



16<sup>ème</sup> Congrès Français d'Acoustique  
11-15 Avril 2022, Marseille

## Association entre l'exposition au bruit et le risque de maladies cardio-métaboliques (diabète de type 2, hypertension artérielle ou maladie cardio-vasculaire)

Anita Houeto<sup>a</sup>, Élodie Faure<sup>a</sup>, Kathleen Godet<sup>a</sup>, Amandine Gelot<sup>a</sup>, Emmanuelle Correia<sup>a</sup>, Matthieu Quenez<sup>c</sup>, Vincent Gissinger<sup>c</sup>, Céline Domergue<sup>c</sup>, Valérie Janillon<sup>c</sup>, Bruno Vincent<sup>c</sup>, Pierre Jamard<sup>d</sup>, Antoine Perez Munoz<sup>d</sup>, Fanny Mietlicki<sup>d</sup>, Fanny Artaud<sup>a</sup>, Fatima Mohamed<sup>a</sup>, Lise Giorgis-Allemand<sup>b</sup>, Héritier Harris<sup>c</sup>, Salathé Marcel<sup>c</sup>, Anne-Sophie Evrard<sup>b</sup>, Gianluca Severi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Université Paris-Saclay, UVSQ, Univ. Paris-Sud, Inserm, Gustave Roussy, Équipe "Exposome et Hérité", CESP, 94805, Villejuif, France

<sup>b</sup> Univ Lyon, Univ Gustave Eiffel, Univ Lyon 1, UMRESTTE, UMR\_T9405, Lyon, France

<sup>c</sup> Acoucité, Observatoire de l'environnement sonore de la Métropole de Lyon, France

<sup>d</sup> Bruitparif, Centre d'évaluation technique de l'environnement sonore en Île-de-France, Paris, France

<sup>e</sup> Laboratoire d'épidémiologie numérique, Ecole polytechnique fédérale de Lausanne, Suisse

**Introduction :** L'exposition au bruit semble associée à un risque de développer une maladie cardio-métabolique (MCM) : hypertension artérielle (HTA), diabète de type 2 (DT2) ou infarctus du myocarde (IDM). Cependant, peu d'études explorent cette association en France. A notre connaissance, les études considérant les marqueurs de risque cardio-métaboliques (comme la tension artérielle, la glycémie ou le rythme cardiaque) sont également inexistantes en France et peu nombreuses à l'étranger. Suite à ce constat, le projet BROUHAHA a été proposé.

**Objectifs :** Le volet A de BROUHAHA vise à évaluer l'association entre l'exposition au bruit et le risque de développer une MCM et le volet B à évaluer l'association entre l'exposition au bruit à court terme et les variations des marqueurs cardio-métaboliques. **Méthodes :** Pour le volet A, l'estimation de l'exposition au bruit sera calculée à partir des cartes stratégiques de bruit au domicile de 22 000 femmes issues de la cohorte E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale), ayant résidé en Île-de-France (IdF) ou en Auvergne-Rhône-Alpes (AuRa) entre 2000 et 2018, puis mise en relation avec le risque de développer une MCM. Pour le volet B, une étude pilote sera menée auprès de 120 hommes et femmes de la cohorte E4N-G2 (enfants des femmes E3N), en bonne santé, habitant en IdF ou en AuRA. L'exposition au bruit sera évaluée pendant 7 jours consécutifs à l'aide d'un dosimètre et de l'application NoiseCapture®. Les marqueurs cardio-métaboliques (activité physique, sommeil, rythme cardiaque, pression artérielle et glycémie) seront mesurés avec un bracelet, un tensiomètre et un capteur de glycémie connectés.

## 1 Introduction

L'Organisation Mondiale de la santé (OMS) a récemment élaboré des lignes directrices relatives au bruit dans l'environnement, en se fondant sur les effets néfastes de l'exposition à ce type de bruit sur la santé [1]. Des études épidémiologiques ont montré des associations entre l'exposition au bruit des transports et les perturbations du sommeil [2-4], la dégradation des performances cognitives chez l'enfant [5], le diabète de type 2 (DT2) [6,7], des maladies cardiovasculaires (MCV) comme l'hypertension artérielle (HTA) [8,9], l'accident vasculaire cérébral (AVC) [10,11] et l'infarctus du myocarde (IDM) [12,10,13].

L'exposition au bruit perturbe le sommeil et occasionne du stress. Si l'exposition est prolongée dans le temps, le stress provoque une cascade de phénomènes physiopathologiques entraînant une libération excessive d'hormones de stress telles que le cortisol [14] ou les catécholamines (adrénaline, dopamine) [15]. Cette libération excessive d'hormones de stress entraîne ensuite une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque [16], causée par la vasoconstriction [17]. Ces phénomènes favorisent à leur tour le développement de facteurs de risque vasculaire cérébral tels que l'HTA, l'augmentation de la glycémie et puis la manifestation du DT2 [9] et des pathologies cardiovasculaires telles que l'AVC et l'IDM [16,18,19].

Peu d'études en France investiguent sur l'exposition au bruit et ses effets sur la santé. Pourtant, près de 26 millions de Français sont exposés à des niveaux de bruit des transports supérieurs à 55 dB(A) selon l'indicateur  $L_{den}$  [20]. L'OMS considère qu'à des niveaux supérieurs à 40 dB(A) la nuit et à 45-54 dB(A) en journée, des effets extra-auditifs du bruit peuvent se manifester à savoir : les troubles du sommeil, le DT2, l'HTA, les MCV [1]. D'autre part, la littérature décrivant les effets à court terme du bruit sur des paramètres physiologiques est très limitée.

Les revues de la littérature de Van Kempen *et al.* [12] et de Zare Sakhvidi *et al.* [6] ont identifié plusieurs limites aux études existantes : temps de suivi des populations insuffisant, effectifs réduits, indisponibilité de certains facteurs de risque

individuels, non prise en compte des niveaux de bruit diurnes, nocturnes et journaliers, absence de distinction des sources des émissions sonores (bruit lié au trafic routier, ferré ou aérien), ou encore non-distinction du type de diabète (type 1 ou 2).

Par ailleurs, la littérature sur la relation entre l'exposition au bruit et le risque d'HTA est très parcimonieuse sur les différences liées au sexe. Certaines études ont trouvé une association chez les hommes mais pas chez les femmes [10,21]. Ces différences pourraient notamment être expliquées par l'interaction entre les hormones féminines et les systèmes de régulation.

Enfin, la littérature des effets du bruit sur le sommeil suggère que les perturbations du sommeil pourraient jouer un rôle de médiation et/ou de modération dans l'association entre l'exposition au bruit et le risque de DT2, HTA ou autre MCV [2,3].

Dans ce contexte, le projet BROUHAHA a pour objectif d'évaluer l'association entre l'exposition au bruit des transports et le risque de maladies cardio-métaboliques (DT2, HTA, AVC et IDM) dans son volet A, et d'évaluer l'association entre l'exposition au bruit à court terme et des marqueurs cardio-métaboliques intermédiaires dans son volet B. Pour répondre à ces objectifs, BROUHAHA propose de surmonter les limites identifiées par Van Kempen *et al.* [12] et celle de Zare Sakhvidi *et al.* [6] en associant des données provenant de la cohorte prospective E3N-E4N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale, Étude Épidémiologique des Enfants de femmes de l'Éducation Nationale), à des cartes de bruit des transports, grâce à un Système d'Information Géographique.

## 2 Méthodes

### 2.1 Volet A

#### Population d'étude

Le volet A de BROUHAHA repose sur la cohorte prospective E3N (Étude Épidémiologique auprès des femmes de l'Éducation Nationale) qui s'intéresse à l'impact du mode de vie, de l'alimentation, de l'environnement et de la consommation de

médicaments sur la santé des femmes. Elle porte sur 98 995 françaises âgées de 40 à 65 ans et affiliées à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), un régime national d'assurance maladie couvrant majoritairement les enseignants lors de l'inclusion en 1990. Les participantes ont été inscrites après avoir signé un consentement éclairé et rempli l'auto-questionnaire d'inclusion. Les questionnaires de suivi sont envoyés tous les 2 à 3 ans environ, le plus récent datant de juin 2021. Depuis 2004, la MGEN transmet trimestriellement des informations sur les soins de ville et les traitements remboursés des femmes.

Pour le volet A, la population d'analyse comprend 22 000 femmes ayant résidé en Île-de-France (IdF) ou en Auvergne-Rhône-Alpes (AuRa) entre 2000 et 2018.

### Évaluation de l'exposition au bruit

La mesure de l'exposition au bruit des participantes se fera en trois étapes :

#### 1) Géocodage des adresses des participantes

Le géocodage des adresses des participantes sera effectué avec le géocodeur BD Adresse for ArcGIS [22]. Un géocodage avec une précision de 82 % à l'adresse exacte, 8 % à la voie, 6 % au lieu-dit et 4 % à la mairie de résidence est attendu. Cette précision permettra une estimation au plus juste des niveaux de bruit.

#### 2) Estimation de l'exposition au bruit à chaque adresse

L'exposition au bruit des transports des participantes sera estimée à partir de Cartes Stratégiques de Bruit (CSB). Les CSB présentent des estimations du niveau de bruit des transports obtenues par modélisation à partir des données descriptives du territoire et des sources de bruit [23].

Pour les participantes résidant en agglomération de plus de 100 000 habitants au sein des régions IDF ou AuRa, cette estimation se fera à partir de CSB dites d'agglomération (toutes infrastructures de transports, quel que soit le trafic). En dehors de ces périmètres, les CSB des grandes infrastructures de transport produites par les services de l'État seront utilisées. Les niveaux de bruit estimés à partir des CSB pourront être comparés aux mesures collectées par Bruitparif et Acoucity sur leurs territoires. Les CSB ont été produites à partir de 2007, puis, mises à jour tous les cinq ans conformément aux exigences de la Directive Européenne 2002/49/CE[24]. Pour chaque participante, il sera donc possible d'attribuer trois valeurs en fonction de la période d'exposition : valeurs des CSB de 2007 pour la période 2000-2006, valeurs des CSB de 2012 pour la période 2007-2012, valeurs des CSB de 2017 pour la période 2013-2018.

Pour caractériser l'exposition au bruit des participantes les indicateurs globaux harmonisés au niveau européen  $L_{den}$  (*Level day-evening-night*) et  $L_n$  (*Level night*) pour chacune des trois sources de bruit des transports : bruit routier, bruit ferré et bruit aérien seront utilisés. Les valeurs de ces indicateurs seront fournies à partir de 45 dB(A) en  $L_{den}$  et de 40 dB(A) en  $L_n$ , selon une résolution spatiale de 5 mètres en IdF et 10 mètres en AuRa et à la résolution du dB(A), sauf pour le bruit aérien en AuRa où la résolution sera par pas de 5 dB(A).

### 3) Évaluation de l'exposition totale pour chaque participante

Pour chaque participante, sur la période d'étude (2000-2018) 19 valeurs annuelles de chaque indicateur  $L_{den}$  et  $L_n$  et source de bruit, tenant compte du lieu de résidence de la participante seront donc disponibles, soit 114 valeurs (19 années x 2 indicateurs ( $L_{den}$  et  $L_n$ ) x 3 sources de bruit (routier, ferré et aérien) au total. En cas de déménagement au cours d'une année, les valeurs attribuées correspondront à la moyenne énergétique pondérée des valeurs annuelles de chaque résidence, au prorata du temps passé dans chaque résidence. Les valeurs moyennes cumulées d'exposition au bruit sur différentes périodes pourront donc être obtenues en calculant la moyenne énergétique des valeurs annuelles.

La multi-exposition au bruit (exposition simultanée à plusieurs sources de bruit) est un sujet complexe qui ne fait l'objet, à l'heure actuelle, d'aucun consensus scientifique quant à sa méthode d'évaluation. Deux approches expérimentales sont actuellement mises en œuvre par Acoucity et Bruitparif pour tenir compte de la multi-exposition au bruit. Elles s'appuient d'une part pour les effets relatifs à l'exposition à chaque source de bruit, sur les courbes dose-réponse publiées par l'OMS [25] et d'autre part, sur les différentes valeurs de référence disponibles [1]. Les deux approches seront utilisées pour estimer l'exposition globale au bruit des transports, sur l'ensemble de la période en tenant compte de l'histoire résidentielle de chaque participante.

### Incidence de DT2, d'HTA, d'AVC et d'IDM

Les questionnaires envoyés aux femmes de la cohorte E3N ont permis de collecter des données sur le diagnostic de DT2, d'HTA, d'AVC et d'IDM, ainsi que sur les facteurs de risque connus ou suspectés de ces maladies : âge, indice de masse corporelle (IMC), consommation d'alcool, facteurs reproductifs, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux de la ménopause (THM), niveau d'activité physique, niveau d'éducation, statut tabagique, antécédent familial d'HTA, antécédent familial de diabète, hypercholestérolémie et habitudes alimentaires.

À partir de la base médico-administrative de la MGEN, une femme est considérée comme cas de DT2 si elle avait eu au moins deux remboursements d'antidiabétique en moins d'un an, et d'HTA lorsqu'elle avait eu au moins un remboursement d'antihypertenseur. Les déclarations d'AVC et d'IDM ont été validées suite à un examen rigoureux des documents médicaux transmis par les médecins référents des participantes.

### Statistiques

L'analyse statistique des données sera effectuée à l'aide des logiciels SAS 9.4 et R.

Dans le volet A, des analyses descriptives des caractéristiques des participantes à l'inclusion dans l'étude (en 2000) seront effectuées en fonction de l'évènement d'intérêt (DT2, HTA, AVC ou IDM) et du niveau d'exposition au bruit caractérisé par six variables (2 indicateurs ( $L_{den}$  et  $L_n$ ) x 3 sources de bruit). Afin d'identifier des groupes de femmes ayant une même évolution d'exposition au bruit au cours du temps, des modèles mixtes à classes latentes (package R LCMM [26]) seront utilisés pour modéliser les trajectoires de chacun des indicateurs. La

multi-exposition au bruit sera prise en compte par la méthode des variables latentes, qui permettra de construire un marqueur global de l'exposition au bruit à partir des six variables initiales.

Des modèles de Cox avec l'âge en échelle de temps seront utilisés pour étudier l'association entre l'exposition au bruit et la survenue de DT2, d'HTA, d'AVC ou d'IDM. Les six variables d'exposition au bruit ainsi que les trois variables de multi-exposition précédemment calculées par la méthode Acoucity, la méthode Bruitparif et la méthode à variable latente seront considérées comme dépendantes du temps dans des modèles séparés. Afin de déterminer si une variable d'exposition a plus d'effet qu'une autre, deux modèles incluant les trois variables sur la source du bruit (routier, ferré et aérien), selon les indicateurs  $L_{den}$  puis  $L_n$  seront également estimés. Des modèles de Cox ou des modèles joints seront également utilisés afin d'étudier l'association entre les trajectoires de l'exposition au bruit au cours du temps et la survenue de DT2, d'HTA, d'AVC ou d'IDM. Toutes les analyses seront ajustées sur les principaux facteurs de risque individuels disponibles (âge, sexe, IMC, profession, etc.).

## 2.2 Volet B

### Population d'étude

Le volet B de BROUHAHA repose sur la cohorte E4N (Etude Epidémiologique auprès des enfants de femmes de l'Education Nationale) qui vise à prolonger la cohorte E3N en incluant les membres de la famille des femmes E3N. L'étude familiale E3N-E4N réunit pour le moment deux générations :

- Les femmes E3N et les pères biologiques de leurs enfants (E4N-G1) qui représentent la première génération. Le recrutement des pères a commencé en 2014 et est toujours en cours (environ 18 000 hommes incluent actuellement).
- Leurs enfants qui représentent la deuxième génération (E4N-G2). Le recrutement des enfants a commencé en 2018 et est toujours en cours (environ 20 000 enfants nés entre 1947 et 1993 inscrits actuellement).

L'étude familiale E3N-E4N réunira à terme trois générations après inclusion des petits-enfants, qui représenteront la troisième génération (E4N-G3).

Pour le volet B de BROUHAHA, 120 participants (femmes et hommes) E4N-G2 seront sélectionnés parmi les volontaires, selon les critères d'inclusion suivants :

- Résider actuellement en IDF ou en AuRA
- Ne pas avoir prévu de déménager dans les six prochains mois, en dehors de cette région
- Disposer d'un smartphone de type Android et être à l'aise avec les technologies connectées
- Disposer d'un forfait internet mobile
- Sortir de chez soi au moins une heure par jour, tous les jours de la semaine
- Être en bonne santé cardio-métabolique (pas de traitement pour un diabète ou pour une maladie cardiovasculaire)
- Avoir une bonne audition sans appareillage

- Ne pas travailler la nuit ou ne pas être en travail posté (travail en équipes successives alternantes)
- S'il s'agit d'une femme, ne pas être enceinte
- Ne pas faire l'objet d'une mesure de protection juridique (sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle)
- Être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime
- Avoir consenti à l'étude en complétant et signant le formulaire de consentement

### Évaluation de l'exposition au bruit

L'exposition au bruit des participants sera évaluée pendant sept jours consécutifs à l'aide de capteurs de bruit dont seront équipés les participants. Les capteurs de bruit permettront de caractériser les variations du bruit au cours de la semaine et d'estimer l'exposition au bruit plus précisément qu'avec les CSB. Deux méthodes de mesure seront utilisées.

#### 1) Application NoiseCapture®

La première méthode se basera sur NoiseCapture®, une application Android gratuite, développée conjointement par l'Unité Mixte de Recherche en Acoustique Environnementale (Umrae) et l'équipe DECIDE du Lab-STICC (CNRS), avec le soutien de la Commission européenne. NoiseCapture® ne permettant pas de mesurer l'environnement sonore de façon continue mais uniquement sur une courte durée, une mesure sera effectuée par le participant à chaque changement d'environnement sonore correspondant à un changement de lieu physique : chez soi, déplacement piéton dans la rue, déplacement dans un magasin, repos dans un parc, ou trajet en voiture, en train... Chaque mesure de bruit sera combinée avec une trace GPS [27]. L'utilisation de NoiseCapture® nécessitera de calibrer les téléphones des participants et de les former à l'utilisation de l'application. Pour cela, une vidéo pédagogique sera élaborée par Acoucity, en partenariat avec l'Umrae et diffusée aux participants lors d'une réunion de préparation. À chaque mesure, le participant sera invité à compléter des informations sur son environnement et le type de bruit dominant à partir d'une liste prédéfinie dans l'interface NoiseCapture®.

L'utilisation de NoiseCapture® permettra d'obtenir des données sur : les indicateurs de niveau sonore (minimum, LA90 (niveau de bruit dépassé de 90% de la période de mesure avec pondération fréquentielle A), LA50 (niveau de bruit dépassé de 50% de la période de mesure pondéré A), LA10 (niveau de bruit dépassé de 10% de la période de mesure pondéré A) et maximum et LAeq (niveau de bruit moyen équivalent pondéré A) en dB (A), la durée de mesure en seconde et la précision GPS en mètre.

#### 2) Utilisation d'un dosimètre

La seconde méthode sera basée sur des dosimètres individuels Convergence Instruments®, mis à disposition par Bruitparif. Une formation des participants au port du dosimètre et à son positionnement est prévue lors d'une réunion de préparation. Ces dosimètres seront portés par les participants sur l'anse d'un sac à dos ou au poignet lorsqu'ils seront à l'extérieur ou sur une table lorsqu'ils seront à l'intérieur d'une pièce. Ces dosimètres ont la capacité de capter des bruits dont le niveau est supérieur à 30 dB(A) ; ce qui est tout à fait adapté à l'estimation de l'exposition au

bruit, notamment la nuit. La mesure de bruit sera faite de façon continue jour et nuit. Les données seront stockées dans le dosimètre lui-même puis extraites par Bruitparif pour être ensuite analysées et exploitées. Les indicateurs acoustiques qui seront recueillis par le dosimètre sont : LAeq et LCEq (niveau sonore moyen équivalent pondéré C), à 1 seconde.

Le dosimètre n'étant pas équipé d'un module GPS, les participants téléchargeront l'application GPS Logger® pour enregistrer de façon continue leurs traces GPS pendant les sept jours de mesures.

### Mesures des paramètres physiologiques

#### - Mesure de l'activité physique, du sommeil et du rythme cardiaque

Les mesures de l'activité physique, du sommeil et du rythme cardiaque seront réalisées à l'aide du bracelet connecté Pulse HR Withings® apparié à l'application Health Mate®. Le bracelet sera porté au poignet de façon continue jour et nuit par les participants. Les données seront enregistrées de façon continue par le bracelet connecté et synchronisées à partir de l'application Health Mate®, par les participants. Les données collectées seront les suivantes :

- Activité physique : type d'activité physique, durée en minutes, nombre de pas, distance parcourue en kilomètres et calories brûlées en Kcal
- Sommeil : durée en heures, profondeur, nombre de réveils, temps d'éveil en minutes, régularité des heures de sommeil
- Rythme cardiaque.

Cet outil a déjà été utilisé dans plusieurs études mesurant ces mêmes paramètres physiologiques [28,29].

#### - Mesure de la pression artérielle

La mesure de la pression artérielle sera réalisée quatre fois par jour : au lever, à midi, en fin de journée et au coucher), à avec le tensiomètre connecté BPM Connect Withings® [30]. Les participants resteront assis au calme pendant cinq minutes aux termes desquelles, ils effectueront les mesures de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique en mmHg.

#### - Mesure du taux de glucose dans le liquide interstitiel

Le taux de glucose dans le liquide interstitiel (liquide qui entourant les cellules sous la peau) des participants sera mesuré en mg/dL grâce au capteur de glycémie Abbott® apparié à l'application LibreLink®. Ce capteur de glycémie est recommandé par l'ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes ) [31] et présente l'avantage d'être non invasif car aucune piqûre n'est à effectuer. Le capteur de glycémie sera apposé à l'arrière du bras des participants et porté de façon continue jour et nuit pendant 7 jours. Les données seront enregistrées de façon continue et synchronisées à partir de l'application LibreLink®. Quatre fois par jour (au lever, à midi, en fin de journée et au coucher) par les participants en scannant le capteur.

### Autres mesures

Afin d'inclure de potentielles variables de confusion dans les associations recherchées, d'autres données seront

collectées à partir d'auto-questionnaires complétés en ligne par les participants. Des données sur le poids, la taille, la sensibilité au bruit et le statut hormonal chez les femmes seront collectées la veille de la période de mesure. Des données sur le sommeil, le niveau de stress, la consommation d'alcool, de tabac et autres produits récréatifs seront collectées journalièrement.

Des données sur l'alimentation seront également collectées en demandant aux participants de prendre en photos leurs repas et apports alimentaires journaliers à l'aide de l'application mobile MyFoodRepo® [32] conçue par le laboratoire d'épidémiologie numérique de l'école polytechnique fédérale de Lausanne, Suisse.

### Statistiques

L'analyse statistique des données sera effectuée à l'aide des logiciels SAS 9.4 et R. Les analyses statistiques du volet B se décomposeront en deux temps :

#### - Volet B1 : Étude de validation de l'exposition au bruit et de l'acceptabilité des mesures

Les mesures effectuées avec NoiseCapture® seront comparées à celles effectuées par le dosimètre, grâce à des méthodes de concordances (graphiques de Bland et Altman [33], coefficient de corrélation intra-classe et coefficient de concordance de Lin).

Les données issues des mesures seront comparées aux valeurs issues des CSB à la résidence des participants. Des valeurs prédictives du bruit par NoiseCapture® d'une part et par dosimètre d'autre part seront obtenues à partir des modèles linéaires ajustés sur des variables individuelles (âge, sexe, profession, etc.) et des variables environnementales (statut urbain/rural, statut socio-économique de l'IRIS de résidence etc.). Les modèles prédictifs obtenus seront ensuite appliqués aux participants du volet A afin de vérifier l'impact de la différence de la mesure du bruit sur les mesures d'associations entre niveaux de bruit et l'évènement d'intérêt selon l'outil utilisé. Enfin, l'acceptabilité des participants à un tel protocole de mesures individuelles de bruit et de mesures physiologiques par des dispositifs connectés pendant une semaine sera étudiée par l'examen des réponses aux questions posées dans les auto-questionnaires.

#### - Volet B2 : Évaluation de l'association entre l'exposition au bruit mesuré quotidiennement et les variables physiologiques

L'association entre le niveau sonore et le rythme cardiaque, le taux de glucose ou la qualité du sommeil sera estimée à l'aide de modèles linéaires mixtes permettant de tenir compte de la corrélation intra-sujet.

Des modèles de séries temporelles pour données de grande dimension seront utilisés pour étudier les variations de la relation entre le bruit et les mesures physiologiques. Toutes les analyses seront ajustées sur les facteurs individuels de risque disponibles dans la cohorte (âge, sexe, IMC, stress, apports alimentaires, consommation d'alcool, de tabac et autres produits récréatifs, sensibilité au bruit et statut hormonal pour les femmes). Enfin, des analyses de médiation et de modération [34] seront effectuées afin de regarder si la qualité du sommeil joue un rôle de médiateur et/ou de modération dans la relation entre l'exposition au bruit et les mesures physiologiques.

### 3 Discussion

BROUHAHA vise à évaluer l'association entre l'exposition au bruit des transports et le risque de maladies cardio-métaboliques (DT2, HTA, AVC et IDM) dans son volet A, et l'association entre l'exposition au bruit à court terme et des marqueurs cardio-métaboliques intermédiaires dans son volet B. Le volet A de BROUHAHA permettra d'améliorer les connaissances actuelles sur le sujet, en évitant les biais identifiés dans les précédentes études. Ce volet présente de nombreux atouts. Les différentes sources de bruit (trafic routier, ferré ou aérien) seront distinguées et les bruits nocturnes seront séparés des bruits de l'ensemble de la journée. Aussi, les cas de maladies cardio-métaboliques seront identifiés à partir de la base médico-administrative de la MGEN et/ou validés par l'examen des documents médicaux transmis par les médecins référents des participantes, contrairement à la plupart des études utilisant uniquement des données autodéclarées.

Le volet B permettra non seulement d'apporter des éclaircissements sur ces relations qui jusque-là ne sont quasiment pas étudiées, mais également de déterminer la méthode de mesure de l'exposition au bruit la plus adaptée à ce type d'étude. Comme le volet A, le volet B présente également de nombreux atouts. Il repose sur l'utilisation d'outils connectés présentant l'avantage de réaliser des mesures physiologiques et des mesures d'exposition continues dans des conditions réelles. Ainsi, les mesures d'activité physique et de sommeil seront effectuées dans les conditions de vie habituelles des participants. Contrairement aux mesures autodéclarées, elles seront moins sujettes aux biais de rappel [35]. La glycémie et le rythme cardiaque seront mesurées en continu et leur variabilité sera mise en relation avec les niveaux de bruit.

Cependant, il existe également plusieurs défis à relever dans ce volet. Le premier consistera à limiter le nombre de données manquantes car, compte tenu de la fréquence et de la diversité des mesures à effectuer chaque jour par les participants, certaines mesures pourraient être oubliées par les participants. Pour limiter ces oublis, des SMS de rappel seront envoyés aux participants tous les jours. Enfin, les mesures physiologiques effectuées par les outils connectés ne seront pas à l'aveugle. Le comportement des participants pourrait donc être modifié (augmentation de l'activité physique, coucher plus tôt que l'habitude, réduction de l'apport calorique par exemple).

BROUHAHA est un projet novateur dont les résultats pourraient permettre de mieux comprendre les impacts de l'exposition au bruit sur la santé.

**Contribution des auteurs** AH, EF, A-SE, LG-A, EC, FM, BV et GS ont contribué au développement et à la conception du protocole. KG, MQ, VG, CD, VJ, BV, PJ, AP-M, AG et FM sont impliqués dans l'évaluation de l'exposition au bruit des participantes. HH, SM et EC sont impliqués dans l'évaluation des apports alimentaires des participantes. FA et FM ont élaboré le plan d'analyse statistique. AH, EF et A-SE ont rédigé le manuscrit avec la contribution critique de tous les autres auteurs qui ont lu et approuvé le manuscrit final.

**Déclaration d'intérêt** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt avec cette étude.

**Financement** Ce projet de recherche a été financé par la Fondation de France. Cette recherche est réalisée grâce aux données issues de la cohorte familiale E3N-E4N de l'Inserm. Les données issues de la cohorte E3N ont reçu le soutien de la MGEN, l'Institut GUSTAVE ROUSSY et la Ligue contre le Cancer pour la constitution et le maintien de la cohorte E3N. Les données issues de la cohorte E3N-E4N ont bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche, dans le cadre du programme "Investissements d'avenir" portant la référence ANR-10-COHO-0006 ainsi que d'une subvention du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation pour charges de service public sous la référence n°2103 586016.

### Remerciement

Les auteurs tiennent à remercier tous les participants inscrits dans la cohorte E3N-E4N pour leur fidèle participation.

### Références

- [1] Who *Environmental Noise Guidelines for the European Region*; 2018; ISBN 978-92-890-5356-3.
- [2] Nassur, A.-M.; Léger, D.; Lefèvre, M.; Elbaz, M.; Mietlicki, F.; Nguyen, P.; Ribeiro, C.; Sineau, M.; Laumon, B.; Evrard, A.-S. The Impact of Aircraft Noise Exposure on Objective Parameters of Sleep Quality: Results of the DEBATS Study in France. *Sleep Medicine* 2019, 54, 70–77.
- [3] Brink, M.; Schäffer, B.; Vienneau, D.; Pieren, R.; Foraster, M.; Eze, I.C.; Rudzik, F.; Thiesse, L.; Cajochen, C.; Probst-Hensch, N.; et al. Self-Reported Sleep Disturbance from Road, Rail and Aircraft Noise: Exposure-Response Relationships and Effect Modifiers in the SiRENE Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019, 16, 4186.
- [4] Basner, M.; McGuire, S. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Effects on Sleep. *IJERPH* 2018, 15, 519.
- [5] Stansfeld, S.; Clark, C. Health Effects of Noise Exposure in Children. *Curr Environ Health Rep* 2015, 2, 171–178.
- [6] Zare Sakhvidi, M.J.; Zare Sakhvidi, F.; Mehrparvar, A.H.; Foraster, M.; Dadvand, P. Association between Noise Exposure and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental Research* 2018, 166, 647–657.
- [7] Münzel, T.; Sørensen, M.; Schmidt, F.; Schmidt, E.; Steven, S.; Kröller-Schön, S.; Daiber, A. The Adverse Effects of Environmental Noise Exposure on Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *Antioxidants & Redox Signaling* 2018, 28, 873–908.
- [8] Skogstad, M.; Johannessen, H.A.; Tynes, T.; Mehlum, I.S.; Nordby, K.-C.; Lie, A. Systematic Review of the Cardiovascular Effects of Occupational Noise. *OCCMED* 2016, 66, 10–16.
- [9] Kourieh, A.; Giorgis-Allemand, L.; Bouaoun, L.; Lefèvre, M.; Champelovier, P.; Lambert, J.; Laumon, B.; Evrard, A.-

- S. Incident Hypertension in Relation to Aircraft Noise Exposure: Results of the DEBATS Longitudinal Study in France. *Occup Environ Med* 2022, oemed-2021-107921.
- [10] Evrard, A.-S.; Lefèvre, M.; Champelovier, P.; Lambert, J.; Laumon, B. Does Aircraft Noise Exposure Increase the Risk of Hypertension in the Population Living near Airports in France? *Occup Environ Med* 2017, 74, 123–129.
- [11] Münzel, T.; Sørensen, M.; Daiber, A. Transportation Noise Pollution and Cardiovascular Disease. *Nat Rev Cardiol* 2021, 18, 619–636.
- [12] Van Kempen, E.; Casas, M.; Pershagen, G.; Foraster, M. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Cardiovascular and Metabolic Effects: A Summary. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018, 15, 379.
- [13] Pyko, A.; Andersson, N.; Eriksson, C.; de Faire, U.; Lind, T.; Mitkovskaya, N.; Ögren, M.; Östenson, C.-G.; Pedersen, N.L.; Rizzuto, D.; et al. Long-Term Transportation Noise Exposure and Incidence of Ischaemic Heart Disease and Stroke: A Cohort Study. *Occup Environ Med* 2019.
- [14] Wagner, J.; Cik, M.; Marth, E.; Santner, B.I.; Gallasch, E.; Lackner, A.; Raggam, R.B. Feasibility of Testing Three Salivary Stress Biomarkers in Relation to Naturalistic Traffic Noise Exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2010, 213, 153–155
- [15] Hammoudi, N.; Aoudi, S.; Tizi, M.; Larbi, K.; Bougherbal, R. Rôle du bruit dans le développement de l'hypertension artérielle en milieu aéroportuaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2013, 62, 166–171.
- [16] Hahad, O.; Prochaska, J.H.; Daiber, A.; Münzel, T. Environmental Noise-Induced Effects on Stress Hormones, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction: Key Factors in the Relationship between Cerebrocardiovascular and Psychological Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019, 2019, 1–13.
- [17] Eriksson, C.; Pershagen, G. *Biological Mechanisms Related to Cardiovascular and Metabolic Effects by Environmental Noise*; 2018.
- [18] Maschke, C.; Rupp, T.; Hecht, K.; Maschke, C. The Influence of Stressors on Biochemical Reactions - a Review of Present Scientific Findings with Noise. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2000, 203, 45–53.
- [19] Selander, J.; Bluhm, G.; Theorell, T.; Pershagen, G.; Babisch, W.; Seiffert, I.; Houthuijs, D.; Breugelmans, O.; Vigna-Taglianti, F.; Antoniotti, M.C.; et al. Saliva Cortisol and Exposure to Aircraft Noise in Six European Countries. *Environmental Health Perspectives* 2009, 117, 1713–1717.
- [20] Muzet, A.; Tinguely, G.; Berengier, M.; Coignard, F.; Evrard, A.S.; Faburel, G.; Lelong, J.; Lepoutre, P.; Miettlicki, F.; Nolli, M.; et al. *Évaluation Des Impacts Sanitaires Extra-Auditifs Du Bruit Environnemental : Saisine 2009-SA-0333 : Avis de l'ANSES : Rapport d'expertise Collective*; Agence Nationale De Sécurité Sanitaire - Anses, 2013;
- [21] Jarup, L.; Babisch, W.; Houthuijs, D.; Pershagen, G.; Katsouyanni, K.; Cadum, E.; Dudley, M.-L.; Savigny, P.; Seiffert, I.; Swart, W.; et al. Hypertension and Exposure to Noise near Airports: The HYENA Study. *Environ. Health Perspect.* 2008, 116, 329–333.
- [22] Faure, E.; Danjou, A.M.N.; Clavel-Chapelon, F.; Boutron-Ruault, M.-C.; Dossus, L.; Fervers, B. Accuracy of Two Geocoding Methods for Geographic Information System-Based Exposure Assessment in Epidemiological Studies. *Environ Health* 2017, 16, 15.
- [23] Bruitparif les cartes stratégiques de bruit (CSB).
- [24] Parlement européen et conseil de l'union ; européenne directive 2002/49/ce du parlement européen et du conseil du 25 Juin 2002 relative à l'évaluation et à la gestion du bruit dans l'environnement 2002.
- [25] Bruitparif *Impacts Sanitaires Du Bruit Des Transports Dans La Zone Dense de La Région Île-de-France* ; 2019.
- [26] Proust-Lima, C.; Philipps, V.; Lique, B. Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes: The R Package Lcmm. *Journal of Statistical Software* 2017, 78, 1–56.
- [27] Picaut, J.; Fortin, N.; Bocher, E.; Petit, G.; Aumond, P.; Guillaume, G. An Open-Science Crowdsourcing Approach for Producing Community Noise Maps Using Smartphones. *Building and Environment* 2019, 148, 20–33.
- [28] Delrieu, L.; Anota, A.; Trédan, O.; Freyssen, D.; Maire, A.; Canada, B.; Fournier, B.; Febvey-Combes, O.; Pilleul, F.; Bouhamama, A.; et al. Design and Methods of a National, Multicenter, Randomized and Controlled Trial to Assess the Efficacy of a Physical Activity Program to Improve Health-Related Quality of Life and Reduce Fatigue in Women with Metastatic Breast Cancer: ABLE02 Trial. *BMC Cancer* 2020, 20, 622.
- [29] Moayed, Y.; Hershman, S.G.; Henricksen, E.J.; Lee, R.; Han, J.; Bougouin, W.; Khush, K.K.; Ross, H.J.; Teuteberg, J.J. Remote Mobile Outpatient Monitoring in Heart Transplant (ReBOOT): A Pilot Study. *Canadian Journal of Cardiology* 2020, 36, 1978.e9-1978.e10.
- [30] Treskes, R.W.; van Winden, L.A.M.; van Keulen, N.; van der Velde, E.T.; Beeres, S.L.M.A.; Atsma, D.E.; Schali, M.J. Effect of Smartphone-Enabled Health Monitoring Devices vs Regular Follow-up on Blood Pressure Control Among Patients After Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020, 3, e202165.
- [31] Danne, T.; Nimri, R.; Battelino, T.; Bergenstal, R.M.; Close, K.L.; DeVries, J.H.; Garg, S.; Heinemann, L.; Hirsch, I.; Amiel, S.A.; et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Dia Care* 2017, 40, 1631–1640.
- [32] El Fatouhi, D.; Héritier, H.; Allémann, C.; Malisoux, L.; Laouali, N.; Riveline, J.-P.; Salathé, M.; Fagherazzi, G. Associations Between Device-Measured Physical Activity and Glycemic Control and Variability Indices Under Free-Living Conditions. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2021, dia.2021.0294.
- [33] Bland, J.M.; Altman, D.G. *Measuring Agreement in Method Comparison Studies: Statistical Methods in Medical Research* 2016.
- [34] Valeri, L.; VanderWeele, T.J. Mediation Analysis Allowing for Exposure-Mediator Interactions and Causal Interpretation: Theoretical Assumptions and Implementation with SAS and SPSS Macros. *Psychological Methods* 2013, 18, 137–150.
- [35] Unick, J.L.; Lang, W.; Williams, S.E.; Bond, D.S.; Egan, C.M.; Espeland, M.A.; Wing, R.R.; Tate, D.F. Objectively-Assessed Physical Activity and Weight Change in Young Adults: A Randomized Controlled Trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017, 14, 165.