere White RW, Lee D, Ok JH, Ellison LM. Agent Orange exposure, Vietnam War veterans, and the risk of prostate cancer. *Cancer*. 2008;113(9):2464-70.

Type d'étude	Cas-témoins de 13144 Vétérans de Caroline du Nord
Définitions des populations	Exposés/Non-exposés à l'Agent Orange
Facteurs de risques définis	Exposés si les vétérans ont été stationnés dans des zones connues d'épandage de l'Agent Orange, entre 1961 et 1971.
Comparaison des groupes	Oui. Groupe exposé plus jeune, plus gros, plus d'Afro-Américains, moins de fumeur et moins exposés au finastéride.
Preuve d'une association et force testée	Les patients exposés ont 2 fois plus de risques de développer un cancer de la prostate. Tests utilisés statistiques : χ^2 , force testée par un Odds-ratio avec indice de confiance significatif.
Causalité étudiée	Comparée à d'autres études avec résultats similaires
Biais décrits et pris en compte	Oui, biais de sélection, biais de suivi, changement du statut de l'exposition

3.3.3. Giri et al. (6)

Giri VN, Cassidy AE, Beebe-Dimmer J, Ellis L, Smith DC, Bock CH, et al. Association between Agent Orange and prostate cancer: a pilot case-control study. *Urology*. 2004;63(4):757-60; discussion 60-1.

Type d'étude	Cas-témoins de 47 vétérans et 142 patients dans le groupe témoin
Définitions des populations	« Cas » : les vétérans avec un diagnostic de cancer de prostate, nés entre le 1 ^{er} janvier 1935 et le 31 décembre 1953. « Contrôle » : sélection randomisée par la General Medicine Clinic du Veterans Affairs Medical Center de Ann Arbor, Michigan.
Facteurs de risques définis	Exposition à l'Agent Orange déterminée par la réponse à la question : « Exposition à l'Agent Orange ? »
Comparaison des groupes	Oui. Plus d'Afro-Américains dans le groupe « Cas ».
Preuve d'une association et force testée	Les patients ayant un cancer de la prostate sont 2 fois plus enclins à rapporter une exposition à l'Agent Orange comparés au groupe « témoins ». Association prouvée avec des tests statistiques (χ^2) avec un Odds Ratio à l'intervalle de confiance non significatif.
Causalité étudiée	Comparée à d'autres études et le mécanisme étudié.
Biais décrits et pris en compte	Oui, nombre peu important, biais de classification

3.3.4. Kim et al. (7)

Kim JS, Lim HS, Cho SI, Cheong HK, Lim MK. Impact of Agent Orange exposure among Korean Vietnam veterans. *Ind Health*. 2003;41(3):149-57.

Type d'étude	Cas-témoins de 1224 vétérans Coréens « Vietnam » et 154 vétérans Coréens « non-Vietnam »
Définitions des populations	Vétérans ayant combattu ou non pendant la guerre du Vietnam. Sous-population parmi les vétérans « Vietnam » selon l'exposition à l'Agent Orange
Facteurs de risques définis	Questionnaire détaillant l'âge, le timing, la durée du service au Vietnam, le rang, nom de l'unité militaire, aspects détaillés du contact avec l'Agent Orange (boisson, pulvérisation, nage). Validité du questionnaire confirmée par le dosage sanguin de dioxine
Comparaison des groupes	Oui. Vétérans « non-Vietnam » plus âgés, mariés, rang militaire moindre, mieux éduqués. Pas de différence dans le statut de l'assurance maladie.
Preuve d'une association et force testée	Différence de fréquence pour le diabète de type 2, la neuropathie périphérique, radiculopathie, atrophie cérébrale et infarctus cérébral. Association prouvée par un test de χ^2 Cochran-Mantel-Haenszel, avec petit p significatif.
Causalité étudiée	Comparée à leur propre étude non citée dans la bibliographie.
Biais décrits et pris en compte	Oui, biais de motivation, biais de mesure de l'exposition, biais de rappel

3.3.5. Pavuk et al. (8)

Pavuk M, Michalek JE, Schecter A, Ketchum NS, Akhtar FZ, Fox KA. Did TCDD exposure or service in Southeast Asia increase the risk of cancer in air force Vietnam veterans who did not spray agent orange? J Occup Environ Med. 2005;47(4):335-42.

Type d'étude	Cohortes de 1482 vétérans de l'armée aérienne ayant combattu en Asie du Sud-Est.
Définitions des populations	Cohorte divisée en 4 sous-populations par quartiles pour le dosage de la dioxine (TCDD) et 4 sous-populations par quartiles selon le temps de service en Asie du Sud-Est.
Facteurs de risques définis	Incidence de cancer selon la <i>International Classification of Diseases, 9th Edition, Clinical Modification</i> et la <i>National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results</i> . TCDD mesurée par un dosage sérique en 1987, 1992 et 1997.
Comparaison des groupes	Oui, sous-populations comparées entre elles, dates de naissance qui décroissent dans les 2 types de sous-populations (TCDD et Temps de service)
Preuve d'une association et force testée	Pas de test statistique détaillé. Force testée par un Risque Relatif avec un petit p significatif.
Causalité étudiée	Oui, résultats comparés à des études sur des travailleurs ouvriers exposés à des niveaux élevés de TCDD.
Biais décrits et pris en compte	Oui, biais d'information

3.3.6.

3.3.7. Henriksen et al. (10)

Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE, Swaby JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology*. 1997;8(3):252-8.

Type d'étude	Cohortes de 989 Vétérans Ranch Hand, comparés à 1276 Vétérans « de comparaison »
Définitions des populations	Vétérans faisant partie de l'Opération Ranch Hand de 1962 à 1971 et Vétérans ayant servi en Asie du Sud-Est durant la même période. Classés selon le taux de dioxine sanguin, selon le contrôle du diabète.
Facteurs de risques définis	Taux de dioxine initial et actuel pour les vétérans Ranch Hand, classant en 3 sous-populations. Diabétique (critères de diagnostics définis) en 4 sous-populations selon le contrôle de la maladie.
Comparaison des groupes	Oui, groupe Ranch Hand plus jeune, plus fumeur.
Preuve d'une association et force testée	Modèle de Weibull utilisé. Risque relatif calculé avec un indice de confiance significatif. Plus de risque de diabète de type 2, diminution de la durée d'apparition, et augmentation de la sévérité chez les Vétérans Ranch Hand.
Causalité étudiée	Oui, comparé à des études sur les travailleurs industriels
Biais décrits et pris en compte	Oui, biais de confusion, biais de sélection

3.3.8. Roumak et al. (11)

Roumak V, Poznyakov S, Antonyuk V, Nguyen Q, Sofronov G. Consistent deterioration of general health status in South and North Vietnamese exposed to Agent Orange. *Organohalogen Compounds*. 1995;25:161-6.

Type d'étude	Cas témoins d'exposés/non-exposés vietnamiens
Définitions des populations	Exposés : personnes avec un historique de contact direct avec des défoliants durant le service militaire dans le Sud-Viêt Nam, accompagné de symptômes et signes d'intoxications primaires, en accord avec l'US HERBS Tape data (fichier informatisé de toutes les missions de pulvérisation au Vietnam entre 1965 et 1971), divisé en sous-population selon l'exposition.
Facteurs de risques définis	Non définis. Evaluation des modifications dans la santé subjective par le <i>New Index of General Health Status (IGHS)</i> .
Comparaison des groupes	Les caractéristiques des groupes ne sont pas comparées initialement.
Preuve d'une association et force testée	Utilisation de test de Mann-Whitney et du χ^2 . Pas de Odds-ratio calculé.
Causalité étudiée	Non
Biais décrits et pris en compte	Non

4. DISCUSSION

4.1. Des recherches à poursuivre

Au vu de cette revue de la littérature, les études réalisées spécifiquement sur l'Agent Orange utilisé durant la guerre du Viêt-Nam ne sont pas nombreuses. Il existe celles qui traitent des conséquences sanitaires utilisées pour cette étude, mais également celles traitant des dosages de dioxine que ce soit dans l'environnement ou dans le tissu humain, des quantités utilisées, des conséquences économiques.

4.1.1. *Changement de niveau de preuve*

Pourtant, il est primordial de poursuivre ces recherches sur les effets de la dioxine. D'une part, la dioxine disparaît peu à peu de l'organisme du corps humain (12), d'où l'importance d'effectuer les dosages sanguins tant que l'exposition reste proche au niveau temporel. D'autre part, la conclusion de plusieurs études permet de relier certaines pathologies avec l'exposition à la dioxine d'une façon significative, alors que le lien n'était que soupçonné quelques années auparavant.

En effet, dans l'ouvrage « Veterans & Agent Orange » qui fait office de référence, dans la mise à jour de 2010, il a déjà été apporté une preuve suffisante d'une association entre l'exposition à l'AO et les pathologies suivantes : sarcome des tissus mous, le lymphome Hodgkinien et non-Hodgkinien, la leucémie lymphoïde chronique ainsi que la chloracné (9). Actuellement, le cancer de la prostate se trouve parmi les pathologies dont l'association à une exposition à l'AO a seulement un niveau de preuve limité ou suggéré. Avec les études récentes de Giri en 2004, de Chamie en 2008 et de Ansbaugh en 2013, il a été démontré que l'apparition d'un cancer de la prostate était associée à une exposition antérieure à l'AO, avec un risque relatif multiplié par 2, avec un type plus fréquemment agressif et un risque accru de métastases. La prochaine mise à jour de l'ouvrage « Veterans & Agent Orange » classera très probablement le cancer de la prostate parmi les pathologies ayant apporté un niveau de preuve suffisante.

4.1.2. Termes recherchés

Il est également intéressant de voir qu'aucune des pathologies déjà associées à l'exposition à l'AO avec un niveau de preuve suffisante (sarcome des tissus mous, lymphome Hodgkinien et non-Hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, chloracné) n'a été retrouvée dans les articles. En effet, ces pathologies ont été reliées à l'exposition à la dioxine et non spécifiquement à l'AO, d'où l'apparition d'un biais par les termes recherchés.

L'Agent Orange est un mélange d'ester, composé de 50% d'acide n-Butyl-ester-2,4-Dichlorophénoxyacétique (2,4-D) et de 50% d'acide n-Butyl-ester-2,4,5-Trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T) (13). C'est cette dernière qui a été contaminée par du 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine (TCDD), et qui est la dioxine la plus toxique (14). La TCDD fait partie des polychlorodibenzo-para-dioxine (PCDD), qui sont également produits par des processus de combustion, d'incinération de déchets, dans la métallurgie, l'industrie chimique ou encore par des procédés industriels à hautes températures (1).

En effectuant des recherches en utilisant le terme TCDD ou PCDD, un nombre plus important d'articles a été retrouvé. En effet, plusieurs expositions accidentelles ont eu lieu plus récemment plus proche de la France, ainsi que dans des pays industrialisés. L'accident industriel de BASF en Allemagne en 1953 a amené des chercheurs à étudier l'interaction entre la dioxine et le corps humain, d'autant plus que l'Allemagne est un pays fortement industriel (12, 15, 16). Des études dans des pays industrialisés sont également plus aisées à réaliser. Une exposition à la dioxine a été mise en cause devant l'apparition d'acné chlorique (chloracné), d'hyperpigmentation, et troubles du développement psychomoteur chez des enfants au Japon et à Taiwan (17-19). Enfin, l'accident de Seveso en Italie qui a eu lieu en 1976, plus proche de la France, et largement plus médiatisé, est à mentionner. Après cet événement, plusieurs études ont été effectuées soulignant le lien entre une exposition à la dioxine et des troubles du développement, de la reproduction ou l'apparition de cancers (20, 21).

Mais les études retrouvées ne traitant pas de l'AO spécifiquement mais des conséquences néfastes de la dioxine, elles n'ont pas été incluses dans la revue de littérature.

4.2. Nombre limité d'articles

En tout premier lieu, il faut mettre en évidence le nombre modeste d'articles retrouvés, que ce soit par l'intermédiaire des plate-formes de recherche, ou par la littérature grise et la bibliographie des autres articles. Différentes hypothèses peuvent apporter une explication.

4.2.1. Questions éthiques

Il s'agit en effet d'un sujet peu exploré. D'une part, l'Agent Orange a été employé il y a plus de 40 ans (entre 1965 et 1970) (13) et d'autre part, il a été utilisé à des fins militaires par un pays (les Etats-Unis) pour désherber et défolier cultures et forêts d'un autre pays (le Viêt-Nam) (9), soulevant des questions sensibles.

4.2.2. Langage

L'autre facteur a été d'utiliser le mot « exposition », limitant ainsi les articles écrits uniquement en anglais. Il faut néanmoins noter que « Agent Orange » et « Vietnam » sont tous les deux des mots pouvant être utilisés en anglais et en français.

4.2.3. Absence de résumé

Beaucoup d'articles présélectionnés par le titre n'ont pu être étudiés du fait de résumé non disponible (11 sur 71 articles recherchés sur Pubmed), dont la raison reste inconnue car il s'agit d'articles récents.

4.2.4. Méthodologie

Elle peut être à l'origine d'erreurs d'orientation importantes. En ce qui concerne la première étape, l'auteur de l'article peut écrire un titre accrocheur, mais n'ayant pas de lien avec l'objectif de l'étude. Il en est de même pour le résumé qui, mal écrit, peut ne pas faire ressortir les informations importantes. Cette méthodologie est également l'objet d'une

interprétation du lecteur, ce qui donne une place prépondérante à sa subjectivité et à sa compréhension. En ce qui me concerne, la compréhension des nuances de certaines conclusions écrites en anglais a été difficile, et a pu constituer un frein à une recherche plus exhaustive d'articles.

4.3. Analyse des résultats et biais

4.3.1. Faisabilité

Un deuxième temps va intéresser les contenus des articles. Aucun des articles n'a été réalisé par randomisation. Or, dans un article de causalité, d'après le « Guide d'Analyse de la Littérature et Gradation des Recommandations » de l'ANAES (3), il s'agit du type d'étude avec le plus fort niveau de preuve. Dans ce cas présent, il est indiscutable que par une question éthique et de faisabilité, cela n'a pas été possible.

4.3.2. Biais de mémoire

Pour la plupart des articles, les groupes ont été définis en « exposés/non exposés » en s'appuyant sur leur vécu. Des questionnaires ont été remplis en se basant sur la mémoire des personnes interrogés, et l'exposition à l'Agent Orange ou non a été déterminée par ces questionnaires (5-7). Cela apporte un biais de mémoire, qui plus est, sur des faits remontants à plus de 40 ans en arrière. Afin de contourner ce biais, une possibilité serait de faire des dosages dans le sang, le tissu adipeux ou le lait maternel (22). Là encore, le temps joue en notre défaveur car le taux de dioxine dans les tissus mesurés diminuent avec le temps (12). En outre, les dosages sont très onéreux, de l'ordre de 2000 dollars, et ne sont effectués que dans une trentaine de laboratoires dans le monde (23).

4.3.3. Biais de populations

6 articles sur 7 ont comme populations des Vétérans et un seul étudie la population vietnamienne. La différence de pathologies observées sur le terrain et les pathologies décrites dans les articles peuvent être le fruit d'un biais de sélection des populations. En effet, les Vétérans ayant été exposés

ne l'ont été que quelques temps, puis sont ensuite rentrés dans leur pays. Ils n'ont plus été en contact avec l'AO, contrairement à la population locale, qui continue de vivre sur les terres contaminées et à manger l'alimentation issue de l'agriculture sur ces terres. Malheureusement, du fait d'une faisabilité difficile ainsi que fortement onéreuse, les études réalisées sur la population vietnamienne ne sont pas nombreuses, malgré le fait qu'elle constitue une population idéale pour étudier les effets néfastes de la dioxine.

4.4. En pratique

D'une part, il s'agit de sensibiliser les personnes, notamment ceux qui ont l'occasion d'effectuer la médecine au Viêt-Nam, dans un cadre humanitaire ou non, à l'existence de l'AO car il s'agit d'un sujet peu connu, mais également de ses effets néfastes. Le but n'est pas d'alarmer car ces effets ont été découverts sur des expositions accidentelles à fortes doses. Cette connaissance des conséquences sanitaires de l'AO va plutôt entraîner un changement de pratique, notamment un dépistage plus précoce et plus assidu des pathologies associées à l'exposition de l'AO, comme c'est par exemple le cas pour le cancer de la prostate, apparaissant en moyenne plus tôt dans une population exposée.

D'autre part, il est fondamental de faire connaître ce sujet au plus grand nombre. Les études qui ont été abordées dans ce mémoire ont été réalisées sur des populations exposées à des doses élevées accidentelles. Or, la dioxine peut se retrouver dans notre alimentation à une échelle moindre, comme ça a été le cas de poulets contaminés à la dioxine en Belgique en 1999 interdits sur le commerce et plus récemment des saumons suédois importés en 2011 et 2012 en France. Que sait-on des effets sur le corps humain d'une exposition minimale à travers l'alimentation contaminée à la dioxine ? Les éventuelles conséquences ne toucheront plus une population accidentellement exposée, mais l'ensemble de la population des pays industrialisés. La dioxine, à travers l'Agent Orange, est restée un sujet méconnu de l'histoire, mais elle sera très certainement un sujet fortement étudié dans les années à venir.

5. CONCLUSION

Il faut poursuivre les recherches sur l'Agent Orange car au fur et à mesure des études, les maladies associées à une exposition antérieure à cet herbicide avec un niveau de preuve suffisante vont devenir de plus en plus nombreuses.

Actuellement, la majorité des études portent sur des Vétérans ayant combattu au Viêt-Nam. Ces études devraient se faire dans la population vietnamienne, déjà accidentellement atteinte durant la guerre, mais dont l'exposition reste encore d'actualité par l'alimentation contaminée, faisant d'elle une population idéale pour des études sur les conséquences sanitaires au long cours de la dioxine.

La connaissance de ces pathologies liées à l'AO va également permettre d'être plus attentif au dépistage plus intensif et plus précoce afin de prendre en charge au plus tôt et donc plus efficacement ces pathologies.

La dioxine contenue dans l'AO étant la même pouvant se retrouver dans notre alimentation, il est primordial de connaître tous les effets sur la santé des dioxines, notamment les conséquences d'une exposition minime au long cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. INSERM. Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? : Les éditions Inserm; 2000.
2. Association-d'Amitié-Franco-Vietnamienne-(AAFV). L'agent orange au Viêt-nam - Crime d'hier, tragédie d'aujourd'hui. Editions Tirésias; 2005.
3. ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES); 2000.
4. Ansbaugh N, Shannon J, Mori M, Farris PE, Garzotto M. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer. *Cancer*. 2013 Jul;119(13):2399-404.
5. Chamie K, DeVere White RW, Lee D, Ok JH, Ellison LM. Agent Orange exposure, Vietnam War veterans, and the risk of prostate cancer. *Cancer*. 2008 Nov;113(9):2464-70.
6. Giri VN, Cassidy AE, Beebe-Dimmer J, Ellis L, Smith DC, Bock CH, et al. Association between Agent Orange and prostate cancer: a pilot case-control study. *Urology*. 2004 Apr;63(4):757-60; discussion 60-1.
7. Kim JS, Lim HS, Cho SI, Cheong HK, Lim MK. Impact of Agent Orange exposure among Korean Vietnam veterans. *Ind Health*. 2003 Jul;41(3):149-57.
8. Pavuk M, Michalek JE, Schechter A, Ketchum NS, Akhtar FZ, Fox KA. Did TCDD exposure or service in Southeast Asia increase the risk of cancer in air force Vietnam veterans who did not spray agent orange? *J Occup Environ Med*. 2005 Apr;47(4):335-42.
9. National-Research-Council. Veterans and Agent Orange: Update 2010. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
10. Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE, Swaby JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology*. 1997 May;8(3):252-8.
11. Roumak VS, Poznyakov SP, Antonyuk VV, Nguyen QA, Sofronov GA. Consistent deterioration of general health status in South and North Vietnamese exposed to Agent Orange. *Organohalogen Compounds*. 1995;25:161-6.
12. Wittsiepe J, Schrey P, Ewers U, Selenka F, Wilhelm M. Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years (1989-1998). *Chemosphere*. 2000 May-Jun;40(9-11):1103-9.
13. Stellman JM, Stellman SD, Christian R, Weber T, Tomasallo C. The extent and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam. *Nature*. 2003 Apr;422(6933):681-7.
14. Gochfeld M. Dioxin in Vietnam--the ongoing saga of exposure. *J Occup Environ Med*. 2001 May;43(5):433-4.
15. Becher H, Flesch-Janys D. Dioxins and furans: epidemiologic assessment of cancer risks and other human health effects. *Environ Health Perspect*. 1998 Apr;106 Suppl 2:623-4.
16. Pöpke O. PCDD/PCDF: human background data for Germany, a 10-year experience. *Environ Health Perspect*. 1998 Apr;106 Suppl 2:723-31.
17. Kuratsune M, Yoshimura T, Matsuzaka J, Yamaguchi A. Epidemiologic study on Yusho, a Poisoning Caused by Ingestion of Rice Oil Contaminated with a Commercial Brand of Polychlorinated Biphenyls. *Environ Health Perspect*. 1972 Apr;1:119-28.
18. Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ. Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA*. 1992 Dec;268(22):3213-8.
19. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, et al. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science*. 1988 Jul;241(4863):334-6.
20. Landi MT, Consonni D, Patterson DG, Needham LL, Lucier G, Brambilla P, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin plasma levels in Seveso 20 years after the accident. *Environ Health Perspect*. 1998 May;106(5):273-7.
21. Bertazzi PA, Bernucci I, Brambilla G, Consonni D, Pesatori AC. The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure: a review. *Environ Health Perspect*. 1998 Apr;106 Suppl 2:625-33.
22. Schechter A, Ryan JJ, Masuda Y, Brandt-Rauf P, Constable J, Hoang DC, et al. Chlorinated and brominated dioxins and dibenzofurans in human tissue following exposure. *Environ Health Perspect*. 1994 Jan;102 Suppl 1:135-47.
23. Schechter A, Dai LC, Thuy LT, Quynh HT, Minh DQ, Cau HD, et al. Agent Orange and the Vietnamese: the persistence of elevated dioxin levels in human tissues. *Am J Public Health*. 1995 Apr;85(4):516-22.

RESUME

Introduction – L'Agent Orange est un désherbant qui a été utilisé durant la guerre du Viêt-Nam il y a près de 50 ans. Les conséquences sanitaires sont encore présentes de nos jours. Cette revue de la littérature a pour but d'effectuer un état des lieux sur ces conséquences sanitaires.

Méthodes – Les articles sont recherchés par les moteurs de recherche et par la littérature grise et sont analysés par la méthodologie préconisée par l'ANAES dans le « Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations ».

Résultats – 5 articles ont été recueillis par les moteurs de recherche et 2 articles par la littérature grise.

Discussion et conclusion – Les conséquences de l'exposition à l'Agent Orange sont le fait des effets néfastes de la dioxine, et peuvent se manifester par une chloracné, des néoplasies hématologiques et cancer de la prostate. Poursuivre les études sur le sujet et dans la population vietnamienne est primordial.