

Santé travail

Investigation d'une suspicion d'un excès de cas de cancer dans un laboratoire de recherche

Sommaire

Abréviations	2
1. Contexte de l'investigation	3
2. Matériel et méthodes	4
2.1 Identification des cas et élaboration d'une définition de cas	5
2.2 Investigation médicale des cas	5
2.3 Investigation sur les expositions professionnelles directes et indirectes des cas	5
2.4 Recherches bibliographiques	6
2.5 Analyse des données	6
3 Résultats	7
3.1 Cas retenus pour l'analyse	7
3.2 Données épidémiologiques sur les cancers retenus	8
3.3 Identification des facteurs de risque avérés ou suspectés pour les différents types de cancers identifiés dans cette série de cas	10
3.4 Expositions repérées dans les parcours professionnels des cas au sein du laboratoire	12
3.5 Mise en cohérence des expositions potentielles des cas avec les facteurs de risque précédemment identifiés pour chacune des localisations de cancer	14
4. Discussion	16
4.1 Méthodologie	16
4.2 Cas retenus pour l'analyse	17
4.3 Recherche d'une exposition commune à l'ensemble des cas	17
4.4 Risque de cancer et travail en laboratoire	19
5. Conclusions et recommandations	19
Références bibliographiques	21

Investigation d'une suspicion d'un excès de cas de cancer dans un laboratoire de recherche

Auteurs

Corinne Pilorget, Direction santé travail, Santé publique France/Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance transports travail environnement, Université Lyon 1

Isabelle Poujol, Christine Saura, Cellule d'intervention de Santé publique France (Cire) en région Auvergne-Rhône Alpes

Remerciements

Pour leur contribution à l'investigation

Médecins, conseillers et infirmières de prévention de l'Établissement d'enseignement supérieur et de recherche lyonnais et de l'Institut national de recherche

Pour leur relecture

Pr Barbara Charbotel, Consultation Pathologies professionnelles, Hospices civils de Lyon

Pascal Empereur Bissonnet, Direction santé travail, Santé publique France

Annabelle Lapostolle, Direction santé travail, Santé publique France

Abréviations

ASN	Autorité de sûreté nucléaire
Ater	Attaché de recherche
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
Cire ARA	Cellule d'intervention de Santé publique France en région Auvergne-Rhône Alpes
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMR	Cancérogène, Mutagène ou Reprotoxique
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DST	Direction santé travail de Santé publique France
EESRL	Établissement d'enseignement supérieur et de recherche lyonnais
InVS	Institut de Veille Sanitaire, devenu Santé publique France en mai 2016
RX	Rayon X

1. Contexte de l'investigation

La Cellule d'intervention de Santé publique France (Cire) en région Auvergne-Rhône-Alpes (ARA) a été contactée le 4 juillet 2014 par un médecin de prévention d'un établissement d'enseignement supérieur et de recherche lyonnais (EESRL) pour une demande d'appui pour évaluer la plausibilité d'une suspicion d'excès de cas de cancer chez des étudiants et des enseignants-chercheurs ayant travaillé dans un laboratoire de recherche situé au sein de cet établissement.

Le signalement concerne une dizaine de cancers survenus sur la période 2001-2014 notamment chez des personnes jeunes fréquentant pour certaines une même plateforme de haute technologie.

Le laboratoire en question est un laboratoire de recherche en science des matériaux dont l'activité se situe à l'intersection de plusieurs champs disciplinaires, principalement en chimie, physique et mécanique. Il héberge une partie de la plateforme de haute technologie qui est également accessible par des personnels extérieurs et des étudiants des grandes écoles et universités de la région lyonnaise.

Ce laboratoire est sous la double tutelle de l'EESRL déclarant et d'un institut national de recherche. Il est issu de la fusion en 2007 de deux laboratoires qui occupaient déjà les mêmes locaux. En 2014, il comptait 174 personnes dont 66 doctorants. Les personnels sont rattachés à l'un de ces deux organismes et deux d'entre eux à une université de Lyon. La plateforme de haute technologie est une structure mutualisée placée sous l'autorité de plusieurs tutelles.

Les cas de cancer rapportés ont en commun d'avoir travaillé dans les locaux du laboratoire situés sur deux étages d'une aile d'un bâtiment de l'un des sites de l'EESRL, la plateforme occupant l'un de ces étages. Ce bâtiment abrite d'autres laboratoires de recherche ainsi que des départements d'enseignement de l'EESRL.

Les personnels du laboratoire de recherche où sont survenus les cas circulent entre les étages du bâtiment entre les bureaux et les salles de manipulation. Ils peuvent être amenés à circuler dans les autres bâtiments occupés par le laboratoire situé sur le même site.

Une analyse des premiers cas de cancer signalés avait été réalisée en 2010 en interne, par les médecins de prévention de l'EESRL et de l'institut de recherche alors en poste. Elle faisait suite à l'alerte lancée par le directeur du laboratoire auprès de la direction de l'EESRL et du service de médecine de prévention face à la survenue de plusieurs cas de cancers dans la population de son laboratoire.

Ainsi, 6 cas de cancers dont 2 décès avaient été répertoriés en 2010. Le médecin de prévention de l'EESRL en lien avec son collègue de l'institut national de recherche, avait réalisé une recherche de données statistiques sur la survenue de ces cancers et avait rédigé une synthèse en mars 2012 qui concluait « En l'état actuel de mes connaissances, aucun élément ne permet de dire qu'il existe un rapport entre les conditions de travail et l'apparition des cancers chez les personnels du laboratoire en question ».

En juin 2014, à la suite de la survenue de 2 nouveaux cas de cancer affectant des personnes du laboratoire, le directeur de ce dernier en a informé par courrier la direction de l'Institut national de recherche, les directions de l'EESRL, de la plateforme de haute technologie et d'un autre établissement utilisateur. Dans ce courrier, il demande de procéder à « une nouvelle analyse et à la réalisation d'une étude épidémiologique plus systématique sur un éventuel rapport entre les cas de tumeurs constatés, d'une collecte des données déjà disponibles sur le risque lié aux particules fines, d'un contrôle des installations utilisant des rayons X (RX) et d'un contrôle des substances chimiques potentiellement dangereuses dans le bâtiment ». C'est dans ce cadre que le médecin de prévention de l'EESRL a saisi la Cire RA le 4 juillet 2014.

La communication sur ces cas de cancers au sein des deux établissements de tutelle a engendré une forte inquiétude des personnels. Elle a conduit trois directeurs de laboratoires de recherche à suspendre les activités de leur personnel sur la plateforme courant juillet 2014. Le 23 juillet 2014, une communication officielle de l'EESRL suspendait toute activité au sein de la plateforme.

Une assemblée générale du personnel du laboratoire de recherche a eu lieu le 3 juillet et a permis de communiquer sur les actions engagées afin de répondre aux demandes du directeur du laboratoire.

Dans ce cadre, l'EESRL a mandaté les contrôles suivants qui se sont déroulés entre juillet et octobre 2014 :

- mesures de détection de fuites éventuelles de rayonnements X au niveau des appareils utilisant des rayons X et ne bénéficiant pas d'une autorisation de l'ASN et de contrôles réguliers ;
- recherche d'anomalie radiologique liée à la présence de produit ou d'objet radioactif sur le bâtiment concerné ;
- caractérisation des fibres composant un flochage d'imposte au sous-sol ;
- mesures d'ambiance pour détecter la présence de certains acides et de composés organiques volatils (13 points de mesure sur plusieurs étages) ;
- visite de prévention, santé et sécurité des deux établissements de tutelle du laboratoire y compris de la plateforme.

Les résultats de l'ensemble de ces contrôles se sont avérés négatifs ou conformes aux valeurs de référence. De plus, concernant la présence d'amiante, hormis la vérification de la nature des fibres composant le flochage d'imposte, il a été prouvé l'absence de matériaux amiantés de type calorifugeage, flochage et faux-plafonds depuis la mise en place de contrôle en 2006. D'autres matériaux amiantifères sont cependant encore présents dans des dalles de sol et/ou des colles ainsi que dans certaines gaines techniques.

La plateforme de haute technologie a rouvert début novembre 2014 après information des Comités d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) compétents et du personnel des résultats de ces contrôles qui ne mettent pas en évidence l'existence d'un risque actuel lié à l'utilisation des appareillages et locaux de la plateforme.

2. Matériel et méthodes

L'investigation de cette suspicion d'excès de cas de cancer a été pilotée par la Cire ARA et l'épidémiologiste chargée de projet en hygiène industrielle de la Direction santé travail localisée à Lyon.

Elle a pris en compte le guide méthodologique de l'InVS (devenu Santé publique France en mai 2016) relatif à la « Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise » (juin 2004) [1].

Elle a comporté plusieurs composantes :

- l'identification des cas, la description de leur pathologie cancéreuse et de leur parcours professionnel au sein du laboratoire de recherche, ont été réalisées par la médecine de prévention des deux entités administratives gérant la majorité des personnels intervenant dans ce laboratoire ;
- l'investigation sur les expositions des cas dans leur environnement professionnel direct et indirect au sein du laboratoire avant leur diagnostic, a été pilotée et réalisée par la conseillère de prévention de l'EESRL en lien avec sa collègue de l'Institut national de recherche ;
- la recherche bibliographique sur les facteurs de risque des cancers observés, le classement des expositions professionnelles et environnementales recensées pour les cas et les recherches sur leur toxicité, ont été conduits par l'épidémiologiste chargée de projet en hygiène industrielle de la DST. La Cire RA a réalisé une synthèse de la littérature sur le risque de cancer et le travail en laboratoire.

Le pilotage des investigations s'est effectué par le biais de réunions organisées par la Cire ARA associant l'épidémiologiste de la DST, les médecins et infirmières de prévention ainsi que les conseillères de prévention des deux établissements de tutelle du laboratoire. Six réunions ont ainsi été organisées entre juillet 2014 et février 2015. Elles ont permis de définir les données à recueillir, d'arrêter une définition de cas, de partager et de discuter les données recueillies ainsi que les difficultés rencontrées.

L'analyse des données d'investigation a été réalisée par l'épidémiologiste chargée de projet en hygiène industrielle de la DST et deux autres épidémiologistes de la Cire ARA.

Conformément à l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) n° 341194v42 de Santé publique France relative aux investigations urgentes, la DST et la Cire ARA sont autorisées à traiter des données personnelles et s'engagent à assurer la confidentialité des données tout au long de l'analyse.

2.1 Identification des cas et élaboration d'une définition de cas

Le signalement initial concerne des cas de cancer survenus chez des personnes qui ont en commun d'avoir travaillé dans les locaux du laboratoire de recherche situés sur quatre étages d'une aile d'un même bâtiment, l'un d'eux hébergeant la plateforme de haute technologie.

La population de référence est celle des sujets ayant travaillé au sein du laboratoire de recherche dans ces mêmes locaux quel que soit le nom du laboratoire, celui-ci ayant changé au cours du temps. Cette population s'est avérée très difficile à reconstituer. En effet, les données des services des ressources humaines sur les personnels non permanents tels que les contractuels et les doctorants ou étudiants étaient très partielles, voire inexistantes (selon leur statut, les doctorants peuvent être suivis par une autre entité).

La définition de cas retenue était la suivante : personne ayant développé un cancer entre 2001 et 2014 parmi le personnel permanent ou temporaire ayant travaillé dans les locaux du laboratoire de recherche situés sur quatre étages d'une aile du bâtiment identifié d'un des sites de l'EESRL.

La liste des cas de cancer a été établie au cours d'une réunion organisée par le médecin de prévention de l'ESSRL le 22 juillet 2014 avec les médecins et infirmières de prévention des établissements d'enseignement supérieur et de recherche concernés. Chaque cas a été revu pour validation sur la base des comptes-rendus d'anatomopathologie disponibles.

2.2 Investigation médicale des cas

Elle a été pilotée par le médecin de prévention de l'ESSRL avec la collaboration de ses collègues de l'Institut national de recherche.

Les informations recueillies sur chaque cas ont été les suivantes : âge, type de cancer avec précision sur le cancer primitif (compte-rendu d'anatomopathologie), date de diagnostic, date d'entrée et de sortie du laboratoire, postes occupés, thématiques de travail.

Les données médicales ont été recueillies à partir des dossiers médicaux détenus par la médecine de prévention des deux établissements de tutelle, des services du personnel mais également auprès des personnes elles-mêmes, de leur famille et le cas échéant auprès des médecins qui les ont suivies. Pour les informations professionnelles, les directeurs de laboratoires anciens et actuels ont également été consultés.

Une liste de 13 cas a été établie dont 6 avaient déjà été signalés en 2010. Six cas ont été écartés car ils ne répondaient pas à la définition de cas retenue. L'exclusion de ces 6 cas a été validée par Santé publique France.

2.3 Investigation sur les expositions professionnelles directes et indirectes des cas

Dans la mesure où les 9 cas de cancer du signalement initial concernaient 8 localisations différentes avec divers types de cancer et compte tenu des difficultés à reconstituer la population dont sont issus les cas en vue de constituer une cohorte, il n'a pas été réalisé de calcul d'incidence des cas de cancer qui aurait pu être comparée à des incidences de référence.

L'investigation s'est attachée à retracer les expositions professionnelles directes et indirectes des cas et parmi elles, celles qu'aurait pu partager tout ou partie des cas au sein du laboratoire de recherche. Les éventuelles autres expositions, professionnelles antérieures et extra-professionnelles, n'ont pas fait l'objet d'une recherche systématique pour l'ensemble des cas. Cependant, les médecins du travail ont interrogé, lorsque cela était possible les cas ou leurs services médicaux ou de prévention précédents sur leurs expositions professionnelles antérieures. L'investigation menée pour l'ensemble des cas retenus a donc concerné uniquement les expositions professionnelles liées à leur activité dans le laboratoire visé par cette étude.

L'investigation des expositions des cas retenus a été pilotée par la conseillère de prévention de l'ESSRL en lien avec ses collègues de l'Institut national de recherche.

Il s'agissait de reconstituer le parcours professionnel des cas en retraçant les postes occupés, les localisations de travail, le matériel et les équipements utilisés, la nature des opérations réalisées et les produits manipulés. La fréquence et la durée de chacune des activités ont été quantifiées chaque fois que possible, de même que la fréquentation des différents types de locaux (bureau, laboratoires, plateforme).

Les informations ont été recueillies auprès des personnes elles-mêmes, chaque fois que possible et auprès des collègues, des directeurs de thèse, des tuteurs et des directeurs de laboratoire, pour les autres. Les achats de consommables ont été retracés. Les thèses des 4 cas ayant réalisé leur doctorat dans ce laboratoire, ont également été consultées. Il est à noter que les informations sur les expositions professionnelles et environnementales sont partiellement documentées dans les dossiers des services des ressources humaines et de la médecine de prévention, voire absentes pour les doctorants suivis par d'autres services de médecine du travail.

Les résultats des contrôles de dosimétrie passive individuelle et les contrôles d'ambiance sur les appareils comportant un générateur de rayons X (RX) réalisés depuis 2008, ont été consultés. De même, les accidents du travail et maladies professionnelles survenus sur la période ont été revus mais aucun ne concernait l'un des cas de l'étude.

2.4 Recherches bibliographiques

Une recherche bibliographique a été entreprise pour chaque localisation de cancer survenue chez les cas afin d'identifier pour chacune d'elles, les facteurs de risque avérés et suspectés, les âges moyens au diagnostic et les taux d'incidence dans la population française.

La toxicité des produits et équipements auxquels ont été exposés les cas a été documentée au regard de leur éventuel caractère cancérigène en référence au classement du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) [2] et de leur caractère cancérigène, mutagène ou reprotoxique (CMR) en référence au classement européen [3].

Une recherche bibliographique a également été conduite sur le risque de cancer et le travail en laboratoire.

2.5 Analyse des données

Les données ont été synthétisées dans différents tableaux servant de documents de travail :

- tableau avec les principales informations sur les cas (sexe, profession, cancer primitif, âge au diagnostic, année du diagnostic, suivi médical, date d'arrivée au laboratoire, durée de présence dans le laboratoire, date de décès ou de départ du laboratoire, modalités de recueil des informations) ;
- tableaux par cas précisant ses activités au laboratoire, sa durée de présence au laboratoire avant diagnostic, ses expositions avant diagnostic en termes de locaux occupés et temps passé estimé, type d'équipements utilisés et de produits manipulés ;
- liste des expositions recensées classées en grandes catégories :

- o expositions chimiques : solvants, composés organiques, oxydes métalliques, polymères, fibres, nanomatériaux, poudres submicroniques, poudres, particules et poussières, et autres produits chimiques,
- o expositions physiques (radiations),
- o expositions biologiques (bactéries, virus...).

Ces documents de travail ont permis de construire deux tableaux synthétiques reprenant l'ensemble des informations disponibles pour l'analyse des cas :

- tableau de synthèse par cas reprenant les données de base (sexe, diagnostic, âge et année de diagnostic), les données d'emploi (employeur, date d'entrée dans le laboratoire, durée de présence totale au laboratoire, durée de présence au laboratoire avant diagnostic, postes occupés et activités annexes, locaux fréquentés), et les données d'exposition (produits manipulés avec notion de fréquence, équipements utilisés avec notion de fréquence) ;
- tableau de synthèse des cas avec le sexe, l'âge au diagnostic, la durée de présence au laboratoire avant diagnostic, l'âge médian au diagnostic et au décès pour les hommes et les femmes d'après les données de la littérature.

L'analyse a ensuite consisté à :

- comparer les expositions recensées avec les facteurs avérés et suspectés pour les cas de cancers identifiés ;
- repérer parmi les produits manipulés (exposition directe) et les équipements utilisés et locaux fréquentés (exposition indirecte), les produits potentiellement cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR) ;
- comparer les expositions recensées pour chaque cas avec les expositions à risque avéré ou suspecté pour leur typologie de cancer (classements CIRC et CMR) afin d'identifier des facteurs communs à tout ou partie des cas ;
- comparer les caractéristiques des cas avec les données de la littérature.

3 Résultats

3.1 Cas retenus pour l'analyse

Les cas de cancer retenus pour l'analyse de ce signalement concernent 7 personnes, 5 femmes et 2 hommes, pour qui le diagnostic de cancer a été posé entre 2001 et 2014. Ils sont présentés selon le type de cancer dans le tableau 1. Leur présence dans le laboratoire est inférieure à cinq ans pour 4 cas, comprise entre cinq et dix ans pour 2 cas et supérieure à dix ans pour 1 cas. Cinq personnes sont décédées.

I Tableau 1 I

Type de cancers pour les cas retenus

Type de cancer	Nombre de cas
Cancer de la thyroïde	1
Cancer des ovaires	1
Cancer du côlon	1
Cancer du péritoine	1
Cancer du rein	1
Cancer du sein	1
Lymphome de Hodgkin	1

Les âges au diagnostic étaient:

- compris entre 25 et 35 ans pour 3 cas,
- compris entre 35 et 45 ans pour 3 cas,
- supérieur à 45 ans pour 1 cas.

Six autres cas ont été signalés par les personnels du laboratoire auprès des services de médecine de prévention. Ces signalements ont été écartés car ils ne répondaient pas à la définition de cas : pathologie signalée de nature non cancéreuse (4 cas), personnes ne faisant pas partie de la population définie retenue (3 cas) (tableau 2).

I Tableau 2 I

Pathologies et motifs d'exclusion des cas signalés exclus

	Pathologie déclarée	Motifs d'exclusion
Cas 1	Tumeur de l'hypophyse récidivante	Absence de caractère néoplasique de la tumeur
Cas 2	Adénome prolactine de l'hypophyse	Absence de caractère néoplasique de la tumeur
Cas 3	Plusieurs tumeurs bénignes	Absence de caractère néoplasique de la tumeur et la personne ne fait pas partie de la population définie
Cas 4	Tumeur cérébrale	Ne travaille pas dans le bâtiment défini
Cas 5	Cirrhose	Absence de caractère néoplasique liée à la pathologie
Cas 6	Cancer du côlon	Ne fait pas partie de la population définie

3.2 Données épidémiologiques sur les cancers retenus

La revue bibliographique réalisée a permis de documenter, pour chacun des cas de cancers, les taux d'incidence et de mortalité observés dans la population française [4,5]. Le taux d'incidence d'une maladie est par définition, la « vitesse de production » de nouveaux cas. Le taux d'incidence annuel est égal au nombre de nouveaux cas survenant dans la population étudiée divisé par le nombre de personnes-années d'observation de cette population. Il s'exprime en cas par personnes-années. Le taux d'incidence standardisée est défini par la moyenne pondérée des incidences spécifiques de plusieurs classes d'âge. Il correspond à l'incidence qui serait observée dans la population d'étude si celle-ci avait la structure d'âge de la population standard.

Le tableau 3 donne les taux et rangs d'incidence et de mortalité pour 6 localisations de cancers identifiées, calculés en 2012 et rapportés à la population mondiale et à la population européenne. Les données épidémiologiques similaires ne sont pas disponibles au niveau national pour le cancer du péritoine.

Pour les cancers du sein, du rein, du côlon et du rectum, de l'ovaire et de la thyroïde, les rangs d'incidence et de mortalité sont donnés en considérant les taux d'incidence et de mortalité de 19 localisations cancéreuses correspondant aux tumeurs solides infiltrantes qui ne prennent pas en compte les hémopathies malignes (dont les lymphomes de Hodgkin) et les autres cancers.

I Tableau 3 I

Taux d'incidence et de mortalité des types de cancers retenus, en France en 2012

Cancer	Taux d'incidence standardisés / 100 000 pers-année		Rang incidence (ensemble)	Taux mortalité		Rang mortalité (ensemble)
	Comparaison population mondiale	Comparaison population européenne		Comparaison population mondiale	Comparaison population européenne	
Cancer de la thyroïde	H : 5,5 F : 13,8	H : 7,0 F : 17,0	11/19	H : 0,2 F : 0,2	H : 0,3 F : 0,3	18/19
Cancer infiltrant de l'ovaire	F : 7,6	F : 10,4	16/19	F : 3,8	F : 5,7	12/19
Cancer du côlon et du rectum	H : 38,4 F : 23,7	H : 57,4 F : 35,1	3/19	H : 13,3 F : 7,9	H : 21,2 F : 12,6	2/19
Cancer du rein	H : 14,5 F : 5,8	H : 20,6 F : 8,1	7/19	H : 4 F : 1,4	H : 6,3 F : 2,1	9/19
Cancer infiltrant du sein	F : 88	F : 118,1	2/19	F : 15,7	F : 22,8	3/19
Lymphome de Hodgkin classique	H : 3,0 F : 2,7	H : 3,2 F : 2,7	/	/	/	/

Sources : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.

Ces rangs d'incidence, calculés sur l'ensemble de la population (hommes et femmes confondus) montrent qu'il s'agit de cancers fréquents pour 3 d'entre eux (cancer du sein, cancer du rein et cancer colorectal) et moins fréquents pour 2 autres (cancer de l'ovaire et cancer de la thyroïde). Le lymphome de Hodgkin classique est classé parmi les hémopathies malignes et n'est pas intégré dans le classement de l'incidence qui concerne uniquement 19 localisations cancéreuses solides. Il s'agit cependant d'un cancer rare selon la définition proposée par l'Europe basée sur un taux d'incidence de moins de 6/100 000 [6].

Il n'est cependant pas possible de comparer l'incidence observée dans notre population à celle de la population française, compte tenu de l'absence de calcul spécifique à cette population.

Les âges au diagnostic, l'évolution de l'incidence selon l'âge ainsi que la part dans l'incidence des cancers dans la population française en 2012, sont présentés pour chacun des types de cancers retenus dans le tableau 4 [4,5,7]. Ces données permettent de constater que l'âge médian observé dans la population française est supérieur à 60 ans pour les cancers du rein, du sein, de l'ovaire, du côlon et du rectum et légèrement inférieur à 60 ans pour le cancer de la thyroïde. Seul le lymphome de Hodgkin survient chez des sujets généralement plus jeunes (entre 30 et 40 ans). Mis à part le lymphome de Hodgkin, les cas de cancers analysés dans ce signalement sont survenus à un âge plus précoce que ce que l'on observe en moyenne dans la population française. Ce constat est conforté par la comparaison avec l'âge médian pour toutes localisations de cancers (qui intègre donc le cas de cancer du péritoine pour lequel les données d'incidence ne sont pas disponibles), puisque l'ensemble des femmes et des hommes de la population d'étude ont eu un cancer avant 68 ans. De la même façon, la part représentée par chacun de ces cancers dans l'incidence globale des cancers pour la classe d'âge concernée par les cas, montre que les cancers des ovaires, de la thyroïde, du rein et du côlon et rectum contribuent peu à l'incidence dans les classes d'âge des cas de cette étude (part inférieure ou égale à 11 %). Pour le cancer du sein, la classe d'âge du cas de l'étude représente une part importante de l'incidence. Néanmoins, il est survenu en amont de l'augmentation de l'incidence.

I Tableau 4 I

Âge médian au diagnostic, part dans l'incidence des cancers et évolution de la courbe d'incidence pour les cancers retenus, en France en 2012

Cancer	Âge médian au diagnostic	Courbe d'incidence (ensemble H et F)	Population française Part dans l'incidence des cancers pour la tranche d'âge concernée par le cas	Cas du laboratoire Age au diagnostic
Thyroïde	H : 56 ans F : 53 ans	Pic d'incidence entre 60 et 69 ans	10,1 %	< âge médian
Ovaires	F : 66 ans	Incidence ↗ à partir de 40 ans Pic d'incidence à 75 ans	3,3 %	< âge médian
Cancer du côlon et du rectum	H : 71 ans F : 75 ans	Incidence ↗ à partir de 50 ans Pic d'incidence à 85 ans	11,2 %	< âge médian
Rein	H : 66 ans F : 70 ans	Incidence ↗ à partir de 40 ans Pic d'incidence à 75 ans	5,3 %	< âge médian
Sein	F : 63 ans	Incidence ↗ à partir de 30 ans Pic d'incidence à 65 ans	45,1 %	< âge médian
Lymphome de Hodgkin classique	H : 42 ans F : 32 ans	1 pic d'incidence à 25 ans et 1 pic à 75-80 ans	—	> âge médian
Tous cancers	H : 68 ans F : 67 ans	—	—	

3.3 Identification des facteurs de risque avérés ou suspectés pour les différents types de cancers identifiés dans cette série de cas

Les facteurs de risque avérés et suspectés pour chacun des types de cancer signalé ont été recherchés à partir des travaux réalisés par le CIRC qui donne un avis sur le caractère cancérogène d'une substance à partir de la revue des données épidémiologiques, des expérimentations animales et des études sur la plausibilité biologique de la relation entre une nuisance et une pathologie [2].

Les facteurs de risque pouvant être rattachés à une origine professionnelle sont présentés dans le tableau 5. La notation 'A' correspond à un facteur de risque reconnu cancérogène par le CIRC pour lequel il existe des preuves suffisantes chez l'homme. La notation 'S' correspond à un facteur de risque suspecté pour lequel les preuves sont insuffisantes chez l'homme selon le CIRC. Pour le lymphome de Hodgkin, le classement du CIRC ne permet pas de distinguer les facteurs de risque associés aux lymphomes (de Hodgkin ou non-Hodgkiniens) et/ou aux leucémies qui constituent un ensemble hétérogène d'hémopathies impliquant de nombreux facteurs de risque. Les facteurs de risque associés au lymphome de Hodgkin ont été précisés en se basant sur les monographies associées à chacun des facteurs de risques identifiés pour les hémopathies malignes [8-12]. Pour le cancer du péritoine, les facteurs de risque présentés sont ceux du sarcome des tissus mous.

Les facteurs de risque professionnels sans rapport avec l'activité du laboratoire, de même que les facteurs de risque individuels n'ont pas été affichés.

I Tableau 5 I

Facteurs de risque avéré ou suspecté pour chaque typologie de cancer pouvant être retrouvés dans un environnement professionnel

Expositions professionnelles A : avéré ; s : suspecté	Rein ¹	Sein	Ovaires	Thyroïde	Sarcome des tissus mous (péritoine)	Lymphome de Hodgkin	Côlon et rectum
Amiante			A				s
Acide perfluorooctanoïque	s						
Oxyde d'éthylène		s					
Polychlorophénol					s		
PCB		s					
2,3,7,8-tétrachlorodibenzopara-dioxine					s		
Trichloroéthylène	A						
Arsenic	s						
Cadmium	s						
Iode radioactif				A	s		
Travail posté		s					
Radiations ionisantes (rayons X, rayons gamma)	A	A	s	A			A ²
Virus						A (Epstein-Barr, HIV-1)	

Il apparaît qu'il n'existe aucun facteur de risque qui soit partagé par l'ensemble des typologies de cancer de cette étude. Le facteur de risque le plus fréquemment cité concerne les radiations ionisantes pour 5 typologies de cancer dont 4 pour lesquelles il s'agit d'un facteur avéré. L'amiante apparaît comme un facteur de risque commun pour 2 typologies de cancer (1 avéré et 1 suspecté), de même que l'iode radioactif qui est un facteur avéré ou suspecté pour deux types de cancer.

¹ Pour le cancer du rein, les procédés de l'imprimerie sont considérés comme des facteurs de risques avérés ; ils n'apparaissent pas dans le tableau compte tenu de l'activité du laboratoire non concernée par ces procédés.

² Les radiations ionisantes sont des facteurs de risque avérés pour le cancer du côlon et des facteurs de risque suspectés pour le cancer du rectum.

3.4 Expositions repérées dans les parcours professionnels des cas au sein du laboratoire

Les derniers emplois occupés par les différents cas au sein du laboratoire correspondent aux emplois classiquement retrouvés dans un laboratoire de recherche. Ces personnels ont eu un statut unique (3 doctorants et 3 statutaires), hormis une personne qui a eu deux statuts au cours de son parcours.

La liste des expositions a été réalisée pour chacun des cas en compilant l'ensemble des données d'exposition recueillies lors des enquêtes de terrain et en se recentrant sur les expositions liées à l'activité réalisée dans le laboratoire.

Les informations ont été collectées auprès des cas eux-mêmes pour 2 personnes et auprès de leurs collègues pour les 5 autres. Les informations issues des dossiers des services médicaux de prévention ont également été consultées. Enfin, pour les cas ayant réalisé leur doctorat au sein du laboratoire, leurs thèses de science ont été consultées pour compléter les informations données par les anciens collègues concernant les protocoles expérimentaux mis en œuvre et les expositions associées.

Les expositions ont été regroupées selon trois catégories en fonction de leur nature chimique, biologique ou physique. Afin de faciliter l'interprétation des expositions chimiques, un regroupement supplémentaire par grande famille chimique a été réalisé.

Les libellés recueillis pour les expositions peuvent être très hétérogènes et il a été nécessaire d'harmoniser, dans la mesure du possible, différentes expositions citées sous un même libellé.

Les catégories d'expositions définies sont présentées dans le tableau 6 ainsi que le nombre de cas potentiellement exposés à ces grandes familles au cours de leurs activités au sein du laboratoire.

I Tableau 6 I

Catégories d'exposition identifiées au sein du laboratoire et nombre de cas potentiellement exposés

Données d'expositions avant diagnostic	Nb de cas potentiellement exposés
Expositions chimiques	6
Solvants	4
Oxydes métalliques	3
Polymères	5
Fibres	1
Nanomatériaux	4
Poudres, particules et poussières	4
Autres produits chimiques	5
Expositions physiques	4
Rayons X	4
Expositions biologiques	1
Bactéries	1
Virus	1

Les produits les plus couramment manipulés concernent des polymères, des solvants, des nanomatériaux, des poudres, particules et poussières et les rayons X. Les autres produits chimiques,

bien que numériquement représentés, concernent une catégorie de produits très hétérogène et ne sont pas retenus comme des expositions majeures.

Sont listées dans le tableau 7, les expositions ayant fait l'objet d'un classement dans l'un des groupes suivants :

- agents cancérogènes (G1 du CIRC, C1A européen) ;
- agents probablement cancérogènes (G2A du CIRC, C1B européen) ;
- agents possiblement cancérogènes (G2B du CIRC, C2 européen) ;
- agents inclassables (G3 du CIRC).

Le nombre de cas potentiellement exposés au cours de leur activité dans le laboratoire y est reporté.

I Tableau 7 I

Expositions pour lesquelles le caractère cancérogène est avéré ou suspecté

Expositions	Classement du CIRC	Classement européen CMR	Nb de cas potentiellement exposés
Fibres			
Wollastonite	G3		1
Solvants			
Trichloroéthane	G3	C2	1
Oxydes métalliques			
Oxyde de beryllium	G1	C1B	1
Polymères			
Caoutchouc naturel (poly-cis-isoprène)	G2B (isoprène)	C1B (isoprène)	1
Nanomatériaux			
Nanoparticules de TiO ₂	G2B (TiO ₂)		1
Nanotubes de carbone	G2B ou G3 ³		1
Autres produits chimiques			
Formaldéhyde (produit de réaction)	G1	C2	1
Silice colloïdale	SiO ₂ amor. : G3 SiO ₂ crist. : G1		1
Rayons X	G1		4

Il existe des produits ayant fait l'objet d'un classement ou d'une étude de classement (cas des produits classés dans le groupe 3 (G3) du CIRC) dans toutes les catégories de produits auxquels ont été exposés les cas, sauf pour les expositions biologiques qui concernent des virus et bactéries non classés.

L'exposition potentielle aux rayons X est suspectée en raison de l'utilisation de certains appareils comportant un générateur de rayons X. Dans le bâtiment défini dans cette étude, 2 diffractomètres sont concernés. Les 4 personnes utilisant ces appareils (trois doctorants, un statutaire) ont été suivies individuellement par des dosimètres portés à la poitrine (dosimétrie externe passive mesurée en continu), sur la majorité de la période d'utilisation avant diagnostic dans le laboratoire. Pour les doctorants, le port du dosimètre débute quelques mois après leur arrivée au laboratoire, ce qui est cohérent avec le démarrage d'une activité de recherche. Pour la personne statutaire, les temps de

³ Le classement selon le caractère cancérogène dépend du type de nanoparticules de carbone utilisé (le classement dans le groupe 1 du CIRC concerne uniquement les nanotubes de carbone à multiples parois de type MWCNT-7) ; le type de nanotube utilisé dans le laboratoire n'est pas connu.

présence au laboratoire et d'utilisation de ces appareils ne sont pas connus avec précision. Cependant, on sait qu'il a peu travaillé au laboratoire. Sur son temps de présence avant diagnostic, il a été estimé qu'il a travaillé au laboratoire de manière ponctuelle, ce qui est cohérent avec la durée rapportée de port du dosimètre. Toutes ces dosimétries sont nulles sur l'ensemble des périodes mesurées. Par ailleurs, les diffractomètres font l'objet de contrôles mensuels depuis 2008 et de dosimétries d'ambiance en continu depuis avril 2014. Toutes les mesures sont inférieures au seuil d'enregistrement de l'appareil (0,05 mSv). Cependant, la période d'exposition potentielle des 4 cas est antérieure à 2008.

Il n'existe pas de données d'expositions mesurées pour les autres expositions citées.

Les fréquences d'utilisation des produits et des appareillages ont été recherchées lors de l'enquête sur les cas. Ces informations ont été renseignées de façon très hétérogène et pour certaines expositions, elles étaient manquantes. Les fréquences signalées pour l'utilisation de produits sont des estimations semi-quantitatives correspondant à un nombre estimé de fois où l'exposition existe. Les informations sur les durées d'utilisation ou les quantités manipulées sont peu documentées. Il n'a pas été possible d'obtenir une estimation quantitative de la fréquence d'exposition exprimée par rapport à un pourcentage de temps de travail.

L'utilisation des équipements est mieux quantifiée en termes de fréquence d'utilisation lorsqu'il s'agit d'une utilisation quotidienne nécessaire à la tenue du poste (le nombre d'heures par jour est signalé), mais l'information est très incomplète pour les autres types d'utilisation.

La répartition du temps entre les activités de recherche, d'enseignement et de présence au bureau varie selon les postes occupés (tableau 8). La part représentée par les activités de bureau existe pour chacun de ces postes mais elle est difficile à estimer et n'a donc été pas prise en compte de façon quantitative.

I Tableau 8 I

Répartition du temps entre les activités de recherche, d'enseignement et de bureau selon les postes occupés

Poste	Activités de recherche	Activités d'enseignement	Activités de bureaux
Doctorant	100 %	*	**
Professeur	50 %	50 %	**
Maître de conférences	50%	50%	**
Attaché de recherche (Ater)	75%	25%	**
Chargé de recherche	100 %		**

* Activité d'enseignement non fixée et quantifiable

**Les activités de bureaux ne sont pas nulles mais sont difficilement quantifiables par rapport aux autres activités spécifiques

Les locaux rattachés aux activités de recherche sont les laboratoires situés sur trois étages du bâtiment tandis que les bureaux sont situés sur 2 étages, l'un des étages partageant les deux activités. Certains bureaux ont été occupés par plusieurs des cas (doctorants notamment).

3.5 Mise en cohérence des expositions potentielles des cas avec les facteurs de risque précédemment identifiés pour chacune des localisations de cancer

Pour chacun des cancers identifiés, les expositions professionnelles potentielles des cas ont été mises en corrélation avec les facteurs de risques avérés et suspectés retenus (tableau 9). Les facteurs de risque sont repris pour chaque localisation (notation 'A' lorsque le facteur de risque est avéré et 's' lorsqu'il est suspecté), de même que les expositions professionnelles potentielles signalées pour les cas (notation 'O' lorsqu'une exposition est possible).

I Tableau 9 I

Mise en corrélation des facteurs de risque professionnels (colonne de gauche) et des expositions professionnelles potentielles (colonne de droite) pour les localisations de cancer identifiées.

Facteurs de risque professionnels avérés ou suspectés (A : avéré ; s : suspecté)	Cancers							Expositions professionnelles potentielles des cas
	Rein	Sein	Ovaires	Thyroïde	Sarcome des tissus mous (péritoïne)	Lymphome de Hodgkin	Côlon et rectum	
Fibres								Fibres
Amiante			A				s	
			O					Wollastonite
Solvants organiques								Solvants organiques
		O	O					Acétone
		O	O		O	O		Ethanol
			O		O			Méthanol
					O			Trichloroéthane
Trichloroéthylène	A							
Composés organochlorés (CO)								
Polychlorophénols					s			
PCB		s						
2,3,7,8-tétrachlorodibenzopar a-dioxine					s			
Métaux								Métaux
Arsenic	s							
Cadmium	s							
			O				O	Poussières métalliques
					O	O	O	Oxydes métalliques
					O			Autres poudres, particules, poussières
		O					O	Poussières minérales
		O		O	O	O		Polymères
			O					Résines époxydiques
		O		O	O	O		Nanomatériaux
		O	O		O	O		Autres produits chimiques
Oxyde d'éthylène		s						
Acide perfluorooctanoïque	s							
Iode radioactif				A	s			
Travail posté		s						
Radiations ionisantes (rayons X, rayons gamma)	A	A	s	A			A	Radiations ionisantes (rayons X, rayons gamma)
	O	O		O			O	Rayons X
Virus								Virus
Virus d'Epstein-Barr						A		
Virus HIV-1						A		
					O			Virus bactériophages
Bactéries					O			Bactéries

La mise en corrélation des expositions professionnelles repérées dans le laboratoire pour les personnes atteintes de cancer y travaillant avec les facteurs de risque professionnels avérés ou suspectés des types de cancer observés ne montre pas d'exposition commune à l'ensemble des cas.

Les radiations ionisantes sont des facteurs de risque avérés ou suspectés pour 5 des typologies cancéreuses observées dans cette étude. Cependant, l'exposition aux RX ne concerne potentiellement que 4 cas et elle n'est pas établie au regard des relevés de dosimétrie sur la période de présence dans le laboratoire de ces 4 personnes, qui ne montrent pas de dépassement de la valeur réglementaire.

L'amiante est un facteur de risque avéré pour le cancer de l'ovaire. La personne atteinte de ce type de cancer a été exposée à des fibres (Wollastonite) qui ne sont pas des fibres d'amiante. Par ailleurs, la recherche de matériaux amiantifères dans les flocages, calorifugeages et faux-plafonds présents dans les locaux s'est avérée négative.

4. Discussion

4.1 Méthodologie

Santé publique France a piloté l'investigation, définissant la méthode, les données à recueillir, les validant notamment pour ce qui est des cas répondant ou non à la définition de cas établie. Comme pour les investigations habituellement conduites en milieu professionnel, le recueil des données d'investigation a été réalisé par la médecine de prévention et les conseillers de prévention des établissements concernés. Santé publique France a également assuré toute la partie bibliographique, analyse des données et recommandations.

Si la méthode d'investigation a pris en compte le guide méthodologique de l'InVS relatif à la « Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise » (juin 2004), elle s'en est détachée du fait des caractéristiques présentées par cet agrégat spatio-temporel de cas de cancer et de leur environnement.

Ainsi, au vu de la diversité des sites de cancers observés et de l'absence d'une hypothèse de départ sur une exposition potentielle partagée par tout ou partie des cas autre que la fréquentation du laboratoire, il a été décidé de ne pas rechercher d'autres cas dans les populations annexes notamment celles travaillant dans d'autres zones du bâtiment.

La population de référence formée des personnes ayant travaillé au sein du laboratoire de recherche dans les locaux retenus par la définition de cas (quatre étages de l'aile du bâtiment identifié), n'a pu être reconstituée. En effet, les services des ressources humaines des 2 établissements de tutelle ne disposaient pas de données fiables notamment pour les personnels non permanents tels que les contractuels et les doctorants ou étudiants.

Compte tenu de la forte sensibilisation du personnel de cet épisode, il n'a pas été jugé utile de faire une enquête auprès du personnel pour identifier des cas supplémentaires inconnus de la médecine de prévention comme le recommande le guide InVS. De plus, compte tenu de la difficulté à circonscrire la population ayant travaillé au laboratoire de recherche, cette enquête aurait été partielle puisqu'il n'aurait notamment pas été possible de retrouver tous les contractuels, doctorants et étudiants ayant travaillé dans ce laboratoire.

Dans la mesure où les cas de cancer du signallement initial concernaient des localisations différentes et devant l'impossibilité de constituer une cohorte à partir de la population dont sont issus les cas, il n'était ni possible ni pertinent de réaliser un calcul d'incidence des cas de cancer qui aurait pu être comparé à des incidences de référence.

L'investigation s'est donc centrée sur les expositions professionnelles directes et indirectes des cas et parmi elles, sur les facteurs de risque de cancer avérés ou suspectés qu'aurait pu partager tout ou partie des cas au sein du laboratoire de recherche.

4.2 Cas retenus pour l'analyse

Le signalement initial d'une dizaine de cas a finalement concerné 7 cas retenus pour l'analyse. Pour ces cas identifiés, la localisation du cancer est différente, ce qui a nécessité une analyse déclinée pour chacun d'eux.

Les cas concernent majoritairement des femmes (5 cas soit 70 %) alors que le sex-ratio des personnels présents au laboratoire en janvier 2015 était de 1,91. Cette divergence ne peut pas s'expliquer par les postes occupés par les hommes et les femmes qui ne sont pas de nature différente.

Globalement, il s'agit de cas de cancers survenus à un âge précoce. Un seul d'entre eux avait plus de 45 ans au moment du diagnostic, alors que l'âge médian de survenue des cancers (tous sites de cancers confondus) est de 67 ans chez les femmes et de 68 ans chez les hommes. La comparaison de l'âge de survenue de ces cancers avec les âges médians pour chacune des localisations, permet de constater que mis à part le lymphome de Hodgkin, tous les autres cas ont déclaré leur cancer bien en amont de l'âge médian.

Le nombre de décès est important [5/7], compte tenu du type de cancer observé et de l'âge des cas. Les âges au décès des cas de cette étude ont été comparés aux âges médians au décès dans la population française du même sexe pour 6 des 7 typologies de cancer pour lesquelles ces données sont disponibles. Il apparaît que les âges au décès des cas sont tous très inférieurs aux âges médians au décès pour les différentes typologies de cancer [4]. Pour le cas de cancer du péritoine pour lequel les données sont indisponibles, on peut noter que l'âge médian au décès pour toutes localisations de cancers en France en 2012 était de 73 ans pour les hommes et de 77 ans pour les femmes, bien au-dessus de l'âge au décès du cas de l'étude [7].

La durée de présence des cas dans le laboratoire est courte puisqu'elle est inférieure à 5 ans pour 4 cas et supérieure à 10 ans pour seulement 1 cas. Or, les cancers sont des pathologies d'apparition relativement tardive. Si un lien avec une exposition professionnelle est évoqué, ils peuvent se déclarer longtemps après le début de l'exposition (temps de latence). Du fait de leur âge jeune, les cas de ce signalement ont une durée de présence dans le laboratoire courte, ce qui limite d'autant une éventuelle durée d'exposition et un temps de latence. Ces constats ne sont pas en faveur d'un lien entre ces cancers et une exposition professionnelle au sein de ce laboratoire.

4.3 Recherche d'une exposition commune à l'ensemble des cas

Aucun calcul d'incidence n'étant possible, il a donc été choisi de rechercher une éventuelle exposition ou situation particulière propre à ce laboratoire, permettant d'expliquer la survenue de plusieurs cas de cancers sur une période de 14 années.

L'investigation de ces expositions professionnelles a été particulièrement complexe dans la mesure où le suivi interne des personnels des deux établissements de tutelle n'est pas identique pour les différents statuts et que les informations sont incomplètes pour tracer ces expositions.

Le suivi est assuré pour l'ESSRL pour les personnels statutaires mais reste incomplet voire inexistant notamment pour les doctorants. Les visites de la médecine de prévention à l'arrivée dans la structure ne sont pas systématiques, l'information n'étant pas systématiquement transmise par le service des ressources humaines. Au sein de l'autre établissement, le suivi du personnel est effectif pour les statutaires ainsi que pour les contractuels depuis 2005 mais les informations disponibles dans les dossiers médicaux sont également succinctes.

En l'absence de la mise en place d'une traçabilité des expositions en interne exhaustive et régulièrement mise à jour, cette recherche a nécessité de documenter pour l'ensemble des cas, les parcours professionnels au sein du laboratoire (postes occupés, périodes d'occupation) et de retracer les expositions professionnelles associées (produits manipulés, appareils ou outils utilisés), en essayant d'avoir une estimation des fréquences pour chacune des expositions listées. En effet, les résultats conformes des contrôles sur les expositions liées aux appareils, équipements, produits et

environnement du laboratoire réalisés en 2014, ne préjugent pas des expositions antérieures dans ce laboratoire du fait de l'évolution importante qu'ont pu connaître ces appareils et équipements entre les années 1990 et 2014.

Ce travail pris en charge par les services prévention et sécurité des structures a été fastidieux et a conduit à des données hétérogènes, compte tenu de la fragmentation de l'information, du temps écoulé depuis la survenue des premiers cas, de la difficulté de recueil direct de l'information du fait des nombreux décès. Les collègues interrogés n'avaient pas forcément la connaissance des postes occupés par d'autres. Ce recueil de données a certainement entraîné des biais de déclaration qu'il est difficile d'estimer. Cependant, pour les cas doctorants pour lesquels les informations ont été recueillies essentiellement par des personnes tierces (sauf pour 1 cas ayant participé au recueil conjointement à ses anciens collègues), il a été possible de consulter les thèses suite à leurs travaux de recherche. La consultation de ces thèses a permis de largement compléter les informations sur les expositions pour un cas et de les compléter plus partiellement pour un autre cas ; ceci montre bien que les informations recueillies par l'intermédiaire d'un collègue après le départ du cas ne sont pas forcément exhaustives.

Finalement, la reconstitution de ces parcours est restée incomplète pour la majorité des cas et une hétérogénéité importante existe entre les cas concernant le niveau de précision des données recueillies.

La grande variété de produits utilisés dans le laboratoire a conduit à faire un regroupement selon des grandes catégories d'exposition, dans l'objectif de faciliter la comparaison entre les cas et de mettre en relation ces expositions avec les facteurs de risque avérés ou suspectés des localisations de cancer. Les expositions les plus fréquemment retrouvées concernent les polymères (5 cas), les nanomatériaux (4 cas), les poudres, particules et poussières (4 cas), les autres produits chimiques (5 cas), les solvants (4 cas), les oxydes métalliques (4 cas) ainsi que l'utilisation de technologie faisant appel à des faisceaux de RX (4 cas). Ces observations sont tout à fait cohérentes avec le champ d'activité du laboratoire.

Les fréquences d'utilisation de ces produits et appareillages ont été renseignées de façon très hétérogène et ne sont pas exploitables pour avoir une estimation quantitative de la durée de travail concernée. Cependant, compte tenu des travaux réalisés dans le laboratoire, de la diversité des produits manipulés, il semble que les produits soient utilisés peu fréquemment, voire une seule fois au cours de la carrière dans le laboratoire pour certains dans le cadre d'une expérience donnée. Par ailleurs, les quantités de produit utilisées sont faibles, correspondant à la mise au point de nouveaux protocoles en laboratoire. Cependant, les expositions liées à l'utilisation d'appareillage peuvent être plus conséquentes du fait de l'utilisation prolongée de ces appareils pour certaines analyses.

Par ailleurs, les expositions professionnelles listées sont liées à une activité de recherche en laboratoire dont le temps dédié varie en fonction du poste occupé (entre 30 et 100 % du temps). Les fréquences d'exposition sont à ajuster en intégrant le temps de travail passé estimé pour les activités de recherche. Enfin, lors de la consultation des thèses, il est apparu que pour certaines recherches réalisées en partenariat avec d'autres laboratoires de recherche publics ou privés, les analyses pouvaient avoir été réalisées dans les laboratoires des partenaires, soit en dehors du laboratoire concerné par l'étude (constaté pour 2 sujets de l'étude).

La mise en corrélation des expositions potentielles des cas avec les facteurs de risque avérés ou suspectés ne montre pas de concordance : aucune exposition commune n'a été retrouvée entre les produits utilisés et les facteurs de risque connus à ce jour pour l'ensemble des 7 typologies de cancer documentés. Les facteurs de risque ont été documentés à partir des travaux réalisés par le CIRC, mis à jour très récemment pour les expositions à certains pesticides (juin 2015). Il n'a pas été réalisé de recherche bibliographique spécifique sur les études épidémiologiques en cours sur chacune des typologies de cancer.

Suite au croisement des données des expositions professionnelles déclarées chez les cas et des facteurs de risque par typologie, il apparaît que les cas de cancers de la thyroïde, du rein, du sein et du côlon ont une exposition potentielle aux rayons X du fait de l'utilisation d'un diffractomètre. Cependant, les générateurs de RX du laboratoire sont conformes aux normes et textes réglementaires et disposent des protections afférentes (coupure du faisceau par système de contact, par ouverture, etc. avec pour les plus anciens des mises en conformité successives pour la mise en place des systèmes de protection collectives). De plus, le contrôle individuel d'une éventuelle exposition est réalisé par le port de dosimètre de poitrine mis en place en mars 1992. Le port du dosimètre est obligatoire pour les personnes qui ont une utilisation récurrente des diffractomètres.

Elles sont formées et régulièrement sensibilisées à ce risque. Les résultats des mesures de contrôle réalisées sur la période d'utilisation de l'appareil chez les cas, sont tous négatifs. Cependant, les périodes d'utilisation des diffractomètres avant diagnostic ne sont pas connues avec précision pour tous les cas et il existe parfois quelques mois de décalage entre la période de présence au laboratoire et celle où le dosimètre a été porté. Le port du dosimètre concernant les personnes ayant une utilisation récurrente des diffractomètres, il apparaît cohérent de penser que la période de suivi de ces 4 cas corresponde à l'utilisation effective de ces appareillages. L'ensemble des résultats de contrôle ayant été conformes, il n'y a pas d'élément qui permette d'établir une exposition aux RX même si toutes les périodes d'utilisation potentielle ne sont pas couvertes par le port de dosimètre de poitrine. Enfin, le lien entre RX et ces typologies de cancer n'est établi que pour des niveaux d'exposition élevés (traitements par radiothérapie, survivants exposés à la bombe atomique). L'ensemble de ces éléments n'est pas en faveur de l'existence d'une exposition aux RX de nature à engendrer ces cas de cancer au sein du laboratoire de recherche.

Les expositions aux fibres d'amiante d'origine indirecte liées à la présence dans les locaux de matériaux amiantifères ont été recherchées et se sont avérées sans objet.

4.4 Risque de cancer et travail en laboratoire

Peu de publications sont disponibles dans la littérature sur le lien entre des cas de cancers et l'exercice professionnel au sein d'un laboratoire de recherche et elles sont, pour la plupart, anciennes. Ainsi, une vingtaine d'articles sont parus entre 1990 et 2008 et une dizaine a retenu notre attention. Parmi ceux-ci, plusieurs études de cohorte concluent à une absence significative d'excès de risque pour tout cancer confondu mais évoquent un excès de risque de mortalité pour certains types de cancers (myélome, cancers du pancréas, du cerveau et hémopathies malignes et cancer du sein chez les femmes) [13-15]. Dans une publication, la mortalité toute cause était significativement plus basse chez les biologistes mais cependant, comparé à la population de référence, le risque relatif (RR) de mortalité par cancer était légèrement supérieur (RR=1,3 95% CI=0,9-1,9) [16]. D'autre part, des publications évoquent des temps d'exposition trop faibles ou insuffisamment documentés pour induire un risque de cancer mesurable [17,18]. Plus généralement, il est noté le besoin de mettre en place un programme de suivi de ces personnels travaillant en laboratoire de recherche [17-21]. La mise en œuvre d'un registre des causes de décès pour cette population spécifique est même évoquée [22].

5. Conclusions et recommandations

Finalement, l'investigation menée sur les 7 cas de cancer survenus entre 2001 et 2014 chez des personnels travaillant dans les locaux du laboratoire de recherche n'a pas permis de réaliser un calcul d'incidence de ces pathologies au sein de cette population en raison de la grande diversité des types de cancer observés et du manque de traçabilité des personnes y travaillant. L'investigation n'a pas mis en évidence d'exposition commune qui constituerait un facteur de risque avéré ou suspecté de développement de tout ou partie de ces cancers. Les caractéristiques épidémiologiques des cancers survenus dans ce laboratoire diffèrent de celles observées en population générale notamment par leur jeune âge, ce qui réduit leur temps de présence et d'exposition potentielle avant diagnostic et qui est en défaveur d'une origine professionnelle.

En cohérence avec l'activité du laboratoire, les expositions les plus partagées et pour lesquelles un risque avéré ou suspecté existe pour certains cancers observés, concernent les rayons X liés à l'utilisation des diffractomètres. Cette exposition n'est toutefois pas établie au vu des résultats des mesures de contrôle réalisés sur la période d'utilisation de l'appareil chez les cas concernés. De plus, le lien entre cancer et rayons X n'est établi que pour des hauts niveaux d'exposition.

Au total, l'investigation n'a pas identifié de lien entre les 7 cas de cancers survenus entre 2001 et 2014 et une exposition professionnelle au sein de ce laboratoire.

Cependant, il convient de souligner les limites de l'investigation liées à la difficulté à reconstituer les expositions de manière précise, homogène et quantifiée *a posteriori* du fait de leur manque de traçabilité à la fois pour les personnels non permanents et les personnels statutaires travaillant dans

ce laboratoire. Toutefois, un travail rigoureux a été mené pour les retracer par la médecine de prévention et les conseillers de prévention des établissements de tutelle du laboratoire.

Enfin, des produits classés CMR sont utilisés dans les activités de recherche. En conséquence, il apparaît impératif de s'assurer de la bonne mise à disposition puis mise en œuvre des moyens de protection collectifs et individuels lors de la manipulation de ces produits, si la substitution n'est pas possible.

L'utilisation de nanomatériaux de toutes natures dont les effets sur la santé ne sont aujourd'hui pas connus, est très largement répandue. Pour ces produits innovants, il est important de pouvoir *a minima* tracer et documenter au mieux les modalités d'emploi de ces produits (nature et quantité utilisées, protocoles mis en œuvre). L'application du principe de précaution quant à leur utilisation (mise en œuvre sous sorbonne par ex.) est recommandée.

D'une manière générale, Santé publique France recommande la mise en place d'un suivi rigoureux des expositions et la tenue d'un registre exhaustif des personnes travaillant dans ce laboratoire (identité, périodes de travail, postes occupés, produits et appareils manipulés), de façon à permettre et faciliter une surveillance de la santé de cette population [1].

Ces mesures de protection et de traçabilité doivent bien entendu s'appliquer pour l'ensemble du personnel quel que soit son statut (statutaire, contractuel, doctorant, étudiant...) et conformément à la réglementation en vigueur.

Références bibliographiques

- [1] Buisson C, Bourgkard E, Imbernon E, Goldberg M. Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Principes généraux et données nécessaires. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004 Jun.
- [2] IARC monographs. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 110. 25-7-2014.
- [3] Règlement (CE) du Parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006, n° 1272/2008, Communauté européenne, (2008).
- [4] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
- [5] Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
- [6] Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer 2011 Nov;47(17):2493-511.
- [7] Ouvrage collectif. Les cancers en France. Editions 2013. Boulogne-Billancourt: INCA; 2014 Jan.
- [8] IARC monographs. Chemical agents and related occupations. A review of human carcinogens. [100F]. 2012. IARC.
- [9] IARC monographs. Biological agents. A review of human carcinogens. [100B]. 2012. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans.
- [10] IARC monographs. Radiations. A review of human carcinogens. [100D]. 2012. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans.
- [11] IARC monographs. Trichloroethylene, Tetrachloroethylene and some other chlorinated agents. [106]. 2014. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans.
- [12] IARC monographs. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. [107]. 2015. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans.
- [13] Belli S, Comba P, De SM, Grignoli M, Sasco AJ. Cancer mortality patterns among laboratory workers. Lancet 1990 Jun 30;335(8705):1597-8.
- [14] Cordier S. Risk of cancer among laboratory workers. Lancet 1990 May 5;335(8697):1097.
- [15] Kubale T, Hiratzka S, Henn S, Markey A, Daniels R, Utterback D, et al. A cohort mortality study of chemical laboratory workers at Department of Energy Nuclear Plants. Am J Ind Med 2008 Sep;51(9):656-67.
- [16] Van Barneveld TA, Sasco AJ, van Leeuwen FE. A cohort study of cancer mortality among Biology Research Laboratory workers in The Netherlands. Cancer Causes Control 2004 Feb;15(1):55-66.
- [17] Miller SK, Bigelow PL, Sharp-Geiger R, Buchan RM. Exposures of geotechnical laboratory workers to respirable crystalline silica. Appl Occup Environ Hyg 1999 Jan;14(1):39-44.
- [18] Rachet B, Partanen T, Kauppinen T, Sasco AJ. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. Am J Ind Med 2000 Dec;38(6):651-65.

- [19] Brown TP, Paulson J, Pannett B, Coupland C, Coggon D, Chilvers CE, et al. Mortality pattern among biological research laboratory workers. *Br J Cancer* 1996 May;73(9):1152-5.
- [20] Henn SA, Utterback DF, Waters KM, Markey AM, Tankersley WG. Task- and time-dependent weighting factors in a retrospective exposure assessment of chemical laboratory workers. *J Occup Environ Hyg* 2007 Feb;4(2):71-9.
- [21] Orsiere T, Sari-Minodier I, Iarmarcovai G, Botta A. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutat Res* 2006 Jun 16;605(1-2):30-41.
- [22] Ruddy GN, Honavar M, Doshi B. Malignant glioma in laboratory workers. *J Clin Pathol* 1991 Oct;44(10):868-9.

Investigation d'une suspicion d'un excès de cas de cancer dans un laboratoire de recherche

Une suspicion d'agrégat de cancers chez des personnels d'un laboratoire de recherche a été investiguée par Santé publique France et sa cellule d'intervention en région Rhône-Alpes (Cire), en lien avec les services de médecine de prévention concernés.

Pour les neuf cas signalés, l'investigation a porté sur i) l'identification des cas, ii) la reconstitution des parcours et expositions professionnels au sein du laboratoire, iii) une recherche bibliographique des caractéristiques épidémiologiques des cancers retenus, iv) l'identification des facteurs de risque avérés ou suspectés de ces cancers, v) la recherche du caractère cancérogène des produits et équipements utilisés. L'analyse a comparé les expositions professionnelles des cas aux facteurs de risque avérés et suspectés pour les cancers identifiés.

Les sept cas retenus pour l'analyse présentent sept types de cancer différents diagnostiqués entre 2001 et 2014 dont cinq sont décédés.

Comparés avec les données de la population française, les cas ont déclaré leur cancer bien en amont de l'âge médian observé (sauf pour un cas).

Les expositions les plus fréquemment retrouvées sont les polymères, les nanomatériaux, les poudres, particules et poussières, les solvants et l'utilisation d'appareils faisant appel à des faisceaux de rayons X (RX).

La comparaison des expositions potentielles des cas avec les facteurs de risque ne montre pas de concordance pour l'ensemble des cancers. Toutefois, quatre cas de cancers ont une exposition potentielle aux RX qui est un facteur de risque avéré de leurs types de cancer. Cette exposition n'est toutefois pas établie au vu des résultats des mesures de contrôle réalisés sur la période d'utilisation de l'appareil chez les cas.

Finalement, l'investigation n'a pas identifié de lien entre les sept cas de cancers survenus et une exposition professionnelle commune au sein de ce laboratoire. Par ailleurs, l'âge jeune des cas et leur temps de travail au laboratoire avant diagnostic limité, ne sont pas en faveur d'un lien avec une exposition professionnelle.

Santé publique France a recommandé la mise en place d'un suivi rigoureux des postes occupés et des expositions pour l'ensemble des travailleurs dans ce laboratoire, quel que soit leur statut.

Mots clés : investigation, agrégat de cancer, laboratoire de recherche, exposition professionnelle, nanomatériaux, particules et poussières, solvants, rayons X

Suspicion of excess cancer cases in a research laboratory

A suspected cluster of cancer among employees of a research laboratory was investigated by Santé publique France (the French national public health agency) and its cell in Rhône-Alpes (CIRE), with the help of concerned medical services of prevention.

For the nine cases reported, the investigation focused on i) identifying cases ii) the reconstitution of the jobs and occupational exposures in the laboratory, iii) a literature review of epidemiological characteristics for selected cancers, iv) identification of known or suspected risk factors of these cancers, v) research of carcinogenicity of used products and equipments. The analysis compared the occupational exposures of cases to risk factors for identified cancers.

The seven cases selected for analysis have seven different types of cancer diagnosed between 2001 and 2014, including five deaths. Compared with the data of the French population, the cases declared their cancer well before the median age observed (except for one case).

The most frequent occupational exposure are polymers, nanomaterials, powders, particles and dust, solvents and the use of devices using X-ray beams (RX).

Comparison of potential exposures of the cases with the risk factors did not show concordance for all the cancers. However, four cases of cancer have potential exposure to RX which is an established risk factor of their cancers. This exposure is not, however, established on the basis of the results of controls carried out over the period of use of the device by the cases.

Finally, the investigation has not identified any link between the 7 cases of cancers and a common occupational exposure in this laboratory. Moreover, the young age of cases and the limited laboratory work time before diagnosis, are not in favour of a link with occupational exposure.

Santé publique France recommended the establishment of a rigorous monitoring of jobs and of exposures for all workers in the laboratory, whatever their status.

Citation suggérée :

Pilorget C, Poujol I, Saura C. Suspicion d'excès de cas de cancer dans un laboratoire de recherche. Saint-Maurice : Santé publique France sanitaire ; 2017. 22 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.santepubliquefrance.fr>

SANTÉ PUBLIQUE FRANCE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 1956-5488

ISBN-NET : 979-10-289-0214-8

Réalisé par la Direction de la communication

– Santé publique France

Dépôt légal : février 2017