



BEH

La Cohorte Gazel, un laboratoire épidémiologique ouvert. Le point après 13 ans de suivi. P. 147

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de l'Emploi

et de la Solidarité

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

N° 31/2001

31 juillet 2001

ÉTUDES

LA COHORTE GAZEL, UN LABORATOIRE ÉPIDÉMIOLOGIQUE OUVERT. LE POINT APRÈS 13 ANS DE SUIVI.

M. GOLDBERG, M. ZINS, A. LECLERC, S. BONENFANT, I. BUGEL, JF. CHASTANG, N. KANIEWSKI, I. NIEDHAMMER, A. OZGULER, M. PICIOTTI, A. SCHMAUS

INSERM Unité 88*

L'analyse épidémiologique du rôle sur la santé de facteurs environnementaux et biologiques, ainsi que celle des interactions entre caractéristiques individuelles et sociales, expositions environnementales et susceptibilité individuelle d'origine biologique et génétique impliquent de pouvoir disposer, pour les mêmes sujets, de données concernant l'ensemble des déterminants pris en compte. De plus, il est nécessaire dans de nombreuses situations, de pouvoir suivre de façon longitudinale des sujets aux caractéristiques diverses et exposés de façon contrastée à des facteurs variés qui font l'objet d'un recueil de données prospectif, afin d'éviter certains biais potentiels des études rétrospectives.

Ces contraintes limitent sensiblement l'étendue et la nature des différents déterminants pouvant être étudiés, car il est exceptionnel, dans les protocoles épidémiologiques, de pouvoir inclure des recueils de données multiples à des sources diverses, répétés dans le temps pendant des périodes très longues pour l'étude de certaines pathologies à long temps de latence.

Afin de répondre à ce genre de difficultés et dans le but de développer un véritable « laboratoire humain épidémiologique », l'Unité 88 de l'INSERM, en partenariat avec EDF-GDF, a mis en place la cohorte GAZEL qui permet de suivre pendant une très longue durée l'état de santé et de nombreux facteurs de risque d'un vaste échantillon d'agents EDF-GDF.

La cohorte GAZEL permet la réalisation d'études épidémiologiques portant sur des thèmes variés, en offrant aux équipes de recherche françaises et étrangères un accès à des données nombreuses et à une logistique particulièrement complète. Son intérêt réside essentiellement dans la possibilité d'étudier, dans une optique étiologique, le rôle de très nombreux facteurs personnels et environnementaux et les interactions entre ces facteurs vis-à-vis de problèmes de santé, et de permettre le suivi à long terme des sujets présentant des pathologies.

* HNSM, 14 rue du Val d'osne 94415 Saint Maurice Cedex

POPULATION DE L'ÉTUDE

En janvier 1989, l'Unité 88 de l'INSERM a mis en place un suivi épidémiologique d'une cohorte de 20 624 volontaires (15 010 hommes et 5 614 femmes) composée d'agents d'EDF-GDF âgés de 35 à 50 ans lors du lancement et qui seront suivis de façon prospective jusqu'à leur décès [4,5]. Cet échantillon est diversifié sur le plan socio-économique et professionnel, ainsi qu'au plan géographique, les sujets vivant dans toute la France aussi bien en milieu rural qu'en milieu très urbanisé. Les modes de vie ainsi que la répartition des problèmes de santé sont très voisins de ceux de la population générale française [1]. Le tableau 1 présente les principales caractéristiques socio-démographiques de la cohorte à l'inclusion.

Tableau 1

Principales caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion

	HOMMES	FEMMES
ÂGE		
35-40		2 075
41-45	8 495	1 925
46-50	6 249	1 317
COLLEGE		
Exécution	1 948	1 514
Maîtrise	8 652	3 427
Cadre	4 144	376
TOTAL	14 744	5 317

Résultats sur 20 061 sujets pour lesquels toutes les données sont disponibles

RECUEIL DE DONNÉES

Les données qui font l'objet d'un recueil systématique pour toute la cohorte concernent diverses dimensions et sont recueillies auprès de différentes sources.

Autoquestionnaire : chaque année depuis 1989, les participants reçoivent par la poste à leur domicile un autoquestionnaire composé de deux parties.

- Une partie est fixe d'année en année (ou avec une périodicité un peu plus longue) et permet l'étude de l'évolution de certains phénomènes. Y figurent notamment la morbidité incidente, les consommations d'alcool et de tabac, des échelles de santé mentale, diverses variables professionnelles, personnelles et familiales...
- Dans l'autre partie, figurent des questions concernant des domaines spécifiques qui n'ont pas besoin d'être renouvelées fréquemment, comme par exemple, les cancers familiaux ou les habitudes alimentaires.

Ne pas remplir le questionnaire une ou plusieurs années ne fait pas sortir le sujet de l'étude, car les données en provenance d'autres sources continuent d'être recueillies.

Données du service du personnel d'EDF-GDF : lors de la mise en place de la cohorte, un historique de carrière complet a été fourni pour chaque sujet, et il est régulièrement mis à jour.

Données du régime particulier de Sécurité Sociale d'EDF-GDF : Le Service Général de Médecine de Contrôle (SGMC, régime particulier de Sécurité Sociale d'EDF-GDF) gère une base de données qui enregistre en permanence des informations sur les événements de santé de l'ensemble des agents EDF-GDF pendant toute la durée de leur carrière professionnelle. Différents extraits fournis à U88 concernent notamment :

- Les épisodes d'absence pour raisons de santé, codés selon la CIM9 de l'OMS.
- Le Registre des Cancers du SGMC, qui enregistre tous les cas de cancers survenant chez les agents EDF-GDF en activité, permet de connaître tous les cas incidents de cancer depuis 1978 avec une excellente précision diagnostique (ces cas sont codés avec la classification CIM-Oncologie) [2].
- Le registre des Cardiopathies Ischémiques, qui fournit des données d'incidence exhaustives depuis l'origine de la cohorte [3].

Données de la médecine du travail d'EDF-GDF : Le Service Général de Médecine du Travail (SGMT) d'EDF-GDF a mis en place divers outils standardisés d'évaluation des conditions de travail et des expositions professionnelles.

- La matrice emplois-expositions MATEX développée au SGMT permet d'évaluer les niveaux d'exposition à une trentaine de facteurs physiques et chimiques qui sont utilisés ou qui ont été utilisés dans le passé à EDF-GDF [5]. Ces facteurs appartiennent aux groupes des agents potentiellement cancérigènes pour l'homme : groupes I (cancérigènes avérés), IIa (cancérigènes probables) et IIb (cancérigènes possibles), définis par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Grâce au croisement des historiques de carrière des volontaires de la cohorte GAZEL avec la matrice MATEX, on dispose pour chacun d'eux de l'exposition cumulée aux facteurs inclus dans MATEX, pendant toute la carrière.
- Une fiche individuelle de suivi des expositions professionnelles et des conditions de travail est mise à jour lors des visites annuelles de médecine du travail.

Données des Caisses Mutuelles Complémentaires et d'Action Sociale d'EDF-GDF : ces Caisses (CMCAS) règlent les prestations de Sécurité Sociale et de mutuelle aux agents EDF-GDF, qu'ils soient

actifs ou retraités. Chaque règlement s'accompagne d'une fiche de décompte qui est transmise à U88.

Centres d'exams de santé de la Sécurité sociale (CES) : une campagne d'invitation des volontaires à bénéficier d'un bilan de santé dans les CES est en cours ; dans ce cadre, des données de santé standardisées sont recueillies, et une Banque de matériel biologique (sérum, ADN) est en cours de constitution.

Service Commun N°8 de l'INSERM qui enregistre les causes médicales de décès au niveau national fournit les diagnostics codés selon la CIM correspondants aux volontaires décédés.

Au total, les informations de la base de données gérée par l'INSERM sont nombreuses et couvrent des domaines très divers. La plupart d'entre elles sont recueillies de façon régulière, ce qui facilite l'étude de leur évolution dans le temps.

Le tableau 2 synthétise les principales données recueillies en routine pour l'ensemble des sujets inclus dans la cohorte, à l'exclusion des données recueillies dans le cadre de projets de recherche spécifiques.

Tableau 2

Recueil systématique de données déjà en place

SOURCE	DONNEES	DEBUT (PERIODICITE)
Auto-questionnaire	Santé, facteurs de risque, comportements, etc.	1989 (annuelle)
Service du personnel	Données socio-démo- professionnelles	1989 (annuelle)
Médecine de Contrôle EDF-GDF	Absentéisme médical Cancer en activité	1988 (permanente) 1978 (permanente)
Médecine du Travail EDF-GDF	Cardiopathies ischémiques en activité Conditions de travail, biométrie	1989 (permanente) 1994 (annuelle)
INSERM SC8 CMCAS	Expositions cancérigènes professionnels Causes de décès Consommations de soins	Carrière entière 1989 (permanente) à partir de 2000 (permanente)
Hôpitaux	Diagnostic des épisodes d'hospitalisation	à partir de 2000 (permanente)
CES	Examen de santé standardisé ; échantillons biologiques	en cours

ÉVOLUTION DE LA PARTICIPATION ENTRE 1989 ET 2001

En juin 2001, on a enregistré sur les treize premières années de suivi 597 décès (soit 2,9 %), dont 509 hommes et 88 femmes. Le nombre de *perdus de vue* est infime, puisqu'il concerne 70 sujets : 6 personnes ont demandé à sortir de la cohorte et que les données les concernant soient détruites et 64 ont quitté l'entreprise (il s'agit de démissions, et non des retraités, qui continuent de participer à la cohorte), ce qui porte le pourcentage total des perdus de vue de la cohorte à environ 0,4 % sur treize ans.

La *participation active* des sujets par autoquestionnaire est particulièrement élevée : au bout de douze ans (bilan de décembre 2000), seuls 4,0 % des sujets (n=800) n'ont jamais renvoyé leur questionnaire annuel après avoir participé en 1989. Le nombre moyen de questionnaires annuels remplis sur cette période est de 9,5 pour un maximum théorique de 12. Environ 200 000 questionnaires individuels ont été remplis et sont intégrés à la base de données, avec les données concernant les sujets en provenance des autres sources citées plus haut.

On peut donc considérer que la cohorte GAZEL est une cohorte qui permet un suivi de qualité exceptionnelle, tant par la diversité des données qu'elle réunit, que par le caractère quasi exhaustif du suivi individuel des participants.

GESTION DE LA COHORTE

Une des spécificités de la cohorte GAZEL est la multiplicité des données recueillies de façon prospective. S'il s'agissait d'une cohorte en population générale, les coûts seraient extrêmement élevés. La possibilité de recourir à des sources « naturelles » de l'entreprise, c'est-à-dire à l'existence de recueil de données pré-existant à la cohorte, a permis de parvenir à des coûts de fonctionnement raisonnables. Le fonctionnement de GAZEL peut ainsi être assuré par une petite équipe de seulement 7 équivalents temps pleins.

Pour des raisons de confidentialité, les ordinateurs des personnes travaillant sur GAZEL sont reliés à un serveur via un réseau spécifique sans aucun lien avec l'extérieur (ni Internet ni Intranet).

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES AU SEIN DE LA COHORTE GAZEL

Après presque 13 ans de suivi, en plus des travaux propres à l'Unité 88, 21 projets de recherche épidémiologiques portant sur des thèmes très diversifiés ont été mis en place dans cette cohorte. Des *problèmes de santé* aussi différents que la migraine, l'ostéoporose post-ménopausique, la pathologie cardio-vasculaire ischémique, la dépression, les troubles musculo-squelettiques, l'incontinence urinaire, les accidents de circulation font l'objet de projets de recherche au sein de la cohorte. Des *facteurs de risque* comportementaux (alcool, tabac, par exemple), sociaux (support social, soutien familial et professionnel aux malades chroniques,

inégalités sociales de santé), psychologiques, professionnels (expositions physico-chimiques, gestes professionnels, organisation du travail, facteurs psychosociaux au travail), médicaux (consommations de médicaments et traitements) sont pris en compte par ces recherches, habituellement en interaction. La plupart de ces projets s'accompagnent du recueil de données spécifiques en complément de celles qui concernent l'ensemble de la cohorte (cf. tableau 2) et qui sont mises à disposition de chaque projet, permettant ainsi d'enrichir continuellement la base de données, grâce notamment aux échanges de données entre équipes.

Aujourd'hui, plus d'une vingtaine d'équipes différentes appartenant à des structures de recherche diverses (une dizaine d'Unités INSERM, laboratoires universitaires de facultés de médecine et d'hôpitaux, Observatoire Régional de la Santé d'Île de France, services médicaux d'EDF-GDF,...) françaises et étrangères (Belgique, Grande-Bretagne, USA) réalisent des recherches associées à la cohorte GAZEL. Celles-ci se déroulent dans le respect des *règles de déontologie* de la cohorte : sélection des projets présentés par les chercheurs par un Comité Scientifique, accord des instances compétentes (CNIL, CCPPRB le cas échéant), présentation et débat pluridisciplinaire des résultats lors des journées scientifiques de la cohorte GAZEL et mise en commun des données recueillies lors de ces enquêtes spécifiques.

Au total les travaux de la cohorte GAZEL ont été à l'origine de 37 articles publiés dans des revues à comité de lecture, dont 23 dans des revues internationales couvrant des domaines très variés. La production scientifique issue de GAZEL augmente rapidement depuis quelques années, en raison du recul qui devient maintenant important : ceci permet aujourd'hui des analyses épidémiologiques de plus en plus puissantes, en parallèle à l'accumulation des données (facteurs de risque et événements de santé).

LES POINTS CLÉ A RETENIR

- Une cohorte composée de plus de 20 000 volontaires (15 000 hommes et 5 000 femmes) suivis depuis plus de 12 ans
- Des données recueillies auprès de nombreuses sources complémentaires
- Un laboratoire épidémiologique ouvert
- 25 projets de recherche associés
- Plus d'une vingtaine d'équipes associées
- Des projets de recherche sur des thèmes épidémiologiques variés

RÉFÉRENCES

- 1- Chevalier A, Leclerc A, Blanc C, Goldberg M. Disparités sociales et professionnelles de la mortalité des travailleurs d'Électricité et Gaz de France. *Population*, 1987, 6, 863-880.
- 2- Chevalier A., Goldberg M., Godard C., Guénel P., Antonini B., Medard A., Coing F. Mise en place d'un registre des cancers chez les salariés en activité à Electricité et Gaz de France. Premiers résultats : incidence dans la population masculine (1978-1989). *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 1996,44, 25-36.
- 3- Chevalier A., Zins, M., Godard, C., Morin, J., Jourdain, V., François, F., Lambrozo, J., Goldberg, M., Ducimetière, P. et le groupe CARDIO. Un registre des cardiopathies ischémiques chez les salariés en activité d'EDF et Gaz de France. Mise en place et premiers résultats. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2001, 49, 51-60.
- 4- Goldberg M., Leclerc A. (Eds) Cohorte GAZEL 20 000 volontaires d'EDF-GDF pour la recherche médicale. Bilan 1989-1993. Grandes enquêtes, Paris, Éditions INSERM, 1994, 219 p.
- 5- Imbernon E., Goldberg, M. Guénel P., Chevalier A., Vatré R., Bonenfant S. Validation of asbestos exposure assessment with a job-exposure matrix in the electricity and gas industry in France : the MATEX project. *Occupational Hygiene*, 1996, 3, 193-198.