



## ENQUÊTE

### ACCIDENT AU PYRALÈNE : SUIVI MÉDICAL 10 ANS APRÈS

S. CORDIER\*, N. FRÉRY\*\*, C. LE GOASTER\*\*, M. MARQUIS\*\*\*

#### INTRODUCTION - RAPPEL DES FAITS

En janvier 1985, à la suite d'une forte demande d'électricité, survenait l'explosion d'un transformateur électrique contenant du pyralène implanté dans le sous-sol d'un immeuble d'habitation situé à Reims.

Cette explosion entraînait la dispersion dans l'immeuble de polychlorobiphényles (PCB) et de trichlorobenzène contenus dans le transformateur et des produits de dégradation thermique des PCB, notamment des polychlorodibenzofuranes (PCDF) et des polychlorodibenzodioxines (PCDD, à l'exception des tétrachlorodibenzodioxines TCDD).

Un suivi médical, concernant les personnes exposées lors de cet accident, a été organisé jusqu'en 1990. Il a été suspendu en raison d'une trop faible participation.

À la suite de problèmes de santé relevés en 1994, notamment parmi le personnel intervenu lors de cet accident, le RNSP a été mandaté par le ministère de la Santé pour réaliser une enquête épidémiologique auprès de l'ensemble des personnes exposées.

Les objectifs de cette étude étaient :

1. D'organiser la reprise du suivi des symptômes apparus lors des premières investigations ainsi que la réalisation d'un bilan biologique et
2. D'étudier les pathologies à long terme susceptibles d'être liées aux produits impliqués lors de l'accident.

Le RNSP s'est associé à la DDASS de la Marne et à l'Unité 170 de l'INSERM pour mener à bien cette étude.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES

##### a. Population

En 1985, les personnes concernées avaient été réparties en 4 groupes d'exposition croissante (du groupe 1 le moins exposé au groupe 4 le plus exposé). À chaque personne a été affecté un niveau probable d'exposition, défini à partir du type de contact avec les produits de combustion (pompiers, agent EDF, résidents de l'immeuble, visiteurs, etc.) et de la période à laquelle le contact a eu lieu (lors de l'incendie, dans les jours qui ont suivi, etc.).

La dispersion géographique des personnes concernées a nécessité leur recherche avec l'aide de différents partenaires (DDASS, CPAM, association des victimes, employeurs...) et du minitel.

Parmi les 343 personnes incluses dans l'enquête initiale de 1985, 205 (33 femmes et 172 hommes) ont participé en 1995 à tout ou partie du suivi médical proposé, soit un taux de participation de 59,8 %. Ce taux varie en fonction de l'appartenance au groupe d'exposition (43,3 % pour le groupe le plus faiblement exposé et 64,7 % pour le groupe le plus fortement exposé).

##### b. Méthodes

Les médecins traitants ont été sollicités pour effectuer l'examen clinique, administrer le questionnaire et faire réaliser les examens biologiques.

Le questionnaire anonymisé a permis de consigner des informations concernant les caractéristiques socioprofessionnelles du sujet (date de naissance, activité professionnelle passée et actuelle...), ses habitudes de vie (consommation de tabac, d'alcool...), ses antécédents médicaux et familiaux (notamment pathologies hépatiques et cancéreuses), l'existence de pathologies et d'éventuels problèmes liés aux grossesses survenues après l'accident de 1985.

L'examen clinique était destiné à rechercher l'existence de problèmes hépatiques ou de toute autre pathologie en cours. Quant à l'examen biologique, il comportait un bilan sanguin (NFS, VS, triglycérides, cholestérol) et hépatique (ALAT, ASAT,  $\gamma$  GT) dont les résultats ont été notés dans le questionnaire.

Les résultats de cette étude sont présentés sous forme de moyennes géométriques (en raison de distributions asymétriques) et de percentiles (10<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles de la distribution totale). Les différences entre les 4 groupes ont été appréciées par des tests de comparaison de moyennes, de tendance linéaire ou des tests du  $\chi^2$ . Des régressions linéaires simples et multiples ont été utilisées pour étudier les variations des paramètres hépatiques et sanguins en fonction de l'appartenance au groupe d'exposition en tenant compte d'autres facteurs de variation.

La méthode de standardisation indirecte (SIR) a été employée pour l'étude des pathologies cancéreuses, afin de comparer le nombre de cancers observés dans la population de l'étude au nombre de cancers attendus. Ce dernier est calculé à partir des estimations des taux d'incidence des cancers dans la France entière par sexe, âge et localisation du cancer (Benhamou, 1990) en raison de l'absence d'un registre des cancers en Champagne-Ardenne.

Les données ont été saisies sous EPI-INFO. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Statistical Analysis System (SAS version 6).

#### RÉSULTATS

##### a. Participation à l'enquête de 1995

Les 205 personnes ayant participé se répartissent de la façon suivante dans les différents groupes d'exposition :

- groupe 1 (faiblement exposé) :  $n = 13$  (43,3 % du groupe 1 en 1985);
- groupe 2 (moyennement exposé) :  $n = 63$  (58,2 % du groupe 2);
- groupe 3 (nettement exposé) :  $n = 54$  (60,8 % du groupe 3);
- groupe 4 (fortement exposé) :  $n = 75$  (64,7 % du groupe 4).

Parmi les 138 personnes n'ayant pas consulté, 17 ont exprimé un refus clair de participer à l'enquête, 21 ont donné leur accord mais n'ont pas donné suite, 7 sont décédées, 5 sont perdues de vue (statut vital inconnu), 88 sont vivantes mais n'ont pas répondu.

##### b. Symptômes et pathologies déclarés au cours de la visite médicale

Parmi les symptômes rapportés le plus fréquemment dans le groupe 4, « fortement exposé », on note l'existence d'« oublis importants » (37,8 %), de fatigue (45,7 %), de démangeaisons (40,9 %), 17,4 % déclarant l'existence d'une allergie cutanée (tabl. 1).

\* Institut national de la Santé et de la Recherche médicale U170, 16, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif cedex.

\*\* Réseau national de Santé publique, hôpital National, 14, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex.

\*\*\* Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales, rue de Vinetz, 51038 Châlons-en-Champagne cedex.

Tableau 1. - Symptômes rapportés par les sujets par groupe d'exposition

Symptômes	Très faiblement (13)	Faiblement (63)	Moyennement (54)	Fortement (75)	Signification statistique
Oublis importants .....	2 (15,4 %)	9 (14,3 %)	12 (22,2 %)	28 (37,8 %)	- **
	14,5 %				
Fatigue entraînant une gêne .....	4 (33,3 %)	15 (23,8 %)	14 (28,0 %)	32 (45,7 %)	- *
	25,3 %				
Fatigue dès le réveil :					
- rarement .....	7 (63,6 %)	42 (73,7 %)	40 (78,4 %)	37 (54,4 %)	-
- parfois .....	1 (9,1 %)	10 (17,5 %)	5 (9,8 %)	7 (10,3 %)	-
- plusieurs fois par semaine .....	2 (18,2 %)	4 (7,0 %)	5 (9,8 %)	8 (11,8 %)	-
- quotidiennement .....	1 (9,1 %)	1 (1,8 %)	1 (2,0 %)	16 (23,5 %)	- ***
	14,9 %				
Démangeaisons (depuis 1985) .....	0 (0,0 %)	11 (17,7 %)	14 (26,9 %)	27 (40,9 %)	- ** t : ***
	14,9 %				

t : test de tendance.

\* : p &lt; 0,05

\*\* : p &lt; 0,01

\*\*\* : p &lt; 0,001.

Des pathologies dépressives (anxiété, syndrome dépressif) ou de dépendance (toxicomanie, alcoolisme) sont rapportées dans le groupe le plus exposé. alors qu'elles ne sont jamais citées dans les autres groupes.

Une attention particulière a été apportée aux pathologies hépatiques ou des voies biliaires. La fréquence de ces maladies apparues depuis 1985 n'est pas significativement plus élevée dans le groupe fortement exposé (7,5 %) comparé aux groupes moyennement exposé (2,1 %) ou faiblement exposé (3,3 %). À l'examen clinique, pour 13 sujets (6,6 %) la palpation du foie est déclarée anormale, 3 d'entre eux (1,7 %) présentent une hépatomégalie. Il n'y a pas de différence en fonction du groupe d'exposition.

Parmi les 33 femmes ayant participé à l'enquête, 7 ont déclaré 13 grossesses depuis 1985. Sur ces 13 grossesses on a constaté une fausse couche spontanée (groupe 1), une IVG (groupe 3) et une dysmaturité à la naissance (groupe 3). L'étude des grossesses des épouses des hommes inclus

dans l'enquête n'a pas été possible en raison du faible nombre de réponses à ces questions.

### c. Bilan biologique

Parmi les questionnaires reçus, 6 sujets n'ont pas eu de bilan biologique. Quelques sujets n'étaient pas à jeun lors du bilan. Cependant, l'analyse réalisée sur les sujets à jeun ne différait pas de celle effectuée sur l'ensemble des sujets.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes d'exposition pour les paramètres du bilan hépatique et du bilan sanguin, que l'on compare les moyennes ou les pourcentages de valeurs extrêmes correspondant aux 10<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles. Le foie étant l'organe cible des PCB, seuls les résultats du bilan hépatique sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. - Répartition des sujets selon les paramètres du bilan hépatique en fonction des groupes d'exposition

Symptômes	Très faiblement (13)	Faiblement (63)	Moyennement (54)	Fortement (75)	Signification statistique
Nombre de sujets à jeun .....	8	42	39	58	-
Cholestérol (mmol/l) [à jeun] :					
- m .....	5,66	5,37	5,42	5,41	ns
- < 3,14 (a) .....	0	4 (9,5 %)	5 (12,8 %)	5 (8,6 %)	ns
- > 7,31 (b) .....	1 (12,5 %)	3 (7,1 %)	5 (12,8 %)	5 (8,6 %)	ns
Triglycérides (mmol/l) [à jeun] :					
- m .....	0,99	1,01	1,04	1,03	ns
- < 0,49 (a) .....	1 (12,5 %)	6 (14,3 %)	5 (5,1 %)	7 (8,8 %)	ns
- > 2,52 (b) .....	1 (12,5 %)	2 (4,8 %)	3 (7,7 %)	6 (10,5 %)	ns
ASAT (UI/l) [à jeun] :					
- m .....	20,7	21,0	20,4	20,0	ns
- < 13 (a) .....	0	4 (9,5 %)	3 (7,7 %)	4 (7,0 %)	ns
- > 32 (b) .....	1 (12,5 %)	4 (9,5 %)	2 (5,1 %)	7 (12,3 %)	ns
ALAT (UI/l) [à jeun] :					
- m .....	22,8	22,4	24,7	21,5	ns
- < 10 (a) .....	0	3 (7,1 %)	0	4 (7,0 %)	ns
- > 51 (b) .....	0	4 (9,5 %)	1 (2,6 %)	9 (15,8 %)	ns
Gamma GT (UI/l) :					
- m .....	15,8	22,8	24,6	24,6	ns
- < 10 (a) .....	3 (26,1 %)	8 (13,1 %)	2 (4,0 %)	6 (8,3 %)	ns
- > 65 (b) .....	1 (7,7 %)	5 (8,2 %)	3 (6,0 %)	10 (13,9 %)	ns

m : moyenne géométrique.

ns : non significatif.

(a) 10<sup>e</sup> percentile.(b) 90<sup>e</sup> percentile.

L'absence de variation de ces paramètres entre les groupes d'exposition pouvant résulter de l'existence de facteurs de confusion, des analyses multivariées ont été réalisées. Ainsi, d'autres facteurs, pouvant influencer les paramètres biologiques, ont été pris en compte : consommation de tabac (non-fumeur, ex-fumeur, fumeur), d'alcool (en g/jour) et prise de médicaments hépatotoxiques (récente et ancienne). Il a également été tenu compte du sexe et de l'âge.

Comme on pouvait s'y attendre, la consommation d'alcool était liée aux niveaux de transaminases et de  $\gamma$ GT. De même, les niveaux de cholestérol et de triglycérides étaient liés à l'âge du sujet et ceux des triglycérides également à la consommation de tabac.

En conclusion, même après prise en compte des facteurs de confusion, les paramètres hépatiques n'étaient pas liés au niveau d'exposition.

#### d. Étude de l'incidence des cancers

Parmi les 343 personnes concernées par l'étude, un certain nombre ont été atteintes de cancer entre 1985 et 1995; 5 ont été identifiées par leur réponse au questionnaire ou par leur médecin traitant et 4 parmi les 7 décès recensés. En effet, une recherche de statut vital a été menée auprès des 138 personnes n'ayant pas participé à l'étude et seuls 5 statuts sont demeurés inconnus. Toutefois, on ne peut affirmer l'exhaustivité du recueil des cas parmi les personnes vivantes.

Pour les 9 cancers les localisations sont les suivantes : sein (3), broncho-pulmonaire (3), rein (2), estomac (1). Le nombre de cas de cancers observés a été comparé au nombre de cas de cancers attendus. Les taux d'incidence des cancers dans la France entière, par sexe, par âge et par localisation du cancer, ont été appliqués aux nombres de personnes-années de la cohorte, calculés entre le 1-1-1985 et le 15-12-1995 (ou la date de diagnostic de cancer pour les malades ou la date de décès pour les personnes décédées). Les 5 sujets perdus de vue n'ont pas été inclus dans les calculs.

Au total, 2 957 personnes-années ont été observées chez les hommes, 690,5 chez les femmes. Les résultats des comparaisons entre nombres observés et nombres attendus sont indiqués au tableau 3. Si l'on s'intéresse à l'ensemble des cancers, on n'observe pas d'excès significatif dans la population étudiée (cancers observés : 9; cancers attendus : 8,86). Cependant, le nombre observé de cas de cancer du sein chez la femme est significativement plus élevé que le nombre attendu (3 observés et 0,55 attendu), il en est de même pour le nombre de cancers du rein chez l'homme (2 observés et 0,18 attendu).

Les 3 cancers du sein observés ont été diagnostiqués chez 2 femmes appartenant au groupe 4, fortement exposé, et une femme du groupe 3, moyennement exposé. Un des cancers du rein a été diagnostiqué chez un homme du groupe 4, le second étant intervenu chez une personne appartenant au groupe 2.

Tableau 3. – Incidence des cancers dans la population suivie

	Hommes					Femmes				
	O	A	SIR	IC 95 %	p	O	A	SIR	IC 95 %	p
Tous cancers .....	6	7,33	0,82	0,3-1,8	ns	3	1,53	1,96	0,4-5,7	ns
Sein .....	–	–	–	–	–	3	0,55	5,43*	1,1-15,9	< 0,02
Rein .....	2	0,18	11,1*	1,3-40	< 0,02	0	–	–	–	–
Poumon .....	3	1,31	2,3	0,5-6,7	ns	0	–	–	–	–
Estomac .....	1	0,33	3,0	0,0-16,9	ns	–	–	–	–	–

O : nombre de cas observés.

SIR : rapport d'incidence standardisé = O/A.

p : degré de signification.

A : nombre de cas attendus.

IC : intervalle de confiance.

\* : p < 0,05.

## DISCUSSION

L'examen médical des sujets concernés par l'accident du transformateur de Reims et revus en 1995 met en évidence une fréquence plus élevée de certains troubles (fatigue, démanagements, oublis importants) dans le groupe 4 fortement exposé. Il est difficile d'attribuer cet excès à l'accident de 1985, compte tenu des autres causes possibles (professionnelles en particulier) ainsi que de la non-spécificité et de la nature non quantifiable des signes observés. Par contre, on ne peut exclure que le stress occasionné par le fait d'appartenir au groupe le plus exposé ait joué un rôle dans l'apparition de ces symptômes.

En ce qui concerne le bilan biologique, les paramètres hépatiques et sanguins ne font pas apparaître de différences entre les groupes d'exposition ni de résultats pathologiques.

Les cancers apparus dans le groupe au cours des 11 dernières années ont été recherchés par différents moyens : médecins, familles, collègues de travail, association, etc. Cette méthode n'assure pas l'exhaustivité et ne garantit pas l'exactitude du diagnostic. Néanmoins, l'étude de l'incidence des cancers dans cette population à partir de ces données fait apparaître un nombre de cancers du sein chez la femme et de cancers du rein chez l'homme supérieur aux nombres attendus. Il serait souhaitable de pouvoir confirmer et préciser les diagnostics histologiques de ces cancers et d'obtenir des informations complémentaires sur l'existence d'autres facteurs de risque potentiels de ces cancers (âge au premier enfant, histoire familiale, expositions professionnelles). Par ailleurs, l'association possible entre exposition à des composés organochlorés (PCB, dioxines, furanes...) et cancer du sein est beaucoup étudiée actuellement (Davis, 1995). Il existe des études sur les risques professionnels de cancer du rein évoquant comme facteurs de risque les produits dérivés du pétrole et les solvants. L'une d'elles met en évidence un excès de risque chez les pompiers (Delahunt, 1995); un autre rapport décrit 3 cas d'adénocarcinomes chez des travailleurs impli-

qués dans la maintenance d'équipements électriques, en particulier transformateurs (Shalat, 1989). Par ailleurs, le cancer du rein semble reconnu comme étant en excès chez les pompiers (Guidotti, 1995).

Dans la mesure où il n'est pas possible d'exclure tout lien entre ces résultats et l'accident ou de les lui attribuer avec certitude, la poursuite d'un suivi médical a été proposée aux personnes impliquées dans cet événement. Ce suivi, dont les modalités restent cependant à préciser avec les personnes concernées, pourrait se traduire par un questionnaire annuel permettant de signaler toute modification de leur état de santé et par le renouvellement dans un délai de 3 à 5 ans d'un bilan médical comparable à celui effectué en 1995.

## RÉFÉRENCES

- [1] A. BLACQUE BELAIR, B. MATHIEU DE FOSSEY, M. FOURESTIER. – **Dictionnaire des constantes biologiques et physiques en médecine. Applications cliniques pratiques.** – Éditions Maloine, 1991.
- [2] E. BENHAMOU, A. LAPLANCHE, M. WARTELLE et al. – **Incidence des cancers en France 1978-1982.** – Éditions INSERM, 1990.
- [3] D.L. DAVIS, L. BRADLOW. – **Estrogènes et cancer du sein.** – *Pour la Science*, n° 218, 74-80, décembre 1995.
- [4] B. DELAHUNT, P.B. BETHWAITE, J.N. NACEY. – **Occupational risk for renal-cell carcinoma. A case-control study based on the New Zealand Cancer Registry.** – *Brit. J. Urology*, 1995; 75 : 578-82.
- [5] S.L. SHALAT, L.D. TRUE, L.E. FLEMING, P.E. PACE. – **Kidney cancer in utility workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCB).** – *Brit. J. Ind. Med.* 1989; 46 : 823-24.
- [6] GUIDOTTI. – **Occupational mortality among firefighters: assessing the association.** – *J. Occup. Environ. Med.* 1995; 37 : 1348-56.

# INFORMATION

## VACCIN CONTRE LA MÉNINGO-ENCÉPHALITE À TIQUES

La méningo-encéphalite à tiques qui sévit en Europe centrale et de l'Est ainsi que dans les pays scandinaves est aussi observée dans l'Est de la France. Elle est due à un *arbovirus* transmis par les tiques.

Un vaccin est disponible en France et s'adresse, dans les zones d'endémie, aux sujets exposés au risque :

- professionnels de zones rurales notamment agriculteurs, bûcherons, forestiers et gardes-chasses;
- résidents ou voyageurs devant séjourner en plein air (campeurs, randonneurs...).

Ce vaccin bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte et les conditions de prescription et de délivrance sont spécifiques: ce vaccin ne peut être prescrit et administré actuellement que dans les centres de vaccination anti-amarile. La primovaccination comporte 3 injections de 0,5 ml pour l'adulte et l'enfant de plus d'un an, la deuxième injection se fait 1 à 3 mois après la première, la troisième injection intervient 9 à 12 mois après la deuxième. En fonction des risques, un rappel peut être effectué tous les 3 ans. Il est recommandé de pratiquer les 2 premières injections pendant la saison froide afin d'assurer une protection dès le printemps, début de la période d'activité saisonnière des tiques.