

Investigations épidémiologiques dans une entreprise de production de vitamines de l'Allier

InVS-DST, Février 2007

Rapport intermédiaire
destiné à la Direction Générale de la Santé
et à la Direction Générale du Travail

Yuriko IWATSUBO, Laetitia BENEZET, Odile BOUTOU-KEMPF, Emeline CHABAULT, Joëlle FEVOTTE,
Loïc GARRAS, Marcel GOLDBERG, Danièle LUCE, Corinne PILORGET, Ellen IMBERNON

Remerciements

Les auteurs remercient les membres du conseil scientifique :

- Pr Vito FOA, Professeur de médecine du travail à l'université de Milan
- Pr Paul LANDAIS, Professeur de biostatistique, Hôpital Necker-Enfants Malades
- Isabelle STUCKER, directeur de recherche en épidémiologie à l'INSERM U754

Ils remercient par ailleurs, la Direction et le Service de santé au travail de l'usine ainsi que l'ensemble des salariés qui ont contribué à la réalisation des études épidémiologiques.

Table des matières

Résumé	3
1. Contexte	5
2. Etude descriptive des données du programme de dépistage par échographie abdominale	6
2.1. Recueil de l'information.....	6
2.2. Résultats.....	6
3. Etude de cohorte.....	8
3.1. Objectifs	8
3.2. Méthodes, état d'avancement et difficultés rencontrées	8
3.2.1. Saisie des données d'identification	8
3.2.2. Obtention du statut vital et des causes de décès	9
3.2.3. Saisie des données professionnelles	9
3.2.4. Inclusion des salariés des entreprises sous-traitantes	10
3.2.5. Constitution du groupe de travail de salariés et description de ses activités	10
3.2.6. Recensement des personnes atteintes de cancer du rein	10
3.3. Premiers résultats	11
3.3.1. Description générale de la cohorte	11
3.3.2. Recensement complémentaire des cas de cancer du rein parmi les salariés et ex salariés de l'usine	12
3.3.3. Mortalité par cause de 1968 à 2002	12
3.3.4. Ratio d'incidence standardisé de cancer du rein de 1989 à 2003	15
3.3.5. Bilan actuel de l'étude de cohorte.....	16
4. Etude cas-témoins.....	16
4.1. Objectif.....	16
4.2. Matériel et méthodes	16
4.2.1. Population étudiée.....	16
4.2.2. Evaluation des expositions spécifiques à Adisseo	18
4.2.3. Evaluation des expositions non spécifiques à Adisseo	22
4.2.4. Méthode statistique.....	23
4.3. Premiers résultats.....	23
4.4. Bilan actuel de l'étude cas-témoins.....	27
5. Evaluation de l'impact du dépistage	28
6. Calendrier des études épidémiologiques en cours	28
7. Références bibliographiques	29

Résumé

L'usine Adisseo, implantée à Commentry dans l'Allier, fabrique par synthèse chimique des vitamines et des acides aminés. Suite à l'observation d'un agrégat de cancer du rein parmi les salariés de cette usine, le Département Santé Travail (DST) de l'Institut de veille sanitaire (InVS) a entrepris une investigation épidémiologique à travers deux études complémentaires. Une étude de cohorte a pour objectif d'analyser la mortalité par cause, en particulier par cancer, des personnes ayant travaillé au moins 6 mois en cumulé entre le 01/01/1960 et le 31/12/2003. Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte est destinée à repérer les caractéristiques professionnelles associées au risque de cancer du rein.

Le présent rapport intermédiaire propose une description des données du programme de dépistage par échographie abdominale mis en place par le service de santé au travail chez les salariés de l'entreprise, puis il fait le point sur l'état d'avancement et les premiers résultats disponibles de l'étude de cohorte et de l'étude cas-témoins. Il étudie enfin la faisabilité d'une étude de l'évaluation de l'impact du dépistage par échographie abdominale sur le taux d'incidence de cancer du rein.

Le programme de dépistage

Entre 1986 et 2003, 743 salariés ou ex salariés de l'usine ont participé au programme de dépistage annuel par échographie abdominale mis en place par le Service de santé au travail. En 1986, le dépistage a débuté chez les personnes exposées au chlorure de vinyle monomère (CVM) et était destiné à repérer les angiosarcomes du foie. En 1992, le programme a été élargi aux personnes exposées au Chloracétal C5, produit intermédiaire de la synthèse de vitamine A reconnu comme étant mutagène *in vitro*. En 2001, tous les salariés exposés à des produits chimiques ont été invités au dépistage. Depuis 2002, le dépistage échographique est proposé à l'ensemble des salariés de l'usine qui souhaitent en bénéficier.

Pour les deux tiers des salariés ayant eu au moins deux échographies, la durée moyenne entre deux échographies est de 10 mois et demi. Neuf cas de cancer du rein ont été diagnostiqués dans le cadre de ce dépistage à un stade infraclinique.

Étude de cohorte

2 523 personnes ont travaillé au moins 6 mois en cumulé à Adisseo entre le 01/01/1960 et le 31/12/2003. Un travail de recensement des personnes atteintes de cancer du rein a été mené sur une échelle locorégionale à partir des données des établissements de soin, des comptes-rendus informatisés des laboratoires d'anatomo-pathologie et des Affections de longue durée (ALD) prises en charge par le régime général de Sécurité Sociale. Le croisement des listes de malades avec la liste des salariés et ex salariés de l'usine et la consultation des causes médicales de décès a permis d'identifier 22 personnes atteintes de cancer du rein au sein de la cohorte. L'étude de la **mortalité** par cause dans la cohorte entre le **01/01/1968 et le 31/12/2002** montre une mortalité générale et par tumeurs cancéreuses inférieure à celle de la population générale française chez les hommes et chez les femmes. On ne met pas en évidence d'excès statistiquement significatif de décès par cancer du rein chez les salariés de l'usine. L'étude de **l'incidence** du cancer du rein chez les personnes salariées de l'usine entre le **01/01/1989 et le 31/12/2003** montre un risque de cancer du rein multiplié par 5,3 chez les hommes de la cohorte comparativement à la population générale masculine française. Cet excès est statistiquement significatif et va dans le même sens que le ratio d'incidence standardisé de 13,1 calculé dans le rapport préliminaire. L'observation d'un excès de cancer du rein en incidence et non en mortalité n'est pas contradictoire. En effet, la bonne survie des personnes atteintes de cancer du rein et la pratique dans l'usine d'un dépistage échographique peuvent expliquer ce phénomène. L'analyse de la mortalité en fonction des paramètres professionnels n'est pas encore réalisée. Un lourd travail d'imputation logique en cours de réalisation sur les historiques de carrière des sujets de la cohorte est nécessaire afin de compléter les informations professionnelles manquantes et notamment le secteur d'activité dans l'usine. La faisabilité de l'inclusion dans la cohorte des salariés des entreprises sous-traitantes a été testée et jugée non satisfaisante (étude de faisabilité décrite en annexe).

Étude cas-témoins

Le recueil de données pour l'étude cas-témoins est maintenant terminé ; 18 personnes atteintes de cancer du rein et 82 témoins appariés sur le sexe et l'âge (+/- 2,5 ans) ont été inclus dans l'étude. L'évaluation des expositions professionnelles à partir des données recueillies par questionnaire est en cours. Pour les expositions spécifiques à Adisseo, l'évaluation est réalisée par une équipe d'évaluateurs du DST et se base sur un document synthétique décrivant les différents bâtiments des sites de Commentry et Montluçon, et les productions, phases de synthèse et produits qui ont eu cours dans chacun des bâtiments au fil du temps. Ce document a été produit par un ingénieur procédé de l'entreprise pour les besoins de l'étude, il a ensuite été complété et validé par un groupe de travail composé de salariés de l'usine et de l'équipe de l'InVS. Des règles générales d'évaluation ont été définies pour les personnels de la production, de la maintenance, des utilités, des laboratoires et du pilote. L'exposition des personnes travaillant dans d'autres secteurs d'activité est évaluée au cas par cas. Pour les expositions non spécifiques à Adisseo, l'évaluation est menée par des hygiénistes industriels du DST et concerne quinze substances ou catégories de substances possiblement facteurs de risque de cancer du rein. Un certain nombre de facteurs non professionnels ont également été recueillis par questionnaire individuel. Ces données ont été analysées par régression logistique non conditionnelle avec ajustement sur le sexe et l'âge. Dans l'étude cas-témoins Adisseo, le statut vital lors de l'interview apparaît comme statistiquement lié au risque de cancer du rein et conditionne probablement la qualité des informations recueillies. Avoir été inclus dans le programme de dépistage par échographie abdominale est associé à un risque augmenté de cancer du rein. Les trois facteurs de risque de cancer du rein les plus constamment cités dans la littérature scientifique, surpoids, hypertension artérielle et tabagisme, sont associés dans l'étude cas-témoins Adisseo à un risque augmenté de cancer du rein. Ces premiers résultats sont en faveur de la qualité de l'échantillonnage et des données recueillies.

Prochaines étapes

Une ébauche de protocole d'enquête permettant d'évaluer l'impact du dépistage échographique sur le taux d'incidence de cancer du rein est donnée en annexe. Dans ce protocole, la fréquence de cancer du rein chez les salariés d'Adisseo ayant participé au programme de dépistage serait comparée à la fréquence de cancer du rein chez des salariés du secteur de la polymérisation du CVM, eux aussi suivis par échographie abdominale depuis le milieu des années 1980. L'étude nécessiterait de saisir et compiler les données de surveillance échographiques des travailleurs du CVM. Du fait de l'importance des moyens financiers et humains qu'elle mobiliserait, la décision d'entreprendre cette étude a été remise à une date ultérieure.

Le rapport final des études épidémiologiques est prévu pour la fin de l'année 2007. Pour l'étude de cohorte, le travail d'imputation en cours sur le fichier des bulletins de paie devrait être terminé en mai 2007, et suivi, durant l'été, de l'analyse statistique de la mortalité en fonction de caractéristiques professionnelles. Pour l'étude cas-témoins, l'évaluation des expositions professionnelles prendra fin en mai 2007 et sera elle aussi suivie d'une analyse statistique détaillée du risque de cancer du rein en fonction des expositions professionnelles.

1. Contexte

En janvier 2003, le département santé-travail (DST) de l'Institut de Veille Sanitaire était saisi par les Ministères de la santé et du travail pour explorer une suspicion d'excès de cas de cancer du rein parmi les salariés d'une usine chimique de Commentry dans l'Allier. Cette usine appartenant à cette époque au groupe Adisseo fabrique par synthèse chimique des vitamines et des acides aminés destinés à la supplémentation alimentaire des animaux. Au sein de cette usine, des centaines de produits chimiques sont utilisés en tant que matière première ou générés au cours des réactions de synthèse chimique. Les procédés de synthèse ont évolué au fil du temps. Les innovations les plus récentes ont concerné la synthèse de vitamine A en 1981 (mise au point du procédé NAVAS) et de la vitamine E en 1988 (mise au point du procédé AGATH). Le chloracétal C5, intermédiaire de synthèse du nouveau procédé NAVAS, est suspecté par certains experts comme pouvant être à l'origine des cancers du rein diagnostiqués chez les salariés du fait de ses propriétés mutagènes *in vitro* et *in vivo*. Cependant, de nombreux autres produits chimiques reconnus comme mutagènes et/ou cancérigènes sont utilisés dans cette usine. En particulier, le chlorure de vinyle monomère (CVM) est utilisé en tant que matière première pour la synthèse de vitamine A selon le nouveau procédé NAVAS (depuis 1982) et pour la synthèse de vitamine E (depuis 1967). De plus, dans les années 1980, l'usine de Commentry faisait partie du groupe Rhône Poulenc et a accueilli parmi ses salariés, une centaine de personnes travaillant jusqu'alors à la Société des Emballages de Plastique (SEP) de Montluçon. Cette usine fabriquait du polyvinyle chlorure (PVC) à partir de monomère de chlorure de vinyle et a fermé définitivement en 1986.

L'alerte initiale donnée en janvier 2003 concernait 10 salariés de l'usine atteints de cancer du rein. Parmi eux, 9 personnes asymptomatiques ont été dépistées entre 1994 et 2002 suite à une échographie abdominale pratiquée dans le cadre d'un programme de dépistage mis en place par le service de médecine du travail de l'usine. Ce programme de dépistage avait été initié en 1986 afin de repérer d'éventuels angiosarcomes du foie chez les personnes exposées au chlorure de vinyle monomère que ce soit lors de leur travail antérieur à la SEP ou à l'usine elle-même. Ce programme a été étendu par la suite aux personnes exposés au chloracétal C5 (1992), puis à tout salarié de l'usine exposé à des produits chimiques (2001), et enfin à tout salarié de l'usine volontaire (2002).

Dans un premier temps et afin de vérifier la réalité de l'excès de cancer du rein parmi les salariés de l'usine, un calcul de ratio standardisé d'incidence (SIR pour Standardised Incidence Ratio) a été mis en œuvre par le DST. Chez la population masculine encore en activité à l'usine et pour la période 1994-2002, le SIR est de 13,1 et statistiquement significatif (Imbernon et al, 2003). Cet excès peut être au moins en partie expliqué par la pratique d'un dépistage échographique systématique chez les salariés de l'usine, sans qu'il soit pour autant possible d'en mesurer la part. Devant l'ampleur de l'excès constaté, l'homogénéité des diagnostics de cancer portés et la vraisemblance d'une origine professionnelle, le DST a proposé un programme d'investigation épidémiologique en deux étapes :

- Une étude de mortalité par cause et notamment par cancer sur la cohorte historique des salariés de l'usine
- Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte afin de repérer les activités et une (ou plusieurs) nuisance(s) associée(s) au risque de cancer du rein observé.

Dans le rapport intermédiaire de juin 2004, était également proposée la réalisation d'une étude décrivant l'impact d'un dépistage actif par échographie abdominale sur le taux d'incidence de cancer du rein (Iwatsubo et al, 2004).

Le présent rapport d'étape propose une description des données du programme de dépistage par échographie abdominale. Il fait le point sur l'état d'avancement des études épidémiologiques au 1^{er} février 2007. Enfin, il décrit les démarches entreprises pour étudier la faisabilité d'une étude sur l'impact du dépistage actif par échographie abdominale. En conclusion, est proposé un calendrier de réalisation des activités restant à mener.

2. Etude descriptive des données du programme de dépistage par échographie abdominale

En 1986, le Service de santé au travail de l'entreprise décide d'instaurer chez les salariés ou ex salariés de l'usine exposés au chlorure de vinyle monomère au cours de leur vie professionnelle un suivi annuel par échographie abdominale et examen sanguin. L'échographie était au départ centrée sur le foie afin de détecter un éventuel angiosarcome du foie, mais tous les organes de la cavité abdominale faisaient l'objet d'un examen comme en témoignent l'ensemble des comptes-rendus échographiques consultés. L'examen sanguin comprenait une numération formule sanguine et un bilan des fonctions hépatiques et rénales. Ce programme de dépistage se poursuit encore aujourd'hui, mais a progressivement été élargi à d'autres catégories de personnel. Depuis 2002, une échographie point zéro (échographie de référence) est demandée pour tous les salariés débutant un emploi exposant à des produits chimiques.

Le DST de l'InVS a souhaité pouvoir décrire le plus précisément possible la population ayant bénéficié de cet examen échographique afin d'essayer de tenir compte de son impact sur le cluster étudié.

2.1. Recueil de l'information

Une saisie des examens échographiques réalisés pour chaque salarié de l'usine Adisseo a été effectuée à partir des dossiers médicaux conservés par le Service de santé au travail de l'entreprise. La saisie a été effectuée par un épidémiologiste du DST de l'InVS aidé du Service de santé au travail de l'entreprise. Elle s'est déroulée de janvier à juin 2005. Les principales informations recueillies étaient les suivantes :

- Identifiant du salarié
- Date de l'échographie
- Lieu de l'échographie
- Anomalies concernant le rein
- Anomalies concernant les autres organes et vaisseaux de la cavité abdominale
- Observations

Toutes les échographies réalisées entre le 10/06/1986 et le 31/12/2003 et dont le compte-rendu figurait dans le dossier médical du salarié ont fait l'objet d'une saisie. Dans un deuxième temps, ont été écartées toutes les échographies réalisées dans un cadre diagnostique et non de dépistage. Les comptes-rendus des échographies réalisées dans le cadre du suivi médical post-professionnel chez les personnes exposées au CVM et prises en charge par la Caisse primaire d'assurance maladie n'ont pas été adressés de façon systématique au Service de santé au travail et ne figurent donc pas toutes dans la base de données des échographies.

2.2. Résultats

Entre le 10/06/1986 et le 31/12/2003, 4 002 échographies ont été réalisées chez 743 salariés ou ex salariés de l'entreprise. Au total, 29,4% des personnes ayant travaillé dans l'usine au moins 6 mois en cumulé entre 1960 et 2003 ont bénéficié du programme de dépistage. 91,7 % des personnes ayant participé au programme de dépistage sont des hommes. La figure 1 décrit l'âge des personnes à la première échographie. La médiane de l'âge à la première échographie est de 45 ans avec une étendue allant de 21 à 74 ans. 9,8 % des personnes ont eu une première échographie avant l'âge de 30 ans. Il s'agit pour la plupart d'échographies de référence pour les salariés débutant une nouvelle activité exposant à des produits chimiques. 4,1 % des personnes ont eu une première échographie après l'âge de 60 ans, date présumée de départ en retraite des salariés. Des personnes retraitées de l'entreprise et ayant été exposées au C5 ou au CVM au cours de leur carrière professionnelle ont en effet été invitées à bénéficier du programme de dépistage échographique.

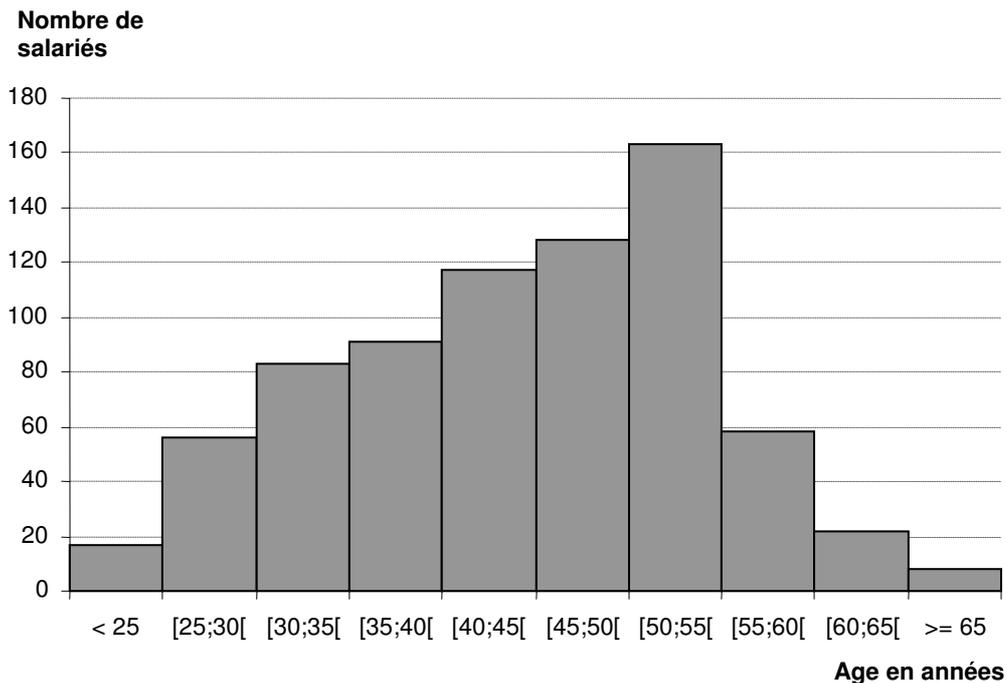


Figure 1 : Age à la première échographie abdominale des salariés ou ex salariés de l'entreprise Adisseo (Commeny, Allier) ayant été dépisté entre 1986 et 2003 (n=743)

Le tiers des salariés suivis par échographie entre 1986 et 2003 n'a bénéficié que d'une seule échographie. 19 est le nombre maximal d'échographie enregistré par un salarié au cours de cette même période. La figure 2 donne la répartition des personnes dépistées selon l'année de réalisation de la première échographie. La distribution est multimodale et illustre les évolutions successives du programme de dépistage. Le premier pic remonte à 1986, année de mise en route du dépistage échographique chez les personnes exposées au CVM. Le second pic est observé dans les années 1992/1993 et coïncide avec l'extension du programme de dépistage aux personnes exposées au chloracétal C5 (après découverte du pouvoir mutagène *in vitro* sur test d'Ames du chloracétal C5). L'année 2000 correspond à l'arrivée dans l'entreprise de l'actuel médecin du travail et connaît une troisième vague d'extension du programme de dépistage aux personnes de l'entreprise exposées aux produits chimiques. Le dernier pic est observé en 2002/2003 et traduit l'extension du dépistage échographique à tout salarié de l'usine souhaitant bénéficier d'une échographie abdominale.

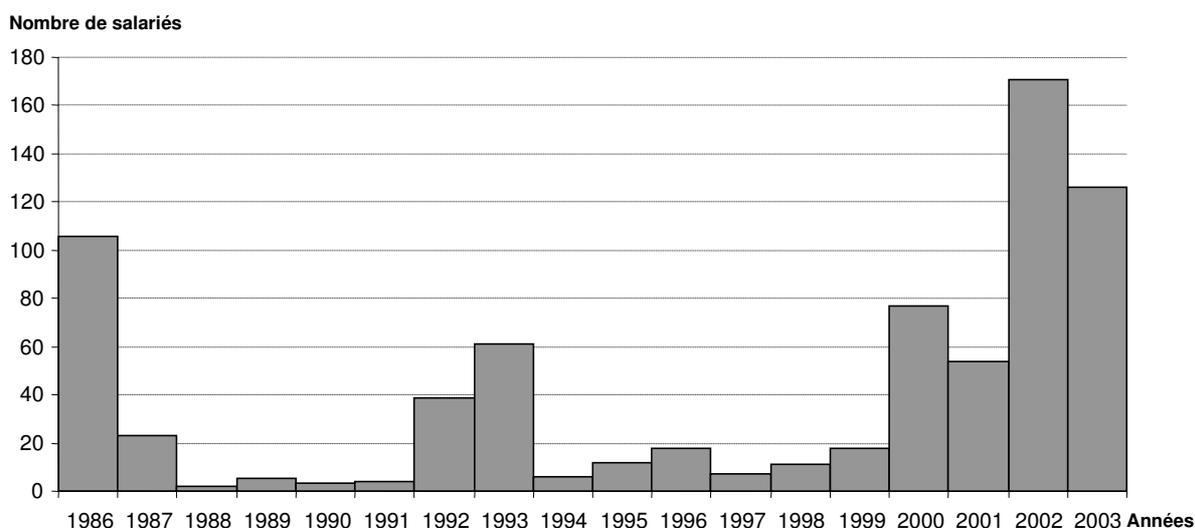


Figure 2 : Année de réalisation de la première échographie abdominale chez les salariés actuels et passés de l'entreprise Adisseo (Commentry, Allier) ayant été dépistés entre 1986 et 2003 (n=743)

Chez les 489 personnes ayant eu au moins deux échographies, la durée moyenne entre deux échographies est de 10 mois et demi (écart-type 3 mois et demi). Parmi les personnes dépistées (n=743), 16,0 % ont eu au moins un compte-rendu mentionnant l'existence de kyste du rein, 3,1 % une lithiase rénale, 1,3 % une hypotonie des cavités pyélocalicielles, 1,3 % l'hypertrophie d'une colonne de Bertin, 0,9 % un angiome du rein, 0,5 % un angiomyolipome, 0,4 % un rein en fer à cheval. Un oncocytome a également été diagnostiqué. Le programme de dépistage a permis de dépister neuf cas de cancer du rein parmi les salariés de l'usine. Parmi ceux-ci, trois ont été dépistés à la première échographie (cas prévalents) et 6 lors d'une échographie ultérieure (cas incidents).

3. Etude de cohorte

3.1. Objectifs

L'objectif général de l'étude de cohorte est d'analyser la mortalité par cause, en particulier par cancer, dans la population des salariés et anciens salariés de l'usine.

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

1. Rechercher en mortalité des excès éventuels d'autres pathologies cancéreuses par des comparaisons externes à la cohorte
2. Repérer par des comparaisons internes à la cohorte des secteurs d'activité, des postes de travail ou des périodes de temps plus à risque de décès et plus particulièrement de décès par cancer
3. Identifier en mortalité d'éventuels cas de cancers du rein inconnus jusqu'alors
4. Identifier en incidence d'éventuels cas de cancers du rein inconnus jusqu'alors par croisement de la liste des personnes incluses dans la cohorte avec la liste des personnes atteintes de cancer du rein

3.2. Méthodes, état d'avancement et difficultés rencontrées

3.2.1. Saisie des données d'identification

Du fait de leur exhaustivité, les données annuelles de déclaration sociale (DADS) ont été retenues pour l'identification des personnes de l'entreprise Adisseo incluses dans la cohorte. Une saisie des DADS a été réalisée pour les années 1960 à 2003. Elle a eu lieu d'octobre 2003 à mars 2004 et a été réalisée par une technicienne de saisie recrutée par Adisseo. Les informations saisies sont les suivantes :

- Nom de naissance
- Nom d'usage
- Prénom(s)
- Date de naissance
- Lieu de naissance
- Année de la DADS
- Période travaillée dans l'année
- Intitulé de l'emploi occupé (pas de donnée sur cette variable entre 1963 et 1969 inclus)

La saisie a été suivie d'une phase de nettoyage et de vérification des données qui a duré d'avril à décembre 2004. Les dates et lieux de naissance manquants ont été recherchés dans les registres d'entrée/sortie de l'entreprise et dans les dossiers individuels conservés par le service du personnel.

Les personnes ayant travaillé au moins 6 mois en cumulé entre le 01/01/1960 et le 31/12/2003 ont été incluses dans la cohorte.

3.2.2. Obtention du statut vital et des causes de décès

Le Registre National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) géré par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) a été interrogé en décembre 2004 pour connaître le statut vital des personnes incluses dans la cohorte pour la période 1960 - 2004. Une interrogation complémentaire des mairies de naissance a été réalisée. Pour les personnes décédées, les causes de décès ont été demandées au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) de l'Institut National de la Santé et de la recherche médicale (INSERM) pour la période 1968 - 2004.

3.2.3. Saisie des données professionnelles

Pour l'analyse de la mortalité en fonction des paramètres professionnels, le fichier des DADS contient des informations relatives à l'emploi occupé et à la durée de travail dans l'entreprise. Il ne contient en revanche aucune information sur le secteur d'activité dans l'usine. Une saisie complémentaire a par conséquent été effectuée à partir des bulletins de paie et de fiches cartonnées (fiches conservées de façon non systématique dans les dossiers du personnel et retraçant l'historique professionnel de la personne entre 1975 et 1983). De 1984 à 2001, les bulletins de paie étaient disponibles sous format microfilmé à Commentry. Pour les années 1965 à 1983, les bulletins de paie étaient archivés sous format papier par une société d'archivage située à Besançon. Les informations qui ont été saisies à partir des bulletins de paie sont les suivantes :

- identifiant de la personne
- libellé de l'emploi occupé
- code service et/ou libellé de service selon l'information disponible
- coefficient de rémunération
- avenant à la convention de la chimie

La saisie des données professionnelles a eu lieu d'avril 2004 à septembre 2005 et a été prise en charge par la technicienne de saisie recrutée par Adisseo. Elle a nécessité un séjour sur le lieu d'archivage des bulletins de paie à Besançon et le rapatriement d'une grande partie des archives à Commentry. La saisie des informations professionnelles a débuté avant que le fichier définitif d'identification des personnes incluses dans la cohorte soit disponible. Ce décalage a généré des problèmes de concordance entre fichiers aujourd'hui résolus.

Après saisie des bulletins de paie disponibles et nettoyage du fichier, il s'avère qu'un certain nombre de fiches de salaire n'ont pas été retrouvées. Il s'agit de la quasi totalité des bulletins de paie des ingénieurs/cadres avant 1984, des bulletins de paie de 1980 à 1983 des personnes ayant quitté l'entreprise dans les années 80 et d'une partie des bulletins de paie antérieurs à 1970. Un travail d'imputation logique est en cours afin de compléter les informations manquantes avant de passer à la phase d'analyse à proprement parler.

3.2.4. Inclusion des salariés des entreprises sous-traitantes

L'inclusion des salariés des entreprises sous-traitantes à l'étude de cohorte Adisseo permettrait d'élargir l'éventail des niveaux d'exposition et d'améliorer la puissance statistique de l'étude. La faisabilité de l'inclusion dans la cohorte des salariés en sous-traitance a été évaluée en 2004 dans une étude portant sur huit entreprises du secteur de la tuyauterie-chaudronnerie et du nettoyage industriel. Les résultats de cette étude de faisabilité sont donnés en annexe 1. Au terme de cette étude, il apparaît que peu d'entreprises sous-traitantes sont en mesure de fournir une liste exhaustive des salariés ayant travaillé sur le site d'Adisseo. Par ailleurs, les données d'identification et les données professionnelles fournies au DST sont souvent parcellaires. Des phénomènes de cession et de reprise de personnel d'une entreprise à l'autre ont également été observés. Du fait de l'ensemble de ces facteurs, l'inclusion dans la cohorte des salariés des entreprises sous-traitantes engendrerait des phénomènes de sélection incontrôlables susceptibles de biaiser les résultats de l'étude. Enfin, concernant des risques potentiels pour la santé, si une relation de type exposition-effet est observée chez les salariés Adisseo, elle s'appliquera également aux salariés des entreprises sous-traitantes.

3.2.5. Constitution du groupe de travail de salariés et description de ses activités

Un groupe de travail composé de salariés ayant de l'ancienneté dans différents secteurs de l'entreprise, du médecin du travail ou de l'infirmier du site et de personnel épidémiologiste et hygiéniste industriel du DST s'est réuni à Commentry de janvier à juin 2005. Selon les sujets traités, le groupe de travail a fait appel à un certain nombre de personnes ressources.

En l'absence de nomenclatures précises dans l'entreprise, ce groupe de travail a permis de caractériser les différents bâtiments, services et postes de travail ayant existé dans l'entreprise au cours du temps ainsi que leurs activités. En effet, les données disponibles utilisaient des codes dont la logique n'était pas apparente.

Le groupe de travail a également travaillé sur un fichier mis au point par l'ingénieur procédé du site décrivant l'ensemble des bâtiments ayant existé sur le site, les activités ayant eu lieu dans chacun des bâtiments, les phases de synthèse chimique mises en œuvre au sein des bâtiments, les produits chimiques intervenant pour chacune des phases en tant que matières premières, produits intermédiaires, produits finaux, produits secondaires, principales impuretés. A l'aide de ce fichier, les tâches réalisées par le personnel de fabrication sur chacune des phases de synthèse et les conditions générales d'exposition dans les bâtiments concernés ont été décrites pour la production de vitamine A (ancien et nouveau procédé), la régénération des solvants, la production de vitamine E (ancien et nouveau procédé), de méthionine (procédé discontinu et procédé continu) et d'acides aminés secondaires.

3.2.6. Recensement des personnes atteintes de cancer du rein

Après que la cohorte des salariés et ex salariés de l'usine ait été reconstituée, une recherche de cas de cancers du rein non signalés par l'entreprise a pu être effectuée. Pour cela, un recensement des personnes traitées pour cancer du rein a été réalisé dans la région Auvergne par une épidémiologiste du DST de l'InVS entre janvier et juin 2004. Un travail préliminaire d'exploitation de la base de données nationale du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI) a permis d'établir les filières de soin des habitants de la région de Commentry-Montluçon atteints de cancer du rein (Cf. annexe 2). Entre 1997 et 2000, quatre établissements de soin publics et privés ont pris en charge des personnes atteintes de cancer du rein habitant cette zone géographique. Il s'agit de :

- La clinique St François St Antoine de Désertines (Allier)
- Le centre hospitalier de Montluçon (Allier)
- Le centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand (Puy de Dôme)
- Le centre régional de lutte contre le cancer Jean Perrin de Clermont-Ferrand (Puy de Dôme)

Afin de réaliser un recensement exhaustif, plusieurs sources de données ont été exploitées. Il s'agit :

- Des données conservées par les établissements de soins mentionnés ci-dessus dont :
 - Les comptes-rendus opératoires de néphrectomie
 - Les séjours de PMSI mentionnant un diagnostic de cancer du rein ou une néphrectomie
 - Les listes de patients établies par certains médecins

- Des comptes-rendus d'anatomo-pathologie diagnostiquant un cancer du rein conservés informatiquement par les laboratoires d'anatomo-pathologie de Montluçon, Moulins, Vichy et Clermont-Ferrand
- Des affections longue durée (ALD) pour cancer du rein prises en charge par le régime général de Sécurité Sociale de la région Auvergne

Le tableau 1 recense les différentes sources de données exploitées, les périodes sur lesquelles porte le recueil de données et le nombre de personnes recensées. L'exploitation des différentes sources de données a donné lieu à l'établissement d'une liste nominative de personnes.

Dans un second temps, le fichier de la cohorte des travailleurs de l'usine a été croisé avec les fichiers de personnes atteintes de cancer du rein sur les variables nom patronymique et nom d'usage, prénom et date de naissance afin de retrouver d'éventuels patients ayant travaillé chez Adisseo. Pour les personnes atteintes de cancer du rein et salariés ou ex salariés de l'entreprise Adisseo, le diagnostic a été validé par consultation des comptes-rendus d'anatomo-pathologie conservés dans les dossiers médicaux des personnes hospitalisées. Pour une personne non opérée, le diagnostic a été validé à partir du compte-rendu de scanner ayant conduit au diagnostic. La consultation des causes médicales de décès pour les personnes incluses dans la cohorte a également permis de repérer d'anciens salariés atteints de cancer du rein, mais les diagnostics n'ont pas pu faire l'objet d'une validation.

Sources de données	Date de début du recueil	Date de fin du recueil	Définition de cas retenue	Nombre de cas
Laboratoires d'anatomo-pathologie				
Laboratoire de Montluçon	Jan 1989	Dec 2003	Cas certains	67
Laboratoire de la Pardieu à Clermont-Ferrand	Avr 1988	Dec 2003	Cas certains	899
Laboratoire République à Clermont Ferrand	Juin 1988	Dec 2003	Cas certains	106
Laboratoire du CHU de Clermont Ferrand	Sept 1985	Jan 2004	Cas certains	497
Laboratoire de Vichy	Nov 1995	Jan 2004	Cas certains	118
PMSI				
CH de Montluçon	Jan 1996	Dec 2003	Cas probables	105
CHU de Clermont-Ferrand	Jan 1997	Jan 2004	Cas probables	478
Archives hospitalières				
Clinique St François de Désertines	Jan 1973	Dec 2003	Cas certains	468
CRLCC Jean Perrin à Clermont-Ferrand	Jan 1975	Dec 2003	Cas probables	780
Service d'urologie du CHU de Clermont Ferrand	Avril 1972	Dec 1996	Cas probables et possibles	510
CH de Montluçon	1977	Avril 2004	Cas probables et possibles	197
Autres				
Régime Général de Sécurité Sociale			Cas probables	450
Médecine du travail	1994	2004	Cas certains et probables	15
Causes de décès	Jan 1968	Dec 2001	Cas probables	

Cas certains : personnes ayant subi une néphrectomie pour cancer du rein et dont le diagnostic a été confirmé par un compte-rendu anatomo-pathologique

Cas probables : personnes pour lesquelles les archives consultées font état d'un cancer du rein ou d'une néphrectomie élargie

Cas possibles : personnes pour lesquelles les archives consultées font état d'une néphrectomie sans autre indication

Tableau 1 : Récapitulatif des sources de données exploitées pour le recensement complémentaire de personnes atteintes de cancer du rein parmi les personnes incluses dans la cohorte Adisseo, juin 2004

3.3. Premiers résultats

3.3.1. Description générale de la cohorte

Au total, 2 523 personnes ont travaillé dans l'usine Adisseo au moins 6 mois (en cumulé) entre le 01/01/1960 et le 31/12/2003. Parmi elles, 77,4% sont des hommes. La durée moyenne de travail dans

l'entreprise est de 15 ans et demi (écart-type de 11 ans et demi). L'entreprise emploie un maximum de salariés (plus de 1200) entre 1975 et 1984 (tableau 2). Les effectifs diminuent régulièrement depuis.

Années	Nombre annuel moyen de salariés
[1960-1964]	521
[1965-1969]	728
[1970-1974]	957
[1975-1979]	1213
[1980-1984]	1227
[1985-1989]	1110
[1990-1994]	920
[1995-1999]	871
[2000-2003]	780

Tableau 2 : Répartition du nombre annuel moyen de salariés actifs dans l'entreprise Adisseo (Commentry, Allier) entre 1960 et 2003

3.3.2. Recensement complémentaire des cas de cancer du rein parmi les salariés et ex salariés de l'usine

Après recherche de cas complémentaires, ce sont 22 personnes atteintes de cancer du rein qui ont été recensées au sein de la cohorte des salariés ayant travaillé au moins 6 mois dans l'usine Adisseo de Commentry entre 1960 et 2003. Le diagnostic histologique est disponible pour 18 personnes sur 22. Il s'agit de 14 cas d'adénocarcinomes à cellules claires, 3 cas d'adénocarcinomes papillaires et d'un cas d'adénocarcinome de type polymorphe. Pour une personne qui n'a pas pu être opérée, le diagnostic repose sur un compte-rendu de scanner. Les trois autres personnes qui sont décédées n'ont été identifiées que sur les causes de décès et le diagnostic n'a pas pu faire l'objet d'une validation.

Parmi les 22 personnes atteintes de cancer du rein, il y a 4,5 fois plus d'hommes que de femmes. La moyenne d'âge au diagnostic est de 57 ans et demi (écart-type de 11 ans et demi, n=19). Pour les personnes décédées, la moyenne d'âge au décès est de 65 ans (écart-type de 13 ans, n=9). La taille moyenne de la tumeur est de 3,5 cm (écart-type de 1,8 cm, n=17).

On peut penser que le nombre de cancer du rein incidents recensé au sein de la cohorte est sous-estimé. En effet, le recensement des personnes atteintes de cancer du rein n'a pu être réalisé qu'en région Auvergne et est optimal pour les personnes habitant la région de Montluçon-Commentry. Pour les personnes incluses dans la cohorte et qui ont quitté la région Auvergne, le système de recensement mis en place ne permet pas de savoir si elles ont développé un cancer du rein (sauf pour les cas décédés : cf. § 3.3.3.). Par ailleurs, le dispositif de recensement des cas de cancer du rein mis en place en région Auvergne peut être considéré comme exhaustif à compter de 1989. C'est en effet à partir de cette date que le système devient réellement multi-sources avec la mise à disposition des données des laboratoires d'anatomo-pathologie de Montluçon et de Clermont-Ferrand. Il faut néanmoins souligner que certains patients ont pu être soignés dans d'autres régions.

3.3.3. Mortalité par cause de 1968 à 2002

Le statut vital en décembre 2004 a été identifié pour 1 937 hommes (99,2%) et 566 femmes (99,1%). Au 31 décembre 2004, 442 hommes (22,8%) et 80 femmes (14,1%) étaient décédés. La comparaison de la mortalité par cause observée dans la cohorte par rapport à la mortalité par cause de la population française est effectuée par le calcul d'un ratio standardisé de mortalité (SMR pour *Standardised Mortality Ratio*) qui consiste à faire le rapport entre le nombre de décès effectivement observé dans la cohorte et le nombre de décès attendu si les taux de mortalité dans cette cohorte étaient similaires à ceux de la population française. L'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) du SMR est déterminé à partir de la loi de Poisson. Pour le calcul

du nombre de décès attendu, les taux de mortalité nationaux spécifiques par sexe, âge, année et causes de décès sont actuellement disponibles pour la période 1968 - 2002. Le calcul des ratios standardisés de mortalité porte donc sur la période 1968 - 2002.

L'analyse de la mortalité par cause de 1968 à 2002 porte sur 379 décès masculins et 66 décès féminins. La mortalité par grandes catégories de causes de décès chez les hommes est présentée dans le tableau 3. Pour toutes causes de décès, on observe 379 décès pour 432 attendus. Le SMR est de 0,88 avec un intervalle de confiance variant de 0,79 à 0,97. Il existe donc une sous-mortalité statistiquement significative pour toutes causes de décès chez les hommes. Ce phénomène classique est connu sous le terme de « *Healthy Worker Effect* » ou effet du travailleur sain. Concernant les décès par tumeurs, on observe également une sous-mortalité chez les hommes (SMR=0,86, IC95% [0,72-1,03]).

	Nombre attendu	Nombre observé	SMR	IC _{95%}
Toutes causes de décès	432,38	379	0,88	[0,79 - 0,97]
Maladies infectieuses et parasitaires	8,15	7	0,86	[0,35 - 1,77]
Tumeurs	146,86	127	0,86	[0,72 - 1,03]
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques	1,59	0	0,00	[0,00 - 1,88]
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	8,06	10	1,24	[0,59 - 2,28]
Troubles mentaux et du comportement	9,41	13	1,38	[0,74 - 2,36]
Maladies du système nerveux et des organes des sens	8,50	9	1,06	[0,48 - 2,01]
Maladie de l'appareil circulatoire	114,44	104	0,91	[0,74 - 1,10]
Maladies de l'appareil respiratoire	25,38	15	0,59	[0,33 - 0,97]
Maladies de l'appareil digestif	29,92	41	1,37	[0,98 - 1,86]
Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	0,70	2	2,85	[0,34 - 10,28]
Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	1,23	1	0,82	[0,02 - 4,55]
Maladies de l'appareil génito-urinaire	4,77	3	0,63	[0,13 - 1,84]
Symptômes et états morbides mal définis	19,57	7	0,36	[0,14 - 0,74]
Causes externes de blessure et d'empoisonnement	50,70	40	0,79	[0,56 - 1,07]

SMR : *standardised mortality ratio*

IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95% du SMR

Tableau 3 : SMR pour les grandes catégories de causes de décès chez les hommes : cohorte des salariés de l'entreprise Adisseo, période 1968-2002.

La mortalité par grandes catégories de causes de décès chez les femmes est présentée dans le tableau 4. Pour toutes causes de décès, on observe 66 décès pour 76 attendus. Le SMR est de 0,87 mais il n'est pas statistiquement significatif. Concernant les décès par tumeurs, on observe comme chez les hommes une sous-mortalité (SMR=0,65, IC95% [0,37-1,06]).

Le tableau 5 présente les SMR pour les différentes localisations de tumeurs malignes chez l'homme. Quelque soit la localisation, on n'observe pas d'excès statistiquement significatif de décès par cancer. Concernant les décès par cancer du rein, seulement deux décès ont été observés entre 1968 et 2002 contre trois attendus. L'étude de cohorte ne met donc pas en évidence d'excès de décès par cancer du rein chez les hommes.

	Nombre attendu	Nombre observé	SMR	IC _{95%}
Toutes causes de décès	76,13	66	0,87	[0,67 - 1,10]
Maladies infectieuses et parasitaires	1,26	0	0,00	[0,00 - 2,37]
Tumeurs	24,48	16	0,65	[0,37 - 1,06]
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques	0,36	1	2,74	[0,07 - 15,29]
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	2,30	1	0,43	[0,01 - 2,42]
Troubles mentaux et du comportement	1,73	2	1,15	[0,14 - 4,17]
Maladies du système nerveux et des organes des sens	2,30	3	1,30	[0,27 - 3,81]
Maladie de l'appareil circulatoire	22,47	24	1,07	[0,68 - 1,59]
Maladies de l'appareil respiratoire	3,85	6	1,56	[0,57 - 3,39]
Maladies de l'appareil digestif	4,96	5	1,01	[0,33 - 2,35]
Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	0,27	0	0,00	[0,00 - 11,14]
Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	0,53	0	0,00	[0,00 - 5,66]
Maladies de l'appareil génito-urinaire	0,97	0	0,00	[0,00 - 3,09]
Symptômes et états morbides mal définis	3,48	1	0,29	[0,01 - 1,60]
Causes externes de blessure et d'empoisonnement	6,51	7	1,08	[0,43 - 2,22]

SMR : *standardised mortality ratio*
IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95% du SMR

Tableau 4 : SMR pour les grandes catégories de causes de décès chez les femmes : cohorte des salariés de l'entreprise Adisseo, période 1968-2002.

	Nombre attendu	Nombre observé	SMR	IC _{95%}
Tumeurs malignes	143,18	120	0,84	[0,69 - 1,00]
Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx	10,54	7	0,66	[0,27 - 1,37]
Tumeur maligne de l'oesophage	8,51	2	0,24	[0,03 - 0,85]
Tumeur maligne de l'estomac	6,31	1	0,16	[0,00 - 0,88]
Tumeur maligne du côlon	8,58	4	0,47	[0,13 - 1,19]
Tumeur maligne du rectum et de l'anus	3,66	1	0,27	[0,01 - 1,52]
Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	7,40	10	1,35	[0,65 - 2,48]
Tumeur maligne du pancréas	5,48	7	1,28	[0,51 - 2,63]
Tumeur maligne du larynx, de la trachée, des bronches et du poumon	40,87	33	0,81	[0,56 - 1,13]
Mélanome malin de la peau	0,99	1	1,01	[0,03 - 5,64]
Tumeur maligne du sein	0,24	0	0,00	[0,00 - 12,31]
Tumeur maligne de la prostate	9,87	9	0,91	[0,42 - 1,73]
Tumeur maligne du rein	2,95	2	0,68	[0,08 - 2,45]
Tumeur maligne de la vessie	4,54	3	0,66	[0,14 - 1,93]
Tumeur maligne des tissus lymphatiques et hématopoïétiques	8,79	13	1,48	[0,79 - 2,53]

SMR : *standardised mortality ratio*
IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95% du SMR

Tableau 5 : SMR pour les tumeurs malignes chez les hommes : cohorte des salariés de l'entreprise Adisseo, période 1968-2002.

Concernant les femmes, deux décès par cancer du rein ont été également observés entre 1968 et 2002 contre 0,4 attendus (tableau 6). Le SMR est de 4,51 mais il n'est pas statistiquement significatif.

	Nombre attendu	Nombre observé	SMR	IC _{95%}
Tumeurs malignes	23,64	15	0,63	[0,36 - 1,05]
Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx	0,34	0	0,00	[0,00 - 8,83]
Tumeur maligne de l'oesophage	0,28	0	0,00	[0,00 - 10,58]
Tumeur maligne de l'estomac	0,93	2	2,14	[0,26 - 7,74]
Tumeur maligne du côlon	2,05	2	0,98	[0,12 - 3,52]
Tumeur maligne du rectum et de l'anus	0,71	0	0,00	[0,00 - 4,22]
Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	0,62	0	0,00	[0,00 - 4,83]
Tumeur maligne du pancréas	1,06	0	0,00	[0,00 - 2,82]
Tumeur maligne du larynx, de la trachée, des bronches et du poumon	1,62	0	0,00	[0,00 - 1,85]
Mélanome malin de la peau	0,25	0	0,00	[0,00 - 11,99]
Tumeur maligne du sein	5,35	1	0,19	[0,00 - 1,04]
Tumeur maligne du col de l'utérus	0,50	0	0,00	[0,00 - 6,02]
Tumeur maligne d'autres parties de l'utérus	1,17	1	0,86	[0,02 - 4,78]
Tumeur maligne de l'ovaire	1,55	3	1,94	[0,40 - 5,66]
Tumeur maligne du rein	0,44	2	4,51	[0,55 - 16,31]
Tumeur maligne de la vessie	0,32	0	0,00	[0,00 - 9,44]
Tumeur maligne des tissus lymphatiques et hématopoïétiques	2,00	0	0,00	[0,00 - 1,50]

SMR : *standardised mortality ratio*

IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95% du SMR

Tableau 6 : SMR pour les tumeurs malignes chez les femmes : cohorte des salariés de l'entreprise Adisseo, période 1968-2002.

3.3.4. Ratio d'incidence standardisé de cancer du rein de 1989 à 2003

La comparaison de la morbidité par cancer du rein dans la cohorte des salariés de l'usine Adisseo par rapport à la population générale française passe par le calcul d'un ratio standardisé d'incidence (SIR pour *Standardised Incidence Ratio*). Le SIR est le rapport du nombre de cas de cancer du rein observé sur le nombre de cas de cancer du rein attendu si le taux d'incidence de cancer du rein dans la cohorte Adisseo était le même que dans la population générale française.

Le calcul du SIR est restreint aux salariés présents dans l'usine entre le 1^{er} janvier 1989 et le 31 décembre 2003 et indemnes de cancer du rein au 1^{er} janvier 1989, ce qui représente 1 398 personnes. Il débute en 1989 car c'est à cette date que le dispositif loco-régional de recensement des cas de cancer du rein peut être considéré comme réellement exhaustif pour les personnes habitant la région de Commeny-Montluçon.

Sur la période 1989-2003, les douze cancers du rein diagnostiqués l'ont été chez des hommes (tableau 7). Les hommes salariés de l'usine entre 1989 et 2003 ont un risque environ cinq fois plus élevé de développer un cancer du rein que la population générale française. Ce risque est statistiquement significatif au seuil de 5%. Le SIR ainsi calculé ne peut cependant être que sous-estimé dans la mesure où une certaine proportion d'anciens salariés de l'usine Adisseo a pu quitter la région. Comme on ne dispose pas d'information sur le changement d'adresse des salariés après leur départ de l'usine, ces personnes contribuent à augmenter le nombre de personnes-années et donc le nombre de cas attendu figurant au dénominateur du SIR mais s'ils développent un cancer du rein, ils ne peuvent pas être observés au numérateur. Tout concourt donc à une sous-estimation du SIR.

	Effectif	Nombre de personnes-années	Nombre de cas attendu	Nombre de cas observé	SIR	IC _{95%}
Ensemble	1 398	17 221	2,51	12	4,78	[2,47 ; 8,35]
Homme	1 132	13 906	2,27	12	5,29	[2,73 ; 9,23]
Femme	266	3 315	0,24	0	0,00	[0,00 ; 12,42]

* SIR : Standardised Incidence Ratio ou ratio d'incidence standardisé
IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95% du SIR

Tableau 7 : Taux d'incidence standardisés de cancer du rein de 1989 à 2003 dans la cohorte des salariés actuels et passés de l'usine Adisseo (Commentry, Allier) ayant travaillé entre 1989 et 2003

Ce SIR est plus de deux fois moins élevé que le SIR initial de 13,1 calculé par le DST et publié dans le rapport préliminaire d'enquête de février 2003 (Imbernon et al, 2003). Il est à noter que le SIR préliminaire avait été calculé en urgence sur les données disponibles à cette date. Il ne portait ni sur la même population ni sur la même période de temps que le SIR présenté dans ce rapport. Le SIR préliminaire était en effet calculé sur la population masculine en activité dans l'usine sur la période 1994-2002. Le calcul du dénominateur ne prenait plus en compte les personnes dès lors qu'elles avaient quitté l'entreprise. Le numérateur incluait cependant deux personnes ayant été diagnostiquées avec un cancer du rein après leur départ de l'entreprise. Le SIR présenté dans ce rapport porte sur les personnes en activité dans l'usine entre 1989 et 2003 mais les personnes qui ont quitté l'entreprise depuis 1989 continuent à contribuer au calcul du dénominateur et du numérateur. Le fait que 1994 et 2002 soient deux années où des cas de cancer du rein ont été diagnostiqués a également pu contribuer à augmenter artificiellement le SIR préliminaire. Bien que diminué, le SIR présenté dans ce rapport reste cependant élevé et statistiquement très significatif.

3.3.5. Bilan actuel de l'étude de cohorte

L'analyse de la mortalité par cause comparée à la mortalité de la population française ne montre pas d'excès de décès dans cette cohorte. Il convient de compléter cette analyse par des comparaisons internes selon des caractéristiques professionnelles d'intérêt : secteurs d'activité, profession, période d'activité. Cette analyse est en cours de réalisation.

L'absence d'excès de décès par cancer du rein dans la cohorte n'est pas contradictoire avec l'observation d'un SIR significativement élevé. En effet, le taux de mortalité par cancer du rein est bien inférieur au taux d'incidence (Remontet et al, 2003). Par ailleurs, la pratique d'un dépistage échographique dans l'entreprise accentue possiblement ce phénomène du fait d'une prise en charge médicale rapide, à un stade infra clinique.

4. Etude cas-témoins

4.1. Objectif

L'objectif de l'étude cas-témoins nichée dans l'étude de cohorte est de repérer les éventuelles caractéristiques professionnelles (activités, lieux, nuisances) associées au risque de cancer du rein.

4.2. Matériel et méthodes

4.2.1. Population étudiée

Un cas a été défini comme une personne incluse dans la cohorte et ayant développé un cancer du rein entre le 01/01/1980 et le 31/12/2003. 20 personnes répondaient à cette définition. Afin d'obtenir une puissance suffisante à l'étude, il a été décidé d'inclure 5 témoins pas cas (Cf. annexe 3). Le choix des témoins a été fait selon un échantillonnage basé sur la densité d'incidence : les témoins ont été sélectionnés par tirage au sort parmi l'ensemble des personnes de même sexe et de même date de naissance ($\pm 2,5$ ans), non décédés et

indemnes de cancer du rein à la date de diagnostic du cas auquel ils sont appariés. Pour chaque cas, 5 témoins ont été tirés au sort avec une liste de 5 témoins complémentaires pour remplacer les personnes non retrouvées ou ayant refusé de participer.

Les personnes incluses dans l'étude cas-témoins ont reçu un courrier, puis ont été contactées par téléphone. Après prise de rendez-vous au service de médecine du travail d'Adisseo ou à leur domicile, elles ont été interrogées en face à face entre juillet 2005 et mai 2006 par l'un des quatre enquêteurs de l'Institut de Veille Sanitaire. Un questionnaire détaillé a été rempli avec chaque personne. Ce questionnaire, figurant en annexe 4 du rapport, comportait cinq parties :

- caractéristiques socio-démographiques
- historique professionnel complet (dans et hors usine)
- activités générales menées dans un contexte professionnel ou de loisir en lien avec une exposition à divers facteurs de risque connus ou supposés de cancer du rein
- détail de chaque épisode professionnel à Adisseo et en dehors d'Adisseo avec description des tâches effectuées par le salarié, des produits employés, du temps passé pour chaque tâche
- questionnaire médical portant sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, les habitudes tabagiques

Pour les personnes décédées, une personne de la famille proche a été contactée pour remplir les modules de questionnaire portant sur les caractéristiques socio-démographiques, l'historique professionnel et le questionnaire médical. Un ou plusieurs collègues de travail ont également été interrogés pour recueillir la description détaillée de chaque épisode professionnel au sein de l'usine Adisseo.

La sélection des témoins selon un échantillonnage basé sur la densité d'incidence implique que l'exposition des témoins soit prise en compte jusqu'à la date de diagnostic du cas auquel ils sont appariés : c'est ce que l'on appelle la date de référence.

La figure 3 donne l'exemple fictif d'un cas (C) et de ses 5 témoins (T1 à T5). Le cas a débuté sa carrière dans une entreprise extérieure, il a ensuite intégré l'usine mais a été diagnostiqué après l'avoir quitté pour une autre entreprise. A la date de référence, les témoins 1 et 3 étaient toujours présents dans l'usine ; le témoin 5 l'avait quitté pour partir à la retraite et les témoins 2 et 4 pour une autre entreprise. Le témoin 2 est décédé entre la date de référence et la date de l'entretien.

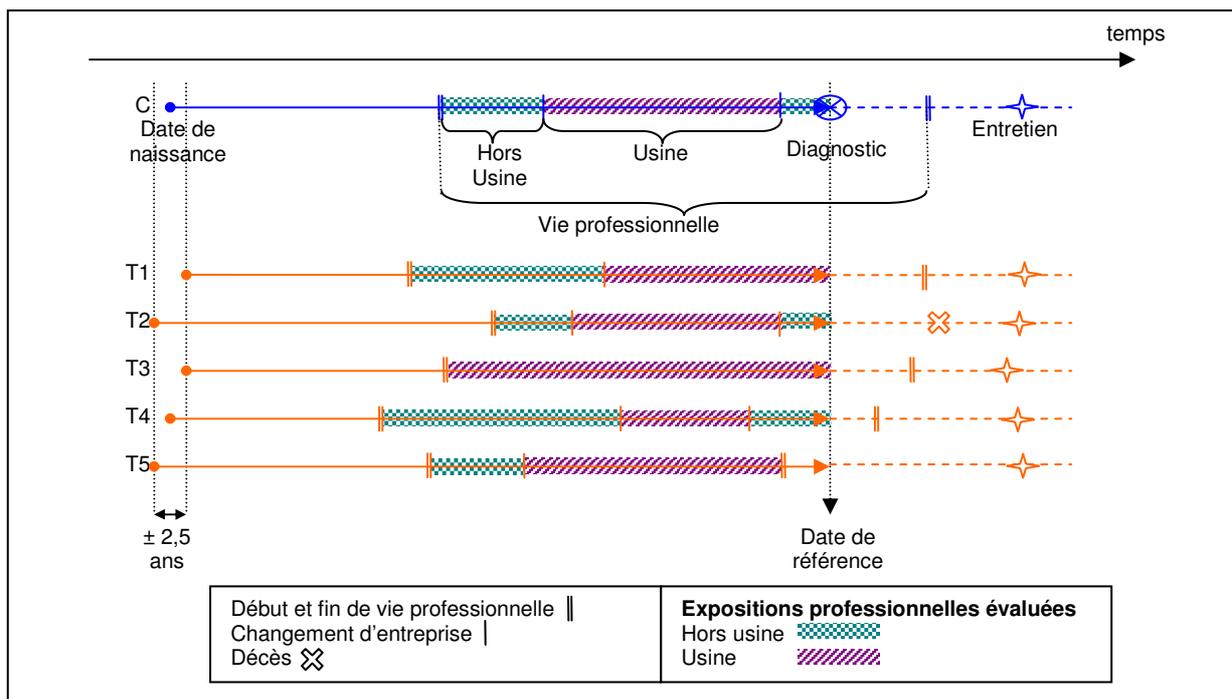


Figure 3 : Exemple de suivi d'un cas (C) et de ses témoins appariés (T1 à T5)

4.2.2. Evaluation des expositions spécifiques à Adisseo

L'évaluation des expositions spécifiques à Adisseo a été réalisée par un groupe d'évaluateurs composés de deux hygiénistes industriels, deux épidémiologistes et une statisticienne du DST de l'InVS. Elle est basée sur les informations individuelles recueillies dans le questionnaire et sur un document synthétique sur l'usine élaboré par un ingénieur procédé du site et revu par le groupe de travail (description du fichier au paragraphe 3.2.5)

Dans un premier temps de la phase d'évaluation des expositions professionnelles, tous les épisodes professionnels spécifiques de l'Usine ont été regroupés par secteur d'activité. Ensuite, activité par activité, chaque module de questionnaire (correspondant à un épisode professionnel) a été relu. Un bordereau de saisie a été rempli par les évaluateurs à partir des informations décrites par le sujet et du document synthétique sur l'usine (Cf. annexe 5).

En théorie, chaque emploi différent occupé au sein de l'usine a été décrit sur des questionnaires séparés, mais à la lecture du questionnaire, il peut s'avérer qu'un même épisode professionnel peut être séparé en plusieurs périodes soit parce que la personne a travaillé dans différents secteurs de production, soit qu'il y ait eu un changement dans la production. Dans ce cas, l'emploi a été découpé *a posteriori* en plusieurs épisodes.

Pour comprendre l'exposition d'un individu au sein d'un bâtiment de production telle qu'elle a été évaluée, on peut prendre l'exemple d'un agent de production et schématiser son activité comme dans la figure 4 :

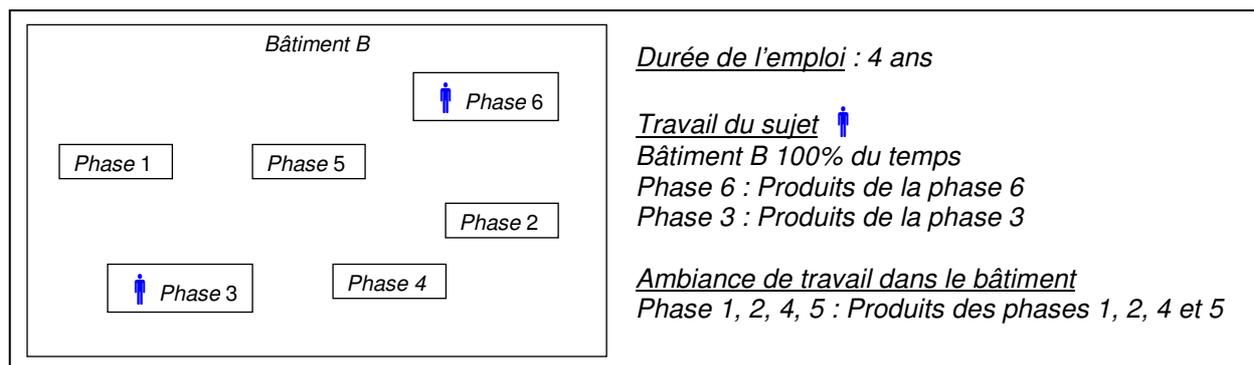


Figure 4 : Evaluation des expositions spécifiques à l'usine Adisseo – Exemple de l'activité d'un individu au sein d'un bâtiment

Dans l'exemple de la figure 4, d'après le document synthétique sur l'usine, on sait que le bâtiment B abrite 6 phases de production ; grâce au questionnaire, on sait que le sujet travaille uniquement au bâtiment B et sur les phases 3 et 6 ; il a donc été exposé aux produits utilisés ou générés dans les phases 3 et 6, mais il a aussi pu être exposé à l'ambiance créée par les produits des quatre phases voisines.

Le document synthétique sur l'usine permet donc d'évaluer des expositions à des phases et d'en déduire des possibles expositions à des composés chimiques à l'aide des critères d'attribution suivants :

- Une probabilité d'exposition :
 - o 0 : nulle ;
 - o 1 : possible ;
 - o 2 : très probable.

Lorsqu'un sujet déclare explicitement avoir travaillé sur une phase ou avoir été exposé à un produit, sa probabilité d'exposition à cette phase et à ce produit est définie comme très probable. L'exposition aux autres phases qui se déroulent dans ce bâtiment et donc à leurs produits est considérée comme possible.

Dans l'exemple de la figure 4, le sujet travaillant sur les phases 3 et 6, sa probabilité d'exposition à ces deux phases et aux produits qu'elles contiennent est très probable (2). Sa probabilité d'exposition aux autres phases du bâtiment et à leurs produits est possible (1) du fait de sa présence dans le bâtiment.

- Une fréquence d'exposition pourra être déduite du pourcentage de temps passé dans un bâtiment.

Il n'a pas été possible de définir un niveau d'exposition, faute d'information suffisante. Des mesures d'ambiance ont été effectuées de façon ponctuelle non systématisée au sein de l'usine concernant certains produits particuliers (C5, AOIP, CVM...) mais il faut connaître les conditions de réalisation de ces mesures (mesure d'ambiance, conditions d'exposition...) avant de les exploiter.

Dans la mesure du possible, pour faciliter l'évaluation et dans un souci d'homogénéisation, des règles générales d'évaluation ont été définies pour les secteurs les plus représentés (tableaux 8 à 11). Elles tiennent compte du secteur d'activité (production, maintenance, laboratoire,...) et du type d'emploi (ouvrier, technicien ou agent de maîtrise, ingénieur), car de manière générale les ouvriers et techniciens qui travaillent directement sur les phases ou procédés sont exposés plus longuement et souvent plus fortement que les agents de maîtrise ou les ingénieurs qui ont aussi un rôle d'encadrement. Par ailleurs, au cours d'un même épisode professionnel, les expositions « exceptionnelles », c'est-à-dire dont la durée cumulée est inférieure à 1 mois ont été négligées.

Interprétation

En production (tableau 8), on attribue à chaque salarié, les bâtiments qu'il a déclaré avec le pourcentage de temps correspondant. Si la personne n'a pas été capable de citer des bâtiments, ils lui ont été imputés à partir du secteur de production et des dates de l'emploi occupé. De même, si le pourcentage de temps n'a pas été précisé, il a été apprécié au plus juste par les évaluateurs en fonction des différentes déclarations du sujet.

Pour les ouvriers ou techniciens, les phases déclarées explicitement ont été attribuées avec une probabilité « très probable », les autres phases se déroulant dans le bâtiment (ie. les phases ambiantes) ont été considérées comme « possibles » (probabilité de niveau 1) et enfin les phases qui se déroulaient dans le bâtiment mais pas aux dates de l'emploi avec une probabilité « nulle ». Pour les agents de maîtrise ou les ingénieurs (qui sont moins exposés directement) la probabilité est diminuée d'un niveau, les phases déclarées sont donc attribuées avec une probabilité « possible » et toutes les autres avec une probabilité d'exposition nulle.

Pour tous, les produits intervenants dans ces phases sont attribués avec la même probabilité que les phases dont ils sont issus. Et enfin les produits supplémentaires déclarées explicitement par le sujet (produits qui ne figurent pas parmi les produits des phases ou qui y figurent mais avec une probabilité d'exposition inférieure) sont attribués avec une probabilité d'exposition « très probable ».

Bâtiment (% de temps)	Type d'emploi	Phases des bâtiments	Produits des phases	Produits cités
Tous les bâtiments déclarés	Ouvrier, technicien	Déclarées → 2	Tous produits → 2	2
		Non déclarées → 1	Tous produits → 1	
		Exclues (dates) → 0	Tous produits → 0	
	Agent de maîtrise, ingénieur	Déclarées → 1	Tous produits → 1	
		Non déclarées → 0	Tous produits → 0	
		Exclues (dates) → 0	Tous produits → 0	

Tableau 8 : Règles générales d'évaluation des expositions pour les emplois en production, étude cas-témoins Adisseo, 2005/2006

Maintenance

Pour les emplois en maintenance, des règles générales ont été définies seulement pour les emplois d'ouvrier ou technicien ; tandis que les agents de maîtrise et ingénieurs, peu nombreux, ont été évalués au cas par cas (tableau 9).

En ce qui concerne les lieux de travail des agents de maintenance, leur atelier de maintenance leur a été attribué avec un pourcentage de temps variant de 20% à 80% selon les emplois (calorifugeur, chaudronnier...) tandis que les bâtiments dans lesquels ils avaient à intervenir leurs ont été attribués à partir du secteur d'activité déclaré et des dates de l'emploi.

En ce qui concerne les phases de production, les agents de maintenance n'intervenaient pas sur une phase spécifiquement, mais sur l'ensemble de la production en cas de nécessité, c'est pourquoi toutes les phases (et les produits) des bâtiments de production cités et en cours aux dates de l'emploi leur ont été attribuées avec une probabilité d'exposition « possible ». En revanche ces travailleurs employaient des solvants spécifiques de leur métier (trichloréthylène, supersolvant...) qui leur ont donc été attribués avec une probabilité d'exposition « très probable ». Par ailleurs, avant d'intervenir sur les matériels spécifiques à réparer (vannes,...), ils nettoyaient ces pièces à l'aide des solvants de réaction : les solvants de réaction des bâtiments mentionnés leur ont donc été attribués avec une probabilité d'exposition « très probable ».

Laboratoire et pilotes

Pour les emplois au laboratoire ou aux pilotes (production à l'échelle quart de grand), les personnes se souviennent en général avoir travaillé sur telle ou telle production. Les bâtiments de production correspondant leurs ont donc été associés bien qu'ils ne les aient pas fréquentés. Il s'agit d'un moyen permettant de leur attribuer des expositions. Les phases et produits de ces bâtiments seront attribués avec une probabilité « possible » puisqu'on ne peut pas dire avec certitude sur quelle(s) phase(s) ils sont intervenus (tableaux 10 et 11). Les emplois au pilote des agents de maîtrise et cadres, peu nombreux, ont été traités au cas par cas.

Autres secteurs d'activité

Pour tous les autres secteurs d'activité, les emplois ont été évalués au cas par cas en raison du faible nombre d'épisodes.

Type d'emploi	Bâtiment (% de tps)	Phases des bâtiments	Produits des phases	Solvants	Produits cités
Ouvrier, technicien	Atelier de maintenance (20 à 80% du temps) Bâtiments de production (cités ou imputés selon secteurs déclarés et dates)	Existantes → 1 Exclues → 0	Tous produits → 1 Tous produits → 0	Spécifiques maintenance → 2 Des secteurs déclarés → 2	2

Tableau 9 : Règles générales d'évaluation des expositions pour les emplois en maintenance, étude cas-témoins Adisseo, 2005/2006

Type d'emploi	Bâtiment principal associé	Bâtiments de production associés	Phases des bâtiments associés	Produits des phases	Solvants	Produits cités
Ouvrier, technicien	Labo 8	Selon secteurs déclarés et dates Bâtiment abritant le laboratoire (contrôle qualité)	Existantes → 1	Tous produits → 1	Usine → 2	2
	Labo Gare		Exclues → 0	Tous produits → 0	Spécifiques Labo → 1	
	Autre labo.		Existantes → 1 Exclues → 0	Tous produits → 1 Tous produits → 0	Des bâtiments associés → 2	
Agent de maîtrise, ingénieur	Labo 8 Labo Gare	Selon secteurs déclarés et dates	Ttes phases → 0	Tous produits → 0	Usine → 1	

Tableau 10 : Règles générales d'évaluation des expositions pour les emplois de laboratoire, étude cas-témoins Adisseo, 2005/2006

Type d'emploi	Bâtiment principal	Bâtiments de production associés	Phases du bâtiment(s) associé(s)	Produits des phases	Solvants	Produits cités
Ouvrier, technicien	Bâtiment du Pilote (3,6,7)	Bâtiment du Pilote Selon secteurs déclarés et dates	Déclarées → 2	Tous produits → 2	Des bâtiments associés → 2	2
			Non déclarées → 1	Tous produits → 0		
			Exclues → 0	Tous produits → 0		
			Existantes → 1 Exclues → 0	Tous produits → 1 Tous produits → 0		

Tableau 11 : Règles générales d'évaluation des expositions pour les emplois aux pilotes, étude cas-témoins Adisseo, 2005/2006

4.2.3. Evaluation des expositions non spécifiques à Adisseo

L'évaluation des expositions non spécifiques à Adisseo est en cours et menée par deux hygiénistes industriels du DST. En dehors de l'usine Adisseo, les sujets de l'étude cas-témoins ont décrit 305 épisodes professionnels extérieurs à l'usine Adisseo. Ces épisodes professionnels se répartissent dans les secteurs d'activités les plus actifs de la région :

- agriculture
- bâtiments et travaux publics (maçon, électricien, plombier, ...)
- mécanique (mécanique d'entretien, mécanique générale, garagistes)
- travail des métaux (secteurs de la fonderie, de l'aciérie, du traitement de surface des métaux,...)
- travail du bois (menuiserie essentiellement)
- secteurs de la chimie (Société des Emballage Plastique, DUNLOP, diverses usines du groupe Rhone-Poulenc)
- secteurs d'activité divers (mines, textile, agroalimentaire, artisanat, alimentation, administration,...)

Au sein même d'Adisseo, les sujets de l'étude cas-témoins ont pu exercer des métiers non spécifiques à l'activité de production chimique de l'usine.

Ces épisodes professionnels sont au nombre de 41 et se répartissent dans deux grands secteurs de l'usine :

- maintenance (maintenance mécanique, maintenance électrique, réglage, calorifugeage,...)
- utilités (chauffeur de chaudière, conducteur de la station d'épuration)

En plus des produits chimiques spécifiques de l'usine, ces personnes sont exposées à des nuisances spécifiques de leur métier qu'on aurait pu rencontrer dans n'importe quelle autre entreprise et qu'il est donc important d'évaluer de la même manière dans et hors usine Adisseo.

Enfin, le module « Activités générales » du questionnaire recueille également des informations sur des tâches qui peuvent être faites tant dans le cadre d'une activité professionnelle que dans le cadre d'une activité personnelle et qui sont en lien avec une exposition à divers facteurs de risque connus ou supposés de cancer du rein (entretien de moteurs et amiante, peinture et solvants,...). L'évaluation des expositions non spécifiques à Adisseo doit prendre en compte l'ensemble de ces activités.

La littérature épidémiologique a permis d'établir une liste de facteurs de risque connus ou suspectés de cancer du rein. C'est sur cette liste de nuisances que portera l'évaluation des expositions non spécifiques à Adisseo.

- Produits phytosanitaires
- Plomb minéral et poussières de plomb
- Amiante
- Fumées de soudage à l'arc
- Fumées de soudage au chalumeau
- Fumées de brasage et fumées de plomb
- Fluides de coupe (huiles entières et fluides aqueux)
- Lubrifiants, fluides hydrauliques et autres huiles minérales d'origine pétrolière
- Solvants chlorés
- Solvants pétroliers
- Solvants oxygénés
- Source de rayonnement ionisant
- Cadmium minéral
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)
- Chlorure de vinyle monomère (CVM)

Pour quantifier l'exposition, trois indices d'exposition ont été retenus :

- L'intensité : c'est le niveau d'exposition auquel est soumis le sujet pendant la mise en œuvre des tâches exposantes. Selon la nature des tâches et l'environnement de travail, trois niveaux d'intensité ont été définis : faible, moyen, fort.

- La fréquence : elle donne une indication du temps que le sujet passe à effectuer des tâches exposantes sur l'ensemble de son temps de travail. La fréquence est donnée en pourcentage.
- La probabilité : c'est un indice de confiance. Quatre niveaux de probabilité ont été définis : nul (<5%), possible (5% à 30%), probable, (30% à 80%), certain (>80%).

Dans un premier temps, les situations d'exposition aux différentes nuisances et les secteurs d'activités concernés ont été repérés dans la littérature. La seconde étape consiste à relire pour chaque sujet, l'ensemble du questionnaire afin d'analyser les informations recueillies, de comprendre les métiers exercés et les gestes professionnels effectués. Un bordereau de saisie a été rempli pour chaque épisode professionnel à partir des informations décrites par le sujet, des éléments bibliographiques et de la connaissance des différents métiers. A la fin du processus d'évaluation et dans un souci d'homogénéisation, l'ensemble des épisodes professionnels sera revu par secteur d'activité ou par métier.

4.2.4. Méthode statistique

Dans une étude cas-témoins, la force de l'association entre la maladie et l'exposition est mesurée par l'odds ratio (OR) qui estime le risque relatif (RR). Un OR de 5 signifie que les personnes exposées ont un risque cinq fois plus élevé de développer la maladie que les personnes non exposées. Pour analyser une enquête cas-témoins réalisée avec appariement, la régression logistique conditionnelle est généralement utilisée. Mais dans notre cas, en raison du faible nombre de sujet, la présence de données manquantes est vite pénalisante car elle peut entraîner l'exclusion de plusieurs sujets. Or, on sait que si les critères d'appariement sont caractérisés par des variables explicites (comme c'est le cas ici), le modèle de régression logistique classique ajusté sur les critères d'appariement donne des résultats très proches de ceux obtenus avec la régression conditionnelle (Breslow & Day, 1980). C'est pourquoi les OR présentés ici sont ceux obtenus avec un modèle de régression logistique classique ajustés sur le sexe et l'âge. L'intervalle de confiance donné pour chaque OR est l'intervalle dans lequel l'OR a une probabilité de 95 % de se trouver. La probabilité p teste la significativité globale de la variable au seuil de 5% (test de Wald).

4.3. Premiers résultats

Les deux personnes atteintes de cancer du rein les plus âgées (plus de 80 ans au recueil de données) n'ont pas été interrogées en raison des difficultés rencontrées pour retrouver et interroger les personnes âgées. Seules 18 personnes atteintes de cancer du rein ont donc été incluses dans l'étude (90,0 %). Il n'a malheureusement pas été possible de recruter cinq témoins pour tous les cas. Finalement, ce sont 82 témoins qui ont été inclus, ce qui correspond à 78 personnes interrogées puisque 4 témoins ont été tirés au sort pour deux cas.

Parmi les 124 personnes témoins recherchées, 46 (37,1 %) n'ont pu être interrogées (tableau 12).

	Effectif	%
Inclus	78	62,9
Exclu a posteriori*	1	0,8
Perdu de vue	16	12,9
Refus	29	23,4

*personne n'ayant jamais travaillé sur le site de Commentry

Tableau 12 : Bilan de la recherche et de l'interrogation des témoins (n=124), étude cas-témoins Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

Les motifs invoqués par les 29 personnes ayant refusé de participer à l'étude sont détaillées dans le tableau 13.

Motifs du refus	N	%
Maladie	8	27,6
Non précisé	8	27,5
Pas d'intérêt pour l'étude	6	20,7
Pas d'exposition	3	10,3
Timidité	2	6,9
Décès d'un proche	1	3,5
Décès trop récent	1	3,5

Tableau 13 : Motifs de refus invoqués par les 29 personnes témoins qui n'ont pas souhaité participer, étude cas-témoins Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

Le nombre de témoins par cas varie donc de 1 à 5 (Tableau 14)).

Nombre de témoins par cas	Homme	Femme	Ensemble	
			N	%
1	0	1	1	5,6
4	4	0	4	22,2
5	12	1	13	72,2

Tableau 14 : Nombre de témoins par cas, étude cas-témoins Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

Au seuil de 5%, il n'existe pas de différence significative entre les cas et les témoins concernant la répartition par sexe (tableau 15) et l'âge moyen à la date de référence (tableau 16). Les critères d'appariement sont donc bien respectés.

Sexe	Cas (N=18)		Témoins (N=82)		p*
	N	%	N	%	
Masculin	16	88,9	76	92,7	0,63
Féminin	2	11,1	6	7,3	

* Test de Fisher

Tableau 15 : Répartition des cas et témoins selon le sexe, étude cas-témoins Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

Age		Moyenne	Ecart-type	Min	Médiane	Max	p**
		Cas	55,6	9,6	38	56,5	
Témoins	55,3	9,5	38	54,5	76		

** T test de Student

Tableau 16 : Age révolu à la date de référence chez les cas et les témoins, étude cas-témoins Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

Les tableaux suivants (Tableaux 17 à 20) donnent les résultats de l'analyse univariée ajustée sur le sexe et l'âge pour l'ensemble des variables non professionnelles. Les caractéristiques sociodémographiques sont recueillies à la date de l'entretien (ou à la date de décès). Au seuil de 5%, le statut matrimonial est le niveau d'études sont significativement liés au cancer du rein (tableau 17). Les personnes mariées ou vivant maritalement ont un risque de développer un cancer du rein divisé par 5 par rapport à une personne vivant seule (classe de référence). Les personnes avec un diplôme de type CAP/BEP ou un diplôme de niveau supérieur sont moins à risque de développer un cancer du rein : OR=0,3 (IC_{95%} : [0,1 ; 1]). Le statut vital

apparaît comme significativement lié au cancer du rein, les personnes décédées à la date de l'entretien présentant un OR de 3,6 (IC_{95%} : [1,0 ; 13,0]) comparé aux personnes vivantes. En pratique, le remplissage du questionnaire par la famille et les collègues des personnes décédées influence très probablement la qualité de recueil de l'information. Les analyses ultérieures devront donc tenir compte du statut vital.

	Cas (N=18)		Témoins (N=82)		OR _a [IC _{95%}]	p
	N	%	N	%		
Marié ou vivant maritalement						
Non	7	38,9	10	12,2	1,0	0,01
Oui	11	61,1	72	87,8	0,2 [0,1 ; 0,7]	
Niveau d'étude⁽¹⁾						
Sans qualification	10	55,6	24	29,6	1,0	0,04
CAP/BEP ou niveau plus élevé	8	44,4	57	70,4	0,3 [0,1 ; 1,0]	
Statut vital						
Vivant	13	72,2	74	90,2	1,0	0,05
Décédé	5	27,8	8	9,8	3,6 [1,0 ; 13,0]	

⁽¹⁾ Non renseigné chez 1 témoin

Tableau 17 : Risques de cancer du rein selon les caractéristiques sociodémographiques après ajustement sur le sexe et l'âge, étude cas-témoin Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

Dans le questionnaire d'enquête, la question sur la participation au programme de dépistage par échographie abdominale n'étant que très imparfaitement renseignée, l'information a été recueillie directement dans le fichier des personnes dépistées (voir partie 2.2. Description du programme de dépistage). L'OR chez les personnes ayant bénéficié d'au moins une échographie de dépistage est de 5,0 (IC_{95%} : [1,6 ; 15,8]) (tableau 18).

	Cas (N=18)		Témoins (N=82)		OR _a [IC _{95%}]	p
	N	%	N	%		
Dépistage						
Non	8	44,4	63	76,8	1,0	0,01
Oui	10	55,6	19	23,2	5,0 [1,6 ; 15,8]	

Tableau 18 : Risque de cancer du rein selon la participation au programme de dépistage par échographie abdominale après ajustement sur le sexe et l'âge, étude cas-témoins Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

Les antécédents médicaux présentés ici (hormis les antécédents de cancers) sont pris en compte à la date de l'entretien (ou date de décès), car pour la plupart il est difficile de savoir si le diagnostic est antérieur ou postérieur à la date de référence (tableau 19). Chez les cas, aucun cancer n'a été diagnostiqué avant le cancer du rein. L'hypertension artérielle apparaît comme significativement liée au cancer du rein avec un OR de 3,2 (IC_{95%} : [1,1 ; 9,4]). Bien que globalement non significatif au seuil de 5%, il existe un gradient de risque en fonction de l'indice de masse corporelle. Les personnes en surpoids ont un risque de développer un cancer du rein 2,2 fois plus élevé (IC_{95%} : [0,6 ; 9,1]) que les personnes avec un IMC normal (référence). En revanche, les personnes présentant une obésité ont un risque (significatif au seuil de 5%) multiplié par 4,8 (IC_{95%} : [1,0 ; 23,3]) de développer un cancer du rein par rapport aux personnes avec un IMC normal (référence).

	Cas (N=18)		Témoins (N=82)		OR _a [IC _{95%}]	p
	N	%	N	%		
Indice de masse corporelle⁽¹⁾						
Normal (IMC<25)	3	16,7	29	35,4	1,0	0,14
Surpoids (25≤IMC<30)	9	50	40	48,8	2,2 [0,6 ; 9,1]	
Obésité(IMC≥30)	6	33,3	13	15,9	4,8 [1,0 ; 23,3]	
Antécédent de cancer						
Non	18	100	78	95,1	-	-
Oui	0	0	4	4,9	-	
Hypertension artérielle						
Non	8	44,4	58	70,7	1,0	0,03
Oui	10	55,6	24	29,3	3,2 [1,1 ; 9,4]	
Diabète						
Non	15	83,3	72	87,8	1,0	0,56
Oui	3	16,7	10	12,2	1,5 [0,4 ; 6,3]	
Malformation rénale⁽²⁾						
Aucune	14	77,8	70	85,4	1,0	0,42
Au moins une	4	22,2	12	14,6	1,7 [0,5 ; 6,1]	
Maladie rénale⁽³⁾						
Aucune	15	83,3	60	73,2	1,0	0,41
Au moins une	3	16,7	22	26,8	0,6 [0,1 ; 2,2]	
Cystite						
Non	16	88,9	74	90,2	1,0	0,97
Oui	2	11,1	8	9,8	1,0 [0,2 ; 5,8]	

⁽¹⁾IMC maximal ou IMC actuel (le plus proche de la date de référence)

⁽²⁾Kystes, polykystose rénale ou rein en fer à cheval

⁽³⁾Calcul rénal, colique néphrétique ou pyélonéphrite

Tableau 19 : Risque de cancers du rein selon les antécédents médicaux et l'état de santé après ajustement sur le sexe et l'âge, étude cas-témoins Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

Bien qu'associé à un OR de 2,4, le statut tabagique apparaît comme non significativement lié au cancer du rein (tableau 20). On ne retrouve pas non plus de gradient avec le statut non fumeur, ex-fumeur et fumeur ni avec la quantité de tabac fumée (en paquets-année).

	Cas (N=18)		Témoins (N=82)		OR _a [IC _{95%}]	p
	N	%	N	%		
Statut tabagique						
Non fumeur	4	22,2	27	32,9	1,0	0,22
Fumeur ou ex-fumeur	14	77,8	55	67,1	2,4 [0,6 ; 10]	

Tableau 20 : Risque de cancer du rein selon le statut tabagique après ajustement sur le sexe et l'âge, étude cas-témoins Adisseo (Commentry, Allier), 2005/2006.

L'évaluation des expositions professionnelles n'étant pas achevée, seule une brève description des emplois sera faite ici ; les résultats complets des facteurs professionnels seront présentés ultérieurement.

254 épisodes professionnels au sein de l'usine ont été déclarés par les 100 sujets. Pour 247 épisodes, un questionnaire spécifique a été rempli et permet d'avoir une répartition des emplois selon le secteur d'activité. La figure 5 donne la répartition des principaux secteurs déclarés. En production, les secteurs les plus représentés sont la production de vitamine A avec 22% des épisodes professionnels (l'évaluation permettra de faire une distinction entre l'ancien procédé VIVAS et le nouveau NAVAS), la production de méthionine (15% des épisodes), la production de vitamine E et la régénération des solvants représentent respectivement 8% et 4% des épisodes. La maintenance et les emplois administratifs représentent chacun environ 12% des épisodes déclarés.

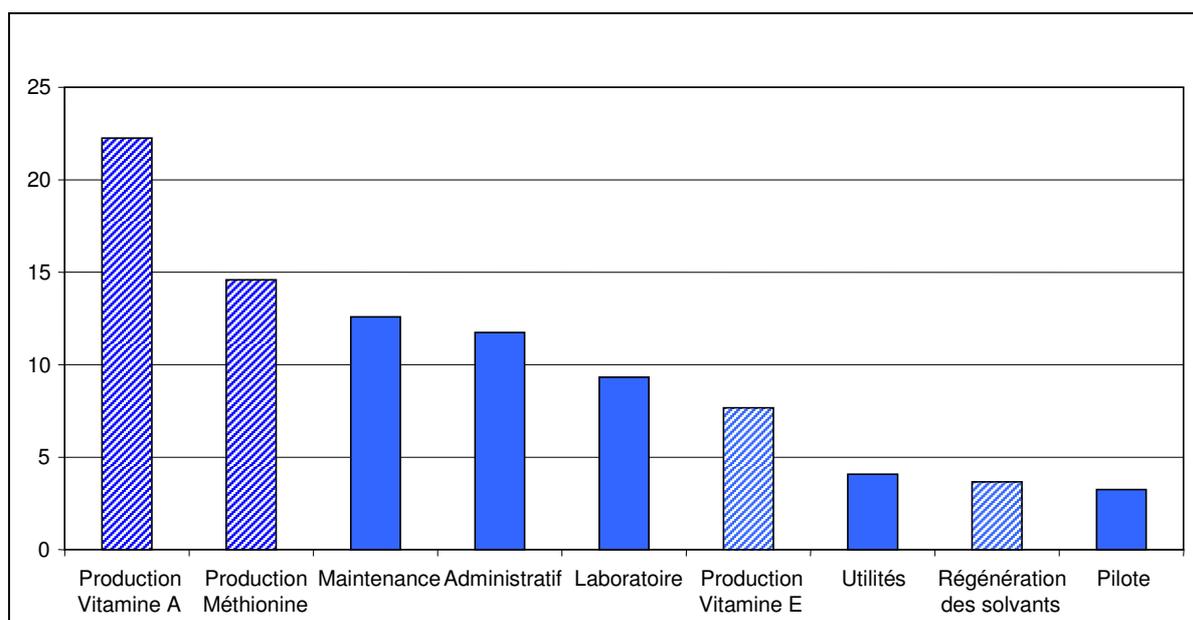


Figure 5 : Principaux secteurs d'activités dans l'Usine déclarés par les sujets, étude cas-témoins Adisseo (Commeny, Allier), 2005/2006.

4.4. Bilan actuel de l'étude cas-témoins

L'analyse de l'étude cas-témoins sur les facteurs extra-professionnels retrouvent des associations classiquement décrites dans la littérature (hypertension artérielle, obésité et dans une moindre mesure tabagisme). Ces observations témoignent de la qualité de l'échantillonnage réalisé et des données recueillies.

Il est nécessaire de terminer l'évaluation des expositions professionnelles avant de réaliser l'analyse portant sur les facteurs professionnels.

Concernant les expositions au sein de l'usine, l'analyse statistique pourra être faite selon les bâtiments, les phases et éventuellement les produits. Cependant, on dénombre environ 560 produits distincts dans l'usine. En raison du faible nombre de sujets et pour des raisons pratiques, il paraît irréalisable d'évaluer tous les produits un à un. Des regroupements en classes ou familles pourront éventuellement être faits avec l'aide d'un toxicologue de l'INRS (solvant du même secteur de production, solvants spécifiques de la maintenance, bases fortes, esters de VA).

5. Evaluation de l'impact du dépistage

La pratique d'un dépistage par échographie abdominale doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats des études épidémiologiques de cohorte et cas-témoins entreprises par le DST. Dans l'étude de cohorte, l'excès d'incidence de cancer du rein objectivé par le SIR est sans doute partiellement expliqué par le dépistage, sans qu'il soit possible de quantifier la part de l'excès qui lui revient. Dans l'étude cas-témoins, l'observation d'un lien statistique entre le cancer du rein et l'exposition au C5, au CVM ou à tout autre produit chimique associé peut s'expliquer par la pratique d'un dépistage échographique longtemps ciblé sur les salariés exposés au C5 et au CVM. Le DST a donc souhaité quantifier la part liée à l'usage de l'échographie abdominale systématique dans l'excès de cancer du rein observé parmi les salariés de l'usine Adisseo. L'annexe 6 donne une ébauche de protocole d'enquête qui permettrait de répondre à cet objectif.

Les données de la littérature sur l'histoire naturelle de cancer du rein (séries autopsiques et résultats de programme de surveillance systématique de population par échographie abdominale) laissent à penser qu'une part importante de l'excès de cancer du rein observé chez les salariés d'Adisseo pourrait être expliquée par la pratique du dépistage échographique. En effet, il est plausible que certaines tumeurs dépistées à un stade très peu avancé chez des patients asymptomatiques n'évoluent que très lentement, et ne parviennent jamais à un stade cliniquement décelable. Cependant, les données disponibles ne sont pas suffisamment détaillées pour apprécier quantitativement l'impact du dépistage. Une étude *ad hoc* pourrait donc être entreprise. La compilation des données de surveillance échographique des salariés français exposés au CVM constitue une piste intéressante. Une première rencontre entre les épidémiologistes du DST et les médecins du travail des groupes Arkema et Solvay a eu lieu en février 2005. Cette réunion a confirmé qu'un suivi échographique hépatique annuel a été mis en place chez les salariés et retraités des entreprises concernées exposés au CVM. Sous réserve d'obtention des autorisations nécessaires, les médecins du travail se sont déclarés intéressés par la perspective d'une étude épidémiologique valorisant les informations accumulées au cours du suivi échographique des salariés. La saisie des comptes-rendus échographiques pour les seuls salariés de l'entreprise Adisseo a permis de tester la faisabilité du recueil de l'information. La principale difficulté rencontrée a été d'établir la liste des personnes suivies par échographie.

En raison de l'importance des moyens humains et financiers pour mener à bien ce projet, la décision de réaliser une étude d'évaluation de l'impact du dépistage sur l'excès de cancer du rein a été repoussée à une date ultérieure. Si l'étude cas-témoins ne permet pas de mettre en évidence une relation de type exposition-effet statistiquement significative, clairement imputable à une ou plusieurs expositions professionnelles, la question de la responsabilité du programme de dépistage dans l'excès de cancers du rein observé se posera cependant à nouveau.

6. Calendrier des études épidémiologiques en cours

La première phase de l'étude de cohorte de comparaison de la mortalité des salariés actuels et passés de l'usine Adisseo avec celle de la population française est aujourd'hui terminée. La deuxième phase qui consiste à étudier la mortalité des personnes incluses dans la cohorte en fonction des caractéristiques professionnelles est en cours. Un gros travail d'imputation se déroule actuellement sur le fichier issu de la saisie des bulletins de paie. Il devrait être terminé en mai 2007 et suivi d'une phase d'analyse statistique. Un rapport final est envisagé pour la fin de l'année 2007.

Concernant l'étude cas-témoins, l'actuelle phase d'évaluation des expositions professionnelles et de saisie des informations en résultant sera terminée en mai 2007. L'analyse statistique de l'étude cas-témoins en fonction des expositions et caractéristiques professionnelles sera menée durant le printemps et l'été 2007. Là encore, un rapport final est à prévoir pour la fin de l'année 2007.

7. Références bibliographiques

Breslow N.E. & Day N.E. Statistical methods in cancer research. Volume II - the design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications n°32 1980.

Imbernon E, Goldberg M, Iwatsubo Y. Agrégat de cancer du rein dans la population des salariés de l'usine Adisseo de Commentry (Allier). Rapport préliminaire du département santé travail de l'Institut de Veille Sanitaire 2003, 8 pages.

Iwatsubo Y, Imbernon E, Goldberg M, Garras L, Boutou-Kempf O. Agrégat de cancer du rein dans la population des salariés de l'usine Adisseo de Commentry (Allier). Etat d'avancement en octobre 2003, 6 pages.

Iwatsubo Y, Imbernon E, Goldberg M, Garras L, Boutou-Kempf O. Agrégat de cancer du rein dans la population des salariés de l'usine Adisseo de Commentry (Allier). Etat d'avancement en juin 2004, 24 pages.

Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rapport de l'institut de veille sanitaire, 2003.