Santé travail

Signalement de cancers dans les locaux d'un bâtiment de l'Université de Rennes

Bilan d'étape – Avril 2009



Sommaire

Abréviations	2
1. Signalement	3
2. Démarche épidémiologique adoptée	3
2.1 Valider l'existence de l'excès	3
2.2 Rechercher une cause commune aux cas	3
3. Aspects "bâtiment": audit réalisé	4
4. Éléments descriptifs et facteurs de risque des pathologies signalées	4
4.1 Cancer du sein chez les femmes	4
4.2 Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)	5
4.3 Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	5
4.4 Cancers et laboratoires de recherche	5
5. Validation du signal	5
5.1 Vérification de l'existence d'un excès	5
5.2 Information sur les cas	6
5.3 Expositions multiples	8
5.4 Manipulation de produits radioactifs	8
5.5 Facteurs personnels et environnementaux	8
5.6 Environnement intérieur	9
5.7 Récapitulatif des résultats	9
6. Perspectives	12
6.1 Étude du risque de cancer parmi ces personnels	12
6.2 Étude des pratiques	12
6.3 Suivi sanitaire des personnes	12
7. Recommandations	12
7.1 Sécuriser les pratiques professionnelles	12
7.2 Mise en place ou renforcement de conditions permettant un suivi effectif	13
7.3 À un niveau plus global	13
Références bibliographiques	14
Annexe – Synthèse des analyses du bureau Veritas	15

Signalement de cancers dans les locaux d'un bâtiment de l'Université de Rennes

Bilan d'étape – Avril 2009

Auteurs

- Dr Bertrand Gagnière, Cellule interrégionale d'épidémiologie Ouest
- Catherine Buisson, Département santé travail, Institut de veille sanitaire

Relecteurs

- Dr Rémi Demillac, coordonnateur, Cellule interrégionale d'épidémiologie Ouest
- Dr Ellen Imbernon, responsable du Département santé travail, Institut de veille sanitaire

Abréviations

Circ Centre international de recherche contre le cancer

Cire Cellule interrégionale d'épidémiologie

Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

LMNH Lymphome malin non hodgkinien

RI Rapport d'incidence

SMR Ratio standardisé de mortalité
SNC Système nerveux central

1. Signalement

En mars 2008, le médecin du travail de l'Université Rennes 1 a fait part à la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Ouest d'une suspicion d'excès de cancers survenus parmi le personnel d'un laboratoire de recherche, hébergé au sein de l'université. Il était, en effet, face à 11 cancers (7 cas de cancers du sein, 3 lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et 1 leucémie lymphoïde chronique) survenus en quatre ans parmi les 86 femmes d'un laboratoire dans le domaine de la biologie moléculaire. Ce bâtiment abrite également une autre unité de recherche (domaine de la reproduction), ainsi que des personnels administratifs. Dans le laboratoire désigné dans le signalement initial, sont présents des cancérogènes tels que solvants, rayonnements ionisants, agents intercalants (type bromure d'éthidium), des substances hormonales (perturbations endocriniennes chez le xénope), formaldéhyde, etc., dans un contexte rapporté qui évoque une tendance, commune à de nombreux laboratoires de recherche, à des difficultés de connaissance et respect de consignes de sécurité. La plausibilité d'une relation causale entre l'exposition professionnelle à différents produits et la survenue de ces cancers a été évoquée par le médecin ayant fait le signalement.

La Cire Ouest a été officiellement saisie fin mars 2008 par la présidence de l'Université pour vérifier l'existence de l'excès perçu et pour essayer de déterminer si une cause commune aux cas pouvait expliquer le regroupement signalé par le médecin du travail.

Un douzième cas (cancer du sein) ayant été diagnostiqué peu après ce signalement initial, il a pu être renseigné et il a donc été inclus dans l'analyse présentée dans ce rapport.

Un comité de pilotage multidisciplinaire a immédiatement été mis en place et coordonné par la présidence de l'Université afin de couvrir plusieurs champs simultanément dans l'investigation: une partie "santé" incluant la médecine du travail, la Cire Ouest pour la partie épidémiologique et une partie "bâtiment" visant à étudier le bâti menée par l'Université.

2. Démarche épidémiologique adoptée

La démarche classique d'investigation des signalements d'agrégats a été utilisée [6;9]. La première étape a consisté à valider le signal, d'une part en vérifiant l'existence d'un excès d'incidence des pathologies rapportées et, d'autre part, en recherchant des expositions à un ou plusieurs facteurs de risque plausibles des pathologies rapportées.

Dans ce rapport, seuls sont considérés les 12 cas signalés à la Cire jusqu'à fin février 2009 avant la mise en place de l'investigation.

2.1 VALIDER L'EXISTENCE DE L'EXCÈS

Les nombres de cas attendus (A) ont été estimés en utilisant les taux de référence moyens français publiés [13]. Les taux bruts ont été utilisés, car la répartition par âge de la population du bâtiment au cours du temps n'avait pas été transmise. Ils ont été comparés au nombre de cas observés (O). L'existence d'un excès d'incidence est évaluée grâce au rapport O/A estimant le rapport d'incidence (RI) [5]. Le RI est donc le rapport qui compare le nombre de cas qui est observé (O) au nombre de cas qui serait attendu (A) si l'incidence des cancers dans la population étudiée était identique à l'incidence moyenne française. En l'absence d'excès, le RI ne diffère pas de 1, en cas d'excès, il est supérieur à 1.

Les RI ont été calculés sans tenir compte de l'âge, sur différentes pathologies (cancer du sein, LMNH) et ensembles de pathologies (tous cancers) et différentes populations (chez les femmes, et chez les hommes et femmes). En effet, si les cancers du sein ne concernent que la population féminine, les LMNH et l'ensemble "tous cancers" concernent les deux sexes, et les hommes ont donc été intégrés dans les calculs de RI pour le LMNH et "tous cancers".

2.2 RECHERCHER UNE CAUSE COMMUNE AUX CAS

Les facteurs de risque connus des pathologies signalées ont été listés.

Une liste des produits auxquels les cas avaient pu être exposés a été établie en utilisant la méthode déjà utilisée dans une investigation réalisée suite à un signalement similaire en raison de la survenue de cinq cancers rares chez des biologistes à l'institut Pasteur [8], c'est-à-dire un autoquestionnaire listant les produits potentiellement utilisés par ces personnels de recherche. Cette liste a été modifiée en se basant sur la mémoire des personnes travaillant dans le laboratoire concerné depuis le début des années 90 afin de prendre en compte des évolutions dans les techniques ou les produits utilisés. Il s'agit donc de produits utilisés actuellement ou par le passé dans le bâtiment où le signalement a été effectué. Les produits susceptibles d'avoir été utilisés par le personnel ont été classés selon la classification du Centre international de recherche contre le cancer (Circ) présentée dans le tableau 1.

2.2.1 Enquête auprès des cas

Un questionnaire a été distribué à l'ensemble des personnes atteintes d'un cancer, afin d'identifier les produits susceptibles d'avoir été utilisés par ces personnes, et de décrire si possible la période et la fréquence d'utilisation.

Classification des cancérogènes par le Centre international de recherche contre le cancer

Groupe 1	L'agent (le mélange) est cancérigène pour l'homme. Le mode d'exposition à cet agent entraîne des expositions qui sont cancérigènes pour l'homme.
Groupe 2	- Groupe 2A : l'agent (le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme. - Groupe 2B : l'agent (le mélange) est peut être cancérigène pour l'homme.
Groupe 3	L'agent (le mélange ou le mode d'exposition) est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.
Groupe 4	L'agent (le mélange ou le mode d'exposition) n'est probablement pas cancérigène pour l'homme.

3. Aspects "bâtiment": audit réalisé

Une campagne de mesures et d'expertises du bâti a été lancée en 2008 par le cabinet Véritas. Des mesures ont été réalisées dans l'air et dans l'eau. Un examen de différentes pièces du bâtiment et des systèmes de ventilation a été également réalisé. Une synthèse des contrôles effectués et des conclusions est présentée en annexe de ce rapport.

4. Éléments descriptifs et facteurs de risque des pathologies signalées

4.1 CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES

Un chapitre de l'expertise collective de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) relative à la relation cancer environnement parue en 2008 est consacré aux cancers du sein [10]. Les informations des chapitres suivants sont tirées de ce chapitre.

4.1.1 Épidémiologie descriptive

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme au niveau mondial, dans les pays d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord, ainsi qu'au Japon depuis peu.

En France, le taux d'incidence de cancer du sein standardisé sur la structure d'âge mondiale est le plus élevé d'Europe. L'incidence du cancer du sein est en hausse constante depuis 25 ans: le nombre de nouveaux cas a plus que doublé passant de 21 704 à 49 814 entre 1989 et 2005, et le taux d'incidence standardisé, éliminant l'effet de l'âge, a presque doublé sur cette période passant de 56,8 à 101,5 pour 100 000 femmes. Le taux brut estimé en 2000 était de 138 pour 100 000 femmes. Le taux moyen d'évolution annuelle de 2,4 % sur l'ensemble de la période est légèrement moins élevé (+2,1 % par an) sur la dernière période (2000-2005). À ce jour, l'étiologie de ce cancer n'est pas complètement élucidée: certains facteurs de risque ont été clairement identifiés, et d'autres font encore l'objet de discussion. Ici sont présentés les principaux facteurs de risque, connus ou débattus.

4.1.2 Facteurs de risque reconnus

4.1.2.1 Facteurs de risque personnels

 Facteurs génétiques: cancer du sein chez une parente au premier degré avant 50 ans, mutation ou délétions (gènes BRCA1 et BRCA2).

- Âge des premières règles inférieur à 12 ans, ménopause tardive, nulliparité, utilisation de contraceptifs oraux (le risque chute après 10 ans d'arrêt), prise de traitement hormonal substitutif.
- Facteurs nutritionnels, activité physique (risque augmenté en cas de surcharge pondérale, et de consommation d'alcool).
- Antécédents de kystes ou d'autres tumeurs bénignes du sein.

4.1.2.2 Exposition aux rayonnements ionisants Relation mise en évidence :

- exposition aux rayonnements ionisants (Hiroshima-Nagasaki, radiothérapie);
- antécédent d'exposition aux rayonnements ionisants: période de latence de 20 ans en cas d'irradiation à l'âge de 10 ans et de 30 ans en cas d'irradiation à l'âge de 5 ans, pas de réduction du risque en étalant les doses.

Absence de relation démontrée:

- pas de relation dose-effet chez les femmes travaillant dans les installations nucléaires de base;
- pas d'excès de risque chez les femmes radiologues;
- pas d'excès observé dû à la radioactivité naturelle.

4.1.2.3 Travail de nuit

Le Circ a ajouté récemment le travail de nuit posté ("travail posté entraînant une perturbation du rythme circadien") à la liste des agents "probablement cancérogènes", à la suite d'observation d'un risque de cancer du sein plus élevé parmi les femmes travaillant de nuit et soumises à des décalages horaires. Le rôle de la mélatonine est évoqué.

4.1.3 Facteurs de risque débattus

- Composés organochlorés persistants.
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (dont tabagisme, pollution atmosphérique...).
- Solvants organiques (benzène, solvants chlorés).
- Perturbateurs endocriniens présents en milieu professionnel (polychlorobiphényles).
- Expositions professionnelles aux champs électromagnétiques.
- Cosmétiques.
- Styrène.
- Virus d'Epstein Barr.

À ce jour, même si de nombreux facteurs de risque du cancer du sein ont été identifiés, l'étiologie de ce cancer reste largement inconnue, en particulier la connaissance de ses facteurs de risque d'origine professionnelle et environnementale [13].

4.2 LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS (LMNH)

4.2.1 Épidémiologie descriptive

Avec 10 224 nouveaux cas estimés en 2005, dont 54% survenant chez l'homme, les LMNH représentent 3,2% de l'ensemble des cancers incidents en France, et se situent, par leur fréquence, au 6° rang chez l'homme et au 6° rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sont de 12,1 chez l'homme et de 8,2 chez la femme: le sex-ratio est de 1,2.

L'incidence des LMNH présente une forte augmentation entre 1980 et 2005 dans les deux sexes : le taux d'incidence (standardisé monde) augmente respectivement pour les hommes et les femmes, de 2,7 % et 2,9 % par an.

4.2.2 Facteurs de risque du LMNH

Les facteurs de risque des LMNH, qui sont loin d'être tous connus avec certitude, ont été recensés dans une revue de la littérature récente [1].

- Affaiblissement immunitaire (congénital, infection HIV, utilisation de certains médicaments).
- Infections HIV, virus d'Epstein Barr, Helicobacter pylori, HTLV, hépatite C.
- Âge supérieur à 60 ans.
- Des travaux sont en cours concernant le rôle de l'obésité et de l'exposition aux pesticides chez les producteurs des produits ou les agriculteurs qui les appliquent. Ils ne permettent pas pour le moment de conclure à une relation causale.
- Pas d'association avec l'exposition aux rayonnements ionisants dans l'état actuel des connaissances.

4.3 LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)

Peu de facteurs de risque sont connus, même si plusieurs études ont observé un excès de ces cancers dans certains groupes professionnels, comme les agriculteurs (rôle évoqué des pesticides), les éleveurs (rôle évoqué de virus) [11]. Le rôle de l'exposition aux rayonnements ionisants comme facteur de risque de cette leucémie est toujours discuté [14].

4.4 CANCERS ET LABORATOIRES DE RECHERCHE

Des excès de mortalité ou d'incidence des cancers dans des laboratoires de recherche ont déjà été rapportés dans différents pays.

- En France, des excès de cancers du pancréas, du cerveau et des os ont été observés à l'Institut Pasteur [8].
- En Italie, des excès de mortalité non significatifs de cancers du pancréas, du cerveau, des lympho et réticulo sarcomes, de tumeurs hématopoïétiques et de cancers du sein ont été observés [2].
- En Suède, un excès de mélanomes cutanés a été observé [15].

Une revue de la littérature effectuée en 2000 sur 45 études dans le milieu de la recherche mettait en avant la faible puissance statistique

des études, ainsi que la nécessité d'affiner les estimations d'exposition et de prendre en compte les facteurs de confusion [12].

La plupart des personnes qui travaillent en biologie moléculaire sont en contact à la fois avec des substances chimiques, biologiques et radioactives dont l'effet combiné, entraîné par ces expositions multiples, est encore très mal connu.

5. Validation du signal

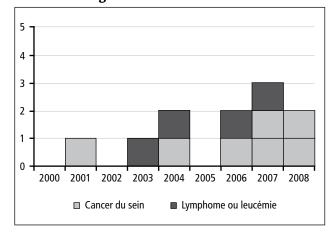
5.1 VÉRIFICATION DE L'EXISTENCE D'UN EXCÈS

Les pathologies cancéreuses sont en réalité survenues sur une durée de huit ans (2001-2008) au lieu des quatre ans évoqués dans le signalement (figure 1). Elles touchent non pas un seul laboratoire mais l'ensemble du bâtiment qui accueille au total deux unités de recherche appartenant à deux instituts publics de recherche, soit au total 97 femmes et 75 hommes approximativement, selon un décompte réalisé en septembre 2008 (décompte valable à la date de sa réalisation). La deuxième unité de ce bâtiment aborde les domaines de la biologie cellulaire et moléculaire, de la bio-informatique et de l'épidémiologie.

Au total, huit cancers du sein, trois LMNH et une LLC ont été recensés, sur une période de huit ans, parmi le personnel de deux structures de recherche de ce bâtiment universitaire. Tous ces cancers sont survenus chez des femmes. Aucun cancer n'a été recensé chez les hommes en utilisant la source d'information du signalement (service de médecine du travail et employés).

| FIGURE 1 |

Dates de diagnostic des cas



Sur cette période de huit ans, selon la population choisie comme référence et les pathologies d'intérêt, sans tenir compte de la structure d'âge de la population, l'incidence des cancers était de 3 à 22 fois plus élevée qu'attendue (tableau 2). Pour le cancer du sein, le stade de cancer étant inconnu, tous les cas (cancers *in situ* et cancers invasifs) ont été inclus dans l'analyse.

Estimation de l'excès de cancers observé en fonction de la population à risque (femmes ou tous) et des pathologies considérées (cancers par localisation ou "tous cancers")

Population	Type de cancer	Cas observés	Cas attendus	RI [IC 95%]
Femmes	Sein	8	1,13	7 [3-14]
Hommes et femmes	Lymphome	3	0,14	22 [4-64]
Femmes	Tous cancers	12	1,95	6 [3-11]
Hommes et femmes	Tous cancers	12	4,21	3 [1-5]

RI: rapport d'incidence; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

5.2 Information sur les cas

Profession des cas

Parmi les 11 cas pour lesquels l'information était disponible, 6 étaient techniciens ou agents techniques, 1 était ingénieur d'étude et 4 étaient maître de conférence.

Âge au diagnostic

L'âge au diagnostic variait de 40 à 62 ans pour les cancers du sein, de 30 à 66 ans pour le LMNH et était de 59 ans pour la leucémie (tableau 3).

Délai de latence

L'information concernant le délai entre la première année de présence dans le bâtiment concerné et le diagnostic était disponible pour 11 des 12 cas: ce délai était inférieur à 10 ans pour 3 cas (6 et 7 ans), compris entre 10 et 20 ans pour 5 cas et supérieur à 20 ans pour 3 cas.

Le tableau 3 présente les caractéristiques des cas.

Le stade de cancer du sein des cas signalés, cancer *in situ* ou stade ultérieur, était inconnu.

TABLEAU 3

Description des cas, classés par année de diagnostic

Âge au diagnostic	Cancer	Année diagnostic	Année d'arrivée	Profession	Autre
52	Sein	2001	1989	Maître de conférences	
59	LLC	2003	1966	Ingénieur d'étude	Décédée
46	LMNH	2004	1992	Maître de conférences	
62	Sein	2006	1965	Agent technique	
	LMNH	2006	1973	Technicienne	
42	Sein	2007	1996	Maître de conférences	
41	Sein	2007	1989	Agent technique	
57	Sein	2007	1978	Agent technique	
	Sein				Perdue de vue
30	LMNH	2007	2001	Agent technique	
62	Sein	2008	1970	Technicienne	
40	Sein	2008	1998	Maître de conférences	

5.2.1 Liste des produits potentiellement utilisés

Tous les produits ou groupes de produits n'ont pas pu être documentés (tableau 4). Parmi ceux qui font l'objet d'une évaluation par le Circ, aucun cancérigène mammaire certain chez l'humain n'a été retrouvé dans la liste des produits manipulés par ces personnels.

Un cancérogène probable avec effet chez le mammifère a été identifié (N-méthylnitrosourée). Des facteurs de risque de leucémies ou lymphomes ont été identifiés (benzène (cancérogène certain), xylène). Sur l'ensemble des produits manipulés, beaucoup sont des cancérigènes avérés ou soupçonnés pour divers organes autres que les localisations observées. L'action conjointe éventuelle de ces produits sur la survenue de cancers n'est pas connue actuellement.

Cancérogénicité selon le Centre international de recherche contre le cancer (Circ) des produits susceptibles d'avoir été manipulés

	Circ	Organe cible
Solvants		
Acétone	-	
Méthanol	-	
Benzène	1	Leucémies, lymphomes
Chloroforme	2b	Suspicion vessie, côlon, rectum
Chlorométhane	3	
Dichlorométhane	2b	Foie, voies biliaires, pancréas
Tétrachlorométhane	2b	Foie
Dioxanne	2b	
Formamide	-	
Toluène	3	
Xylène	3	Leucémies, lymphomes, rectum, côlon, SNC
Agents alkylants		
Chlorométhylethers (CMME, BCME)	1	Poumon
Acrylamide	2a	Poumon, SNC
Aziridine (éthyleneimine)	2b	Foie, poumon
Formaldéhyde	1	Nasopharynx, voies respiratoires
Hydrazine et dérivés	2b	Poumon
Nitrosamines	2a	Foie, rein, poumon
N-méthylnitrosourée (MNU)	2a	Mamelles animaux
N-méthyl N'-nitro N-nitrosoguanidine (MNNG)	-	
Méthane sulfonate de méthyle (MMS)	2a	Poumon
Méthane sulfonate d'éthyle (EMS)	2b	
Sulfate de diméthyle	2a	Carcinome pulmonaire
Agents intercalants		
Acridine Orange	-	
Bromure d'éthidium	-	
Éthidium propyl EDTA	-	
lodure de propidium	-	
Méthidium propyl EDTA	-	
Bromodeoxyuridine (BRDU)	-	
Agents de promotion		
Esters de phorbol	-	
Phénol	3	Poumon, estomac, œsophage
Eau oxygénée et dérivés	3	Œsophage chez l'animal
Aminés aromatiques et dérivés		. 9
Auramine	2b	Vessie, prostate
Benzidine	1	Vessie
Diaminobenzidine	· -	
Ortho-phénylènediamine	-	
o-Tolidine	2a	Vessie
Métaux lourds et leurs sels	·	
Cadmium	1	Prostate, foie, poumon
Guanidine iso thiocyanate ou Trizol	-	, pos
Perturbateurs endocriniens		
Stéroïdes	<u>-</u>	
Autres types de produits chimiques		
Révélateurs photo et fixateurs	<u>-</u>	
Pesticides		

^{- :} pas d'expertise Circ identifiée soit parce que non documenté, soit en raison d'un terme trop général.

5.2.2 Perdus de vue

Dix questionnaires ont été complétés pour 12 cas signalés: le questionnaire adressé à la personne atteinte d'une leucémie (décédée) a été rempli très partiellement par ses collègues. Si certaines expositions sont mentionnées, les dates d'exposition potentielle n'ont pas été renseignées. La date de diagnostic d'un cancer du sein est inconnue pour la personne perdue de vue, le questionnaire n'ayant pas pu être envoyé au cas.

5.3 EXPOSITIONS MULTIPLES

Les figures 2 à 6 montrent que les femmes atteintes d'un cancer ont manipulé ou ont été en contact, pendant leur présence dans le bâtiment concerné, avec de nombreux produits ou familles de produits dont la cancérogénicité pour divers organes a été montrée ou suspectée. Les expositions multiples à des familles de produits (solvants, métaux lourds, etc), déclarée dans les questionnaires, sont récapitulées dans le tableau 5.

| TABLEAU 5 |

Exposition des cas par famille de produits (recueil par questionnaire)

	Cancer du sein n=7	LMNH n=3
Solvants	7	3
Alkylants	5	2
Intercalants	4	2
Agents promoteurs	6	2
Eau oxygénée et dérivés	6	3
Amines aromatiques	5	2
Métaux lourds	4	2
Produits hormonaux	5	2
Rayonnements ionisants	6	2

5.3.1 Alkylants

Si cinq des sept femmes avec un cancer du sein ayant répondu ont manipulé des alkylants pendant leur exercice professionnel, aucune n'a déclaré avoir manipulé de MNU (N-méthylnitrosourée), seul produit de la liste du tableau 4 dont la cancérogénicité pour le sein peut être soupçonnée à partir des évaluations du Circ.

5.3.2 Solvants

L'ensemble des trois femmes avec un LMNH ayant répondu ont manipulé des solvants, mais aucune ne pense avoir été en contact avec du benzène (classé dans le groupe 1 par le Circ); ces femmes ont été en contact surtout avec du xylène.

5.3.3 Intercalants

Une exposition aux intercalants a été déclarée par quatre des sept femmes avec un cancer du sein et par deux des trois femmes avec un LMNH.

5.3.4 Agents promoteurs

La totalité des six femmes avec un cancer du sein et des deux femmes avec un LMNH qui ont déclaré une exposition aux agents promoteurs désignaient le phénol.

5.3.5 Eau oxygénée et produits dérivés

Une exposition à l'eau oxygénée ou ses dérivés a été déclarée par six des sept femmes avec un cancer du sein et par deux des trois femmes avec un LMNH.

Une exposition aux amines aromatiques a été déclarée par cinq des sept femmes avec un cancer du sein et par deux des trois femmes avec un LMNH.

5.3.6 Métaux lourds

Une exposition aux métaux lourds a été déclarée par quatre des sept femmes avec un cancer du sein et par deux des trois femmes avec un LMNH.

5.3.7 Produits hormonaux

Une exposition à des produits hormonaux a été déclarée par cinq des sept femmes avec un cancer du sein et par deux des trois femmes avec un LMNH.

5.4 Manipulation de produits RADIOACTIFS

Six des huit femmes avec un cancer du sein et deux des trois femmes avec un LMNH avaient manipulé des produits radioactifs. Une reconstitution par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire des doses individuelles de rayonnements ionisants reçues par les sept cas qui avaient porté un dosimètre à un quelconque moment de leur carrière a été réalisée à la demande de la Cire. Les doses s'échelonnaient de 0 à 2,85 milli Sievert (mSv). À titre de comparaison, rappelons que la dose moyenne annuelle reçue en France par la population générale est de 3,3 mSv en incluant l'exposition médicale à visée diagnostique.

5.5 FACTEURS PERSONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX

Parmi les sept femmes avec un cancer du sein, trois présentaient au moins une des anomalies suivantes: mutation d'un gène BRCA, anomalie à la mammographie, kyste, mastocytose.

Quatre des huit femmes avec un cancer du sein et deux des trois avec un LMNH ont déclaré considérer que leur bureau ou leur local d'exercice était "à proximité d'un endroit dangereux".

5.6 ENVIRONNEMENT INTÉRIEUR

Une série d'analyses a été réalisée sur l'environnement intérieur (voir rapport en annexe).

En résumé:

- les analyses réalisées dans l'eau sont conformes à la réglementation;
- la recherche de polluants dans l'air a abouti à la mise en évidence de concentrations inférieures aux limites de quantification sauf pour les xylènes quantifiés faiblement;
- le contrôle des installations d'aération a mis en évidence l'absence de conformité de certains blocs sanitaires et de certaines sorbonnes;
- certains bureaux ne sont pas conformes du fait de leur agencement.

5.7 RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS

Selon les pathologies considérées et les populations à risque correspondantes (cancers du sein chez les femmes, tous cancers chez les femmes, lymphomes dans les deux sexes ou tous cancers dans les deux sexes), les cancers semblent 3 à 22 fois plus fréquents que ce qui serait attendu.

Les taux bruts de référence ont été préférés aux taux spécifiques en raison de l'absence de connaissance précise de la distribution par âge de la population du bâtiment au cours de la période d'étude. L'utilisation de taux spécifiques pour effectuer une standardisation aurait conduit à augmenter légèrement le nombre de cas attendus, et donc à diminuer légèrement le risque, en raison des tranches d'âges concernées. En effet, dans ces tranches d'âge, les taux spécifiques sont supérieurs au taux brut.

Concernant les cancers du sein, le fait de ne pas avoir eu l'information sur le stade de cancer a pu également augmenter artificiellement notre estimation du risque, car l'incidence de référence n'inclut pas les cancers *in situ*.

Néanmoins, étant donné la faiblesse du nombre de cas attendus, il ne semble pas nécessaire d'affiner les calculs du rapport d'incidence sachant que seule une multiplication par un facteur d'ordre de 5 à 10 du nombre de cas attendus annulerait l'excès observé. On peut donc considérer qu'un excès de plusieurs pathologies cancéreuses a bien été observé dans le bâtiment en question sur une période de huit ans.

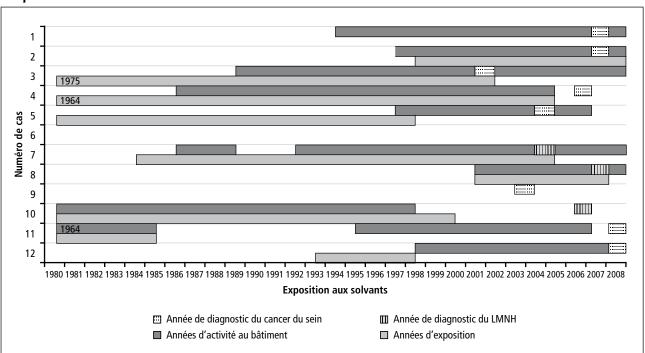
Étant donné la multitude d'expositions possibles, il est difficile de circonscrire le problème à un seul groupe diagnostique. Néanmoins, il est à noter que l'absence de cas masculin de tumeur en général, et de tumeur hématopoïétique en particulier, si elle n'exclut rien, n'est pas en faveur d'une exposition non spécifique qui serait un facteur de risque tous cancers.

Cette étude confirme qu'il est difficile pour les personnes de se souvenir précisément de l'ensemble des produits qu'elles ont manipulé ou avec lesquels elles ont été en contact ainsi que de la fréquence de l'exposition en raison de la multitude des produits utilisés dans les laboratoires de recherche.

L'existence de facteurs de risque personnels de cancer chez certaines femmes ne saurait faire exclure le rôle d'une exposition d'origine professionnelle dans le développement de leur cancer. L'analyse rétrospective des données d'exposition réalisée, basée sur la déclaration par les personnes des produits utilisés, n'a pas permis de mettre en évidence la(les) exposition(s) professionnelle(s) pouvant expliquer l'excès de pathologies observé.

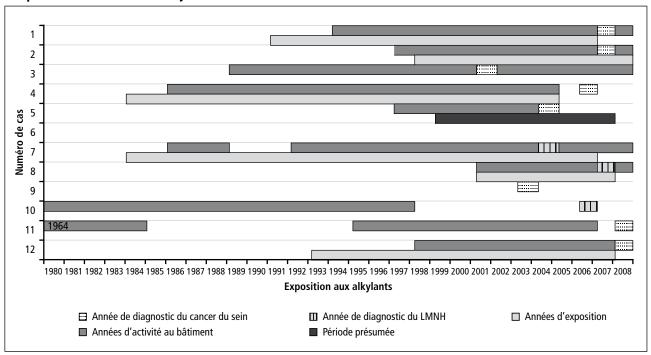
| FIGURE 2 |

Exposition déclarée aux solvants



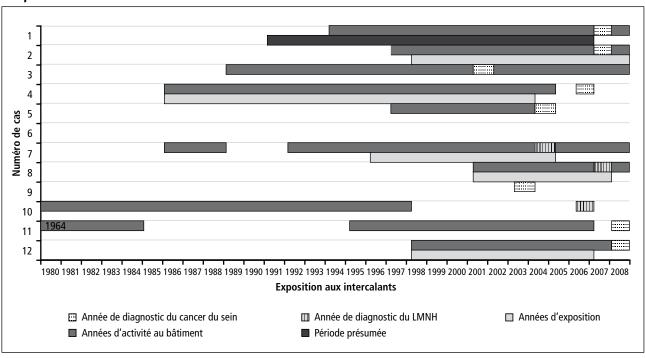
| FIGURE 3

Exposition déclarée aux alkylants



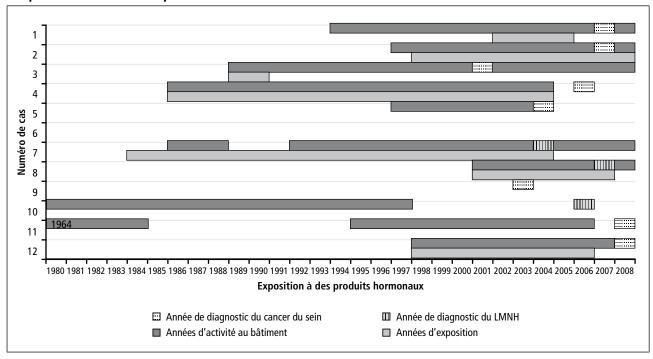
I FIGURE 4

Exposition déclarée aux intercalants



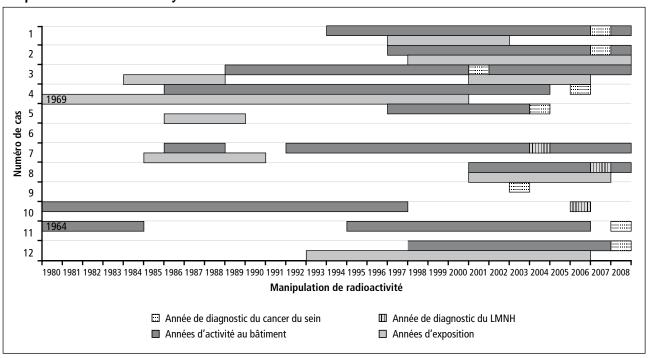
| FIGURE 5

Exposition déclarée aux produits hormonaux



I FIGURE 6

Exposition déclarée aux rayonnements ionisants



6. Perspectives

6.1 ÉTUDE DU RISQUE DE CANCER PARMI CES PERSONNELS

6.1.1 Reconstitution de cohorte

Il s'agirait de reconstituer la cohorte de l'ensemble des personnes qui ont travaillé dans ce bâtiment afin d'identifier d'éventuels autres cas. La faisabilité de la reconstitution de la cohorte ne semble pas garantie. Il a été impossible de recueillir de l'information sur deux des cas, c'est-à-dire sur ceux chez qui cela semblait le moins difficile en raison de leur implication personnelle. La population que l'on définirait ne pourrait probablement pas prendre en compte l'ensemble des personnels qui ont travaillé dans ce bâtiment, dont les personnels hors statut : une grande partie des stagiaires, étudiants, etc. Il est possible que seuls les statutaires puissent être réellement suivis. En se basant sur les effectifs actuels (173 personnes), le nombre de personnes-années sur 20 ans serait de l'ordre de 3 500, ce qui est très inférieur aux effectifs observés dans les études citées plus haut [2;3;8] et à ceux de l'investigation récente d'un cluster en Norvège : dans un département de biologie et de chimie, une population de 96 000 personnes-années (situation offrant davantage de puissance statistique que dans le cas présent) n'a pas permis de mettre en évidence de manière statistiquement significative une multiplication du risque de leucémie par 1,8 [15]. En dehors du regroupement de cas qui fait l'objet de ce rapport, des excès de risque seraient donc très difficiles à mettre en évidence. L'étude de la faisabilité de la reconstitution de la cohorte permettrait de définir la population que l'on pourrait décrire en termes de statuts, de période de suivi et de puissance statistique attendue.

6.1.2 Effet du temps passé sur le risque de survenue de cancer

Une approche pourrait consister à vérifier que la durée de présence dans les locaux est liée à la survenue de pathologie cancéreuse. Là encore, la difficulté serait due à la reconstitution de la cohorte, la probabilité forte de perdre de vue des personnes ainsi que la faible puissance statistique.

6.1.3 Étude cas-témoins

Il s'agirait de sélectionner des témoins (personnes non malades) dans la cohorte afin de comparer le niveau de certaines expositions entre l'ensemble des malades et un certain nombre de non-malades de la cohorte ou, au pire, de faire porter l'étude sur les seuls cas identifiés à l'issue du signalement en les comparant à des non-malades actuellement en poste dans le bâtiment. Vu la faible précision des informations obtenues auprès des cas, qui – c'est établi – se remémorent davantage d'éventuelles expositions que des témoins, seule la présence ou l'absence d'exposition aux produits pourrait être comparée. La multiplicité des produits utilisés, la difficulté pour décrire les expositions et l'absence d'hypothèse sur une exposition particulière dont la "responsabilité" pourrait être testée confronte l'outil épidémiologique à ses propres limites.

En se plaçant dans les meilleures conditions statistiques (fréquence d'exposition chez les témoins de 50 %, 5 fois plus de témoins que de cas), une étude cas-témoins portant sur 12 cas ayant un diagnostic identique et 60 témoins permettrait de mettre en évidence avec une

puissance suffisante (autour de 80 %) une multiplication du risque par 6. Ce qui signifie que les niveaux de risque qui seraient probablement rencontrés, qui *a priori* devraient être largement inférieurs à 6, ne seraient pas mis en évidence de manière statistiquement significative avec une étude cas-témoins.

6.2 ÉTUDE DES PRATIQUES

Le signalement et cette investigation ont permis de rappeler et d'améliorer les démarches de prévention existantes. Une étude des pratiques permettrait de vérifier les sorbonnes et si la gestion des déchets est adéquate, de revoir les procédures à respecter, d'organiser ou améliorer la traçabilité des produits, d'avoir des protocoles d'utilisation de certains produits connus comme cancérogènes, et également d'envisager la substitution, quand c'est possible.

6.3 SUIVI SANITAIRE DES PERSONNES

Un suivi sanitaire de la population peut être envisagé et répondrait à la demande des employés. Si la décision est prise d'essayer de joindre toute personne qui a travaillé dans les lieux, il conviendra de spécifier les objectifs visés: avertir la population ou dépister certaines pathologies. Dans ce dernier cas, outre le problème des perdus de vue, il faudrait sélectionner ces pathologies sur des critères qui ne semblent pas clairs actuellement vu l'absence d'hypothèse causale, en prenant en compte le manque de sensibilité et le manque de spécificité des méthodes de dépistage.

Un accès aux fichiers du personnel est prévu afin de déterminer la période sur laquelle il serait possible de collecter de l'information, le statut des individus que l'on pourrait suivre et le nombre d'individus qu'il faudrait rechercher.

7. Recommandations

Avant d'envisager la reconstitution de la cohorte de l'ensemble des personnes ayant été employées dans le bâtiment concerné, sa faisabilité devra être explorée.

Les recommandations que l'on peut émettre visent à sécuriser les pratiques professionnelles, à mettre en place un système permettant à l'avenir de reconstituer les historiques d'exposition des employés, et à continuer à relever et documenter les nouveaux cas de cancers incidents parmi ces personnels.

7.1 SÉCURISER LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Quelles que soient les éventuelles modalités de suivi individuel et/ou épidémiologique, cela ne remplace pas la mise en place d'un dispositif réel de prévention des risques dans ces structures de recherche. Un audit des pratiques pourrait être réalisé afin d'identifier les situations et pratiques à risque. De cet audit devrait découler la mise en place ou le renforcement de règles ou recommandations concernant les différentes tâches réalisées, qui induisent une exposition à un produit considéré comme dangereux.

7.2 MISE EN PLACE OU RENFORCEMENT DE CONDITIONS PERMETTANT UN SUIVI EFFECTIF

La mise en place (ou la généralisation) d'une surveillance pour l'ensemble des personnes travaillant dans ce bâtiment permettrait une reconstitution de l'historique personnel de l'ensemble des expositions professionnelles avec:

- la mise en place et l'entretien d'une base de données unique du personnel quel que soit le statut (fonctionnaire, hors statut...), permettant de retrouver les identifiants de l'ensemble des personnes ayant été employées en un lieu à une période;
- la mise en œuvre d'un suivi médical systématique et standardisé pour l'ensemble du personnel, incluant des visites à fréquence fixée obligatoire et un recensement des expositions professionnelles;
- la mise en place d'un système permettant de disposer d'une traçabilité de l'historique des lieux d'exercice et des expositions professionnelles de chaque employé.

7.3 À UN NIVEAU PLUS GLOBAL

Au vu du nombre de signalements d'excès de cancers dans des laboratoires de recherche [2;8;12;15] et de la puissance nécessaire pour conduire des études épidémiologiques étiologiques, il serait nécessaire de considérer cette problématique à un niveau plus global que celui des laboratoires pris individuellement. Il est possible que les excès observés soient dus au hasard. Seule une cartographie à l'échelle soit d'un large bassin d'emploi, soit nationale, prenant en compte l'ensemble des laboratoires dans lesquels les professionnels sont soumis à des expositions, permettrait de déterminer si l'incidence

des cancers est globalement normale, de mettre en perspectives et de comparer les pratiques des laboratoires où des excès sont observés avec celles d'autres laboratoires où des sous-incidences existent.

Une seule étude réunissant deux cohortes de personnels de laboratoires de recherche en France a été publiée à ce jour [7]. Dans cette étude qui analyse les causes de décès, le suivi de la mortalité s'arrête en 1993 et la puissance est relativement faible. Dans l'une des cohortes, le ratio standardisé de mortalité (SMR) par cancer du sein est augmenté de manière non significative (SMR=1,33). Dans l'autre cohorte, le risque de mortalité par cancer du sein est significativement inférieur à 1, mais le très faible nombre de cas ne permet pas de donner de poids à ce résultat. Il serait intéressant que ces données de mortalité soient mises à jour: un suivi jusqu'en 2008 permettrait un gain de puissance considérable, et ceci pourrait être réalisé à moindre frais et relativement rapidement. Cependant, étant donné que la survie relative à cinq ans du cancer du sein est estimée à 84 % [4] analyser également des données d'incidence complèterait l'approche de l'étude de la mortalité par causes, sous réserve de disposer de leur exhaustivité, ce qui est loin d'être aisé. En effet, aucun système de recueil exhaustif ne permet à ce jour de retrouver tous les cancers incidents dans une population définie, et ceci même si l'étude d'incidence était limitée aux personnels en activité, d'autant plus que dans de telles structures de recherche, divers statuts de personnels cohabitent avec leur propre service de médecine du travail.

La mise en œuvre d'un dispositif réel de prévention des risques dans les laboratoires de recherche ayant une activité comparable à celle du bâtiment faisant l'objet de ce rapport, pourrait également être utilisée à un niveau plus global, peut-être interinstitutionnel (Centre national de la recherche scientifique, Inserm, Universités...).

Références bibliographiques

- [1] Alexander D et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer 120 Suppl 12(2007):1-39.
- [2] Belli S *et al.* Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960-1989. Scand J Work Environ Health 18.1(1992):64-7.
- [3] Belot A et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev epidemiol sante publique 56.3(2008):159-75.
- [4] Bossard N *et al.* Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (Francim). "Eur J Cancer 43.1(2007):149-60.
- [5] Breslow NE and NE Day. Statistical Methods in Cancer Research. Volume II The Design and Analysis of Cohort Studies. Lyon: IARC Sci Publ., 1987.
- [6] Buisson C, Bourgkard E, Goldberg M, Imbernon E. Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise: principes généraux et données nécessaires. 2004. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire.
- [7] Canu IG *et al.* Cancer mortality risk among biology research workers in France: Wrst results of two retrospective cohorts studies. Int Arch Occup Environ Health 81(2008):777-85.
- [8] Cordier S et al. Cancer risk among workers in biomedical research. Scand J Work Environ Health 21.6(1995):450-9.
- [9] Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Esperito Santo E. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. 2004. Saint Maurice, Institut de veille sanitaire.
- [10] Inserm. Cancer du sein. Cancer et environnement. Expertise collective. Ed. Inserm. Paris:2008.
- [11] Pairon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP. Les cancers professionnels. Tome II. Aspects spécifiques selon le groupe professionnel. 2001.
- [12] Rachet B et al. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. Am J Ind Med 38.6(2000):651-65.
- [13] Remontet L, Buemi A, Velten M, Jougla E, Estève J. Évolution de l'incidence et de la mortalité des cancers en France entre 1978 et 2000. Institut de veille sanitaire. 2003. Saint-Maurice, France.
- [14] Vrijheid M *et al.* Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers. Radiat. Res 170.5 (2008):661-5.
- [15] Wennborg H *et al.* Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel. Int Arch Occup Environ Health 74.8 (2001):558-64.

Annexe – Synthèse des analyses du bureau Veritas

Analyse des eaux de distribution

- 13 prélèvements
- Les mesures physico-chimiques et bactériologiques sont conformes à la réglementation en vigueur (code de la santé publique).

Contrôle de polluants spécifiques dans l'air en milieu de travail

- Ces mesures d'ambiance sont réalisées afin de déterminer la concentration de ces produits dans l'air ambiant.
- Substances analysées :
- Acrylamide;
- Chloroforme;
- Méthanol ;
- Xylène & Toluène ; 0
- Comptage des fibres totales avec identification de certaines substances. Phénol : 0
- des laboratoires d'analyses sont inférieurs aux limites de quantification (seuls les Même sans correction, les concentrations sont très faibles. Presque tous les résultats Xylènes ont été quantifiés faiblement)

Contrôle des installations d'aération et d'assainissement des locaux de travail

- Contrôle des locaux sanitaires, des sorbonnes, des VMC dans les locaux à pollution spécifique et les locaux à pollution non spécifique.
- Conclusion
- i. Locaux sanitaires
- Certains blocs sont considérés comme non conformes

ii. Les sorbonnes

- Certaines sorbonnes sont non conformes à la norme en vigueur (XP imes 15-
- La grande majorité des locaux avec sorbonnes ne sont pas équipés d'une compensation d'entrée d'air neuf.

VMC dans les locaux à pollution spécifique

La mise en place d'une extraction générale permet surtout de mettre le local en dépression et donc de ne pas contaminer les locaux adjacents (en particulier les bureaux).

Locaux à pollution non spécifique (bureaux)

Du fait de leur agencement, certains bureaux sont non conformes selon le code du travail.

10 juillet 2008

Intervention de M. S. dans le bâtiment pour le contrôle de polluants spécifiques dans l'air en milieu de travail (acrylamide, chloroforme, méthanol, phénol, toluène, xylènes, comptage des ę fibres totales avec identification) sur les postes de travail définis par M. S. M. J.

- Acrylamide → pièce 021.
- Chloroforme 🕁 pièce 213.
 - Méthanol → pièce 020-1.
- Xylène & Toluène → pièce 957 et 134-3.
 - Phénol → pièce 106
- Comptage des fibres totales avec identification 🕁 couloir porte 0D4

déterminer les manquements en la matière. Une étude technique avec calcul des flux d'air sera Ces mesures sont des mesures d'ambiance afin de déterminer la concentration de ces produits dans l'air ambiant. Ces mesures sont couplées à l'étude aéraulique visuelle des locaux afin de réalisée à la rentrée universitaire. En fonction des résultats des premières mesures et de l'étude visuelle, des mesures complémentaires seront effectuées en septembre-octobre pour les différentes substances ressortant comme significatives. Ces mesures seront effectuées sur les individus exposés au cours de leur journée de travail.

streptomycine et le beta mercaptoethanol, il n'existe pas au jour d'aujourd'hui de valeurs limites Pour les substances suivantes: bromure d'éthidium, 17beta œstradiol, paraformaldehyde, d'exposition. Il est donc proposé, en fonction de la faisabilité par les laboratoires d'analyses,

d'effectuer des mesures en septembre en prenant comme référence l'extérieur des locaux afin de pouvoir comparer les résultats obtenus. Conclusion: les concentrations de mesures d'ambiance ne peuvent pas être comparées aux valeurs limites d'exposition professionnelle car elles n'ont pas subi de correction par rapport à la période de référence. Même sans correction, les concentrations sont très faibles. Presque tous les résultats des laboratoires d'analyses sont inférieurs aux limites de quantification (seuls les xylènes ont été quantifiés faiblement dans la pièce 134/3)

18 septembre 2008

13 prélèvements d'eau effectués par le Bureau Véritas dans le bâtiment. Ces prélèvements ont été effectués dans les locaux suivants : 939 - 959 - entre 014 et 015 - 118 - 252 - 231 - 242 -030 - 145 - 141 - 060 - 070 - 107.

Résultat d'analyse des 13 prélèvements réalisés le 18/09/08

Conclusion des analyses: Les résultats physico-chimiques et bactériologiques sont conformes à la réglementation en vigueur (code de la santé publique).

Octobre 2008

Intervention de M. S. dans le bâtiment pour réaliser le contrôle des installations d'aération et d'assainissement des locaux de travail. Contrôle des locaux sanitaires, des sorbonnes, des VMC dans les locaux à pollution spécifique et les locaux à pollution non spécifique.

Contrôle des installations d'aération et d'assainissement des locaux de travail

→ Conclusion:

Locaux sanitaires

La conformité réglementaire des blocs sanitaires dépend des débits minimaux d'air introduit dans les locaux régis par le décret n° 84-1094 du 7 décembre 1984 Les débits sont insuffisants dans les blocs rez-de-chaussée nord (pièces 937, 937/1 et 937/2) et les blocs rez-de-chaussée sud (pièces 001, 001/1 et 002). **Ces** blocs sont considérés comme non conformes.

Les blocs réalisés après le l^{er} décembre 1985 sont considérés comme non conformes pour manque d'extraction mécanique.

Les sorbonnes

L'interprétation des résultats est effectuée selon la norme XP X 15-203. La conformité établie est indicative car la norme est non réglementaire.

- 11 sorbonnes ne respectent pas les critères de conformité. Pièces 21, 43, 957, 238, 247, 114, 115, 106, 220, 227, 212).
- La grande majorité des locaux avec sorbonnes ne sont pas équipés d'une compensation d'entrée d'air neuf.

VMC dans les locaux à pollution spécifique

Le code du travail ne donne pas de débit minimal d'extraction. La mise en place d'une extraction générale permet surtout de mettre le local en dépression et donc de ne pas contaminer les locaux adjacents (en particulier les bureaux).

Locaux à pollution non spécifique (bureaux)

Suite au réagencement des locaux, certains bureaux se retrouvent sans ouvrants et sans air neuf mécanique. Ces locaux sont non conformes selon le code du travail. Il convient donc de ne pas mettre d'occupants en permanence dans ces

diadeis | 1 40 37 95 00

Signalement de cancers dans les locaux d'un bâtiment de l'Université de Rennes

Bilan d'étape - Avril 2009

Suite au signalement par la médecine du travail de la survenue d'un nombre perçu comme anormalement élevé de cancers, au sein d'un bâtiment comportant deux laboratoires de recherche de l'Université Rennes 1, la Cire Ouest a mis en place une investigation épidémiologique. L'objectif était de valider le signal et de rechercher des caractéristiques communes aux cas susceptibles d'expliquer ce regroupement.

Huit cancers du sein, trois lymphomes malins non hodgkiniens et une leucémie lymphoïde chronique sont survenus en huit ans parmi les 97 femmes d'un bâtiment, soit respectivement 7 fois plus de cancers du sein et 22 fois plus de LMNH qu'attendus en population générale.

Une recherche des facteurs de risque connus des pathologies signalées a été réalisée. Une liste de l'ensemble des produits potentiellement manipulés avec recherche de leur niveau de cancérogénicité a été réalisée. Les manipulations ou contacts des cas avec ces produits ont été recensés. Aucune des femmes avec un cancer n'a manipulé ou eu connaissance de contacts avec des cancérigènes connus pour son cancer. Les doses cumulées de rayonnements ionisants des femmes ayant porté un dosimètre étaient inférieures à la dose moyenne annuelle française de radioactivité naturelle.

Avant d'envisager la reconstitution de la cohorte de l'ensemble des personnes ayant travaillé dans ce bâtiment, sa faisabilité devra être explorée et ses objectifs précisés.

Les recommandations émises visent à sécuriser les pratiques professionnelles, à mettre en place un système permettant à l'avenir de reconstituer les historiques d'exposition des employés, et à continuer à relever et à documenter les nouveaux cas de cancers incidents parmi ces personnels.

Mots clés: cas groupés, cancer, recherche

Cancer cases among biology research workers in Rennes University Intermediate report – April 2009

As several cancers were observed by occupational medicine among biology research workers in university Rennes 1, an epidemiological investigation was carried out. The purpose was to validate the initial signal and to ascertain if observed cancers were connected with an occupational common cause.

Eight breast cancer, three Non-Hodgkin's lymphoma and one chronic lymphoid leukemia were observed during eight years among 97 women working in this building. The number of observed cancer cases was 7 fold and 22 fold higher than expected in general population for breast cancer and NH-lymphoma respectively.

Personal and occupational risk factors were explored among cases. Past occupational exposure of the cases to chemical, biological or physical agents were assessed with a questionnaire. None of them reported an exposure to an established occupational risk factor for the observed pathologies. Maximum ionising radiations cumulated doses were lower than mean annual French natural radioactivity.

Any decision of a cohort reconstruction should have to be taken after an evaluation of its feasibility and a definition of its objectives.

In conclusion, recommendations were to encourage good laboratory practices, to collect and record work history data of biology research workers, and to collect and document new cancer cases in this population.

Citation suggérée:

Gagnière B, Buisson C. Signalement de cancers dans les locaux d'un bâtiment de l'Université de Rennes – Bilan d'étape - Avril 2009. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, novembre 2009, 16 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94 415 Saint-Maurice Cedex France

Tél.: 33 (0)1 41 79 67 00 Fax: 33 (0)1 41 79 67 67 www.invs.sante.fr ISSN: 1956-6964 ISBN-NET: 978-2-11-098794-5 Réalisé par Diadeis-Paris Dépôt légal: novembre 2009