

CANCER

NOVEMBRE 2022

ÉTUDES ET ENQUÊTES

INVESTIGATION DE CAS GROUPÉS
DE PATHOLOGIES THYROÏDIENNES
DANS UN LABORATOIRE DE RECHERCHE
DE SEINE-SAINT-DENIS (93), 2009-2019

Rapport d'investigation

RÉGION

ÎLE-DE-FRANCE

Résumé

Investigation de cas groupés de pathologies thyroïdiennes dans un laboratoire de recherche de Seine-Saint-Denis (93), 2009-2019

Rapport d'investigation

Le 11 juin 2019, le médecin du travail d'une entreprise spécialisée dans la recherche et innovation en chimie signale à l'Agence régionale de santé d'Île-de-France la survenue d'un nombre anormalement élevé de pathologies thyroïdiennes parmi le personnel d'un laboratoire de recherche de l'entreprise situé sur un site du département de La Seine-Saint-Denis (93).

En collaboration avec la Direccte d'Île-de-France, le Centre antipoison de Paris, l'unité des tumeurs thyroïdiennes et endocrines du CHU Pitié-Salpêtrière (Paris) et la Direction santé environnement travail de Santé publique France, la Cellule régionale de Santé publique France en Île-de-France a mené une investigation afin de recenser et documenter les cas, objectiver l'excès de cas et déterminer la présence ou non d'expositions susceptibles d'être reliées à cet excès, le cas échéant.

La démarche d'investigation adoptée s'appuie sur les guides méthodologiques élaborés par Santé publique France pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses en entreprise. Cette démarche se déroule selon un arbre décisionnel en plusieurs étapes. Sur la base des données sanitaires et environnementales recueillies à chaque étape, il est alors décidé de la poursuite ou non de l'investigation.

Au total, deux cas de cancers de la thyroïde diagnostiqués fortuitement et douze cas d'anomalies nodulaires thyroïdiennes diagnostiqués suite à un dépistage systématique ont été recensés parmi le personnel du laboratoire qui est spécialisé dans la formulation de polymères. Le calcul du ratio standardisé d'incidence a montré que le nombre de cas de cancers thyroïdiens était significativement supérieur à l'attendu d'après les données d'incidence nationales. Toutefois, le très faible effectif de la population d'étude rend le nombre de cas attendus difficilement interprétable et ne permet pas de conclure à la notion d'excès de risque. En outre, les investigations environnementales et les données scientifiques disponibles n'ont pas mis en évidence, dans l'environnement professionnel des salariés, des expositions susceptibles d'expliquer les cas de cancers thyroïdiens et d'anomalies nodulaires thyroïdiennes observés.

Compte tenu des considérations méthodologiques et des résultats des investigations sanitaires et environnementales, il a été considéré utile de compléter ces travaux par une analyse de la faisabilité d'élargir le périmètre de l'investigation. Cette étude de faisabilité explorera différentes pistes et ses conclusions permettront d'établir s'il y a lieu de mettre en œuvre l'investigation élargie. Par ailleurs, à l'issue de l'investigation menée, un certain nombre de recommandations sont formulées. Il s'agira notamment - pour la médecine du travail - de poursuivre la surveillance de tous les cas incidents de cancer en veillant à soigneusement colliger les données sociodémographiques et cliniques indispensables à la mise en place de toute étude épidémiologique ultérieure éventuelle. Il est également recommandé à l'entreprise de poursuivre la surveillance des expositions aux produits chimiques via un suivi individuel des salariés et de mettre en place un enregistrement rigoureux de données sociodémographiques et professionnelles des salariés afin de pouvoir disposer des éléments nécessaires et suffisants pour la mise en place, si besoin, d'une étude épidémiologique.

MOTS CLÉS : AGRÉGAT DE CANCERS, ANOMALIES THYROÏDIENNES, EXPOSITION PROFESSIONNELLE, RAYONNEMENTS IONISANTS, PRODUITS CHIMIQUES

Abstract

Investigation of excess thyroid abnormalities in a research laboratory in Seine-Saint-Denis (France), 2009-2019

Investigation Report

On June 11, 2019, the occupational physician of a company dedicated to chemical research and innovation reported to the *Agence Régionale de Santé d'Île-de-France* the occurrence of an abnormally high number of thyroid pathologies among the staff of a research laboratory of the company located on a site in *Seine-Saint Denis* (93).

In collaboration with the Direccte, the Paris Poison Control Centre, the Thyroid and Endocrine Tumors Unit of the Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, and the Health and Environment Department of Santé publique France, the Île-de-France Regional Unit of Santé publique France, the French national public health agency, conducted an investigation to identify the cases, document the excess of cases and, if necessary, to determine the presence or absence of exposures likely to be linked to this excess, if any.

The investigative approach adopted is based on the methodological guides developed by Santé publique France for the evaluation and management of spatio-temporal aggregates of non-infectious diseases in the workplace. This approach is based on a decision tree and includes several steps. Based on the health and environmental data collected at each of these steps, a decision is then made as to whether or not to continue the investigation.

In total, two cases of thyroid cancers diagnosed in patients with cervical tenderness and 12 cases of thyroid disorders (nodules) diagnosed following systematic screening were identified among the staff of the laboratory which is specialized in polymer formulation. Calculation of the standardized incidence rate showed that the number of thyroid cancer cases was significantly higher than expected considering the national incidence data. However, the very small size of the study population makes the number of expected cases difficult to interpret. The environmental investigations and the available scientific data did not identify risk exposures in the employees' workplace that could explain the observed cases.

In view of the methodological, health and environmental observations, it was considered helpful to complete this work with an analysis of the feasibility of expanding the scope of the investigation. This feasibility study will explore different parameters and its conclusions will make it possible to establish whether or not it is appropriate to implement the extended investigation. Furthermore, a certain number of recommendations were made. In particular, occupational medicine should continue to monitor all incident cancer cases in that company, taking care to collect the socio-demographic and clinical data necessary for any subsequent epidemiological study. The group also recommended to continue monitoring chemical exposures through individual employee follow-up. In general, it is recommended that the company set up rigorous record of socio-demographic and professional data on all employees in order to have the necessary and sufficient elements to allow for a subsequent epidemiological study, if needed.

KEY WORDS: CANCER CLUSTER, THYROID DISORDER, OCCUPATIONAL EXPOSURE, IONIZING RADIATION, CHEMICALS

Citation suggérée / Suggested citation : Investigation de cas groupés de pathologies thyroïdiennes dans un laboratoire de recherche de Seine-Saint-Denis (93), 2009-2019. Rapport d'investigation. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022. 53 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr et http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00004198

ISSN: 2534-6539 - ISBN-NET : 979-10-289-0809-6 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : NOVEMBRE 2022

Contributeurs

Membre du comité de suivi de l'investigation (mode Groupe d'alerte en santé travail - Gast)

Pascal Duprat	Médecin inspecteur du travail, Direccte Île-de-France
Robert Garnier -	Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris
Florence Kermarec	Épidémiologiste, Santé publique France, Cellule régionale Pays de la Loire
Laurence Leenhardt	Médecin endocrinologue, Unité des tumeurs thyroïdiennes et endocrines, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Jean-Luc Marchand	Épidémiologiste, Santé publique France, Direction santé environnement travail
Lucile Migault	Épidémiologiste, Santé publique France, Cellule régionale Île-de-France

Relecture extérieure

Gaëlle Coureau	Directrice du registre général des tumeurs de la Gironde, Isped, Université de Bordeaux
-----------------------	---

Contributions

Alexis Ardoin	Médecin de veille et sécurité sanitaire, ARS Île-de-France
Andréa Balthazard	Interne en médecine du travail, Direccte Île-de-France
Clémentine Calba	Épidémiologiste, Santé publique France, Cellule régionale Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse
Christian Merle	Médecin de Veille et sécurité sanitaire, ARS Île-de-France
Jean-Claude Pairon	Médecin du travail, Centre de consultation des pathologies professionnelles et environnementales de Créteil
Jennyfer Patton	Interne en Santé publique, Cellule régionale Île-de-France

Les médecins du travail de l'entreprise

Remerciements

Juliette Bloch	Directrice des alertes et des vigilances sanitaires, Anses
Natalie Vongmany	Chargée de projet en Santé Travail, Equipe RNV3P, Direction des alertes et des vigilances sanitaires, Anses

Abréviations

Anses	Agence nationale de la sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence régionale de santé
CCPPE	Centres de consultations de pathologies professionnelles et environnementales
CDD	Contrat à durée déterminée
CDI	contrat à durée indéterminée
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CLP	<i>Classification, Labelling, Packaging</i> - Règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges
CMR	Cancérogène, mutagène et toxique pour la reproduction
CR	Cellule régionale (de Santé publique France)
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
Dirsecte	Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi
Dset	Direction santé environnement travail de Santé publique France
DVAGS	Direction veille, alertes et gestion sanitaires (ARS)
ECHA	Agence européenne des produits chimiques
EU-TIRADS	<i>European Thyroid Imaging Reporting and Data System</i> – Méthode d'analyse reproductible des nodules thyroïdiens en échographie
Gast	Groupe d'alerte en santé travail
HSE	Hygiène sécurité environnement
Isped	Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Université de Bordeaux)
SNDS	Système national des données de santé
SIR	Ratio standardisé d'incidence
SU.VI.MAX	Étude supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants
TI	Taux d'incidence
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>

Sommaire

Résumé.....	2
Abstract.....	3
Contributeurs.....	4
Abréviations	5
Sommaire.....	6
1. CONTEXTE ET SIGNALEMENT	7
2. OBJECTIFS.....	8
3. MÉTHODOLOGIE	9
3.1 Démarche générale d'investigation.....	9
3.2 Création d'un comité de suivi.....	9
3.3 Communication	10
4. RÉSULTATS	11
4.1 Description des cas signalés	11
4.2 Données de la littérature.....	13
4.2.1 Les nodules thyroïdiens	13
4.2.2 Les cancers de la thyroïde	13
4.2.3 Facteurs de risque	15
4.3 Analyse des données sanitaires	21
4.3.1 Validation des cas.....	21
4.3.2 Objectivation d'un excès de cas.....	22
4.4 Investigation dans l'environnement des expositions suspectées.....	27
4.4.1 Description du site de l'établissement où se situe le laboratoire	27
4.4.2 Identification des éventuelles sources antérieures de pollution sur le site de l'établissement ..	27
4.4.3 Exposition aux rayonnements ionisants	27
4.4.4 Exposition aux produits chimiques	28
5. DISCUSSION ET CONCLUSION	34
6. PRÉCONISATIONS.....	37
Références bibliographiques.....	39
ANNEXES	45
Annexe 1. Schéma général du protocole d'investigation d'un agrégat spatio-temporel.....	46
Annexe 2. Taux d'incidence estimés de cancer de la thyroïde et calcul du taux standardisé d'incidence	47
Annexe 3. Interprétation de la valeur d'un SIR et de son intervalle de confiance	48
Annexe 4. Résultats des analyses de sensibilité pour le calcul du taux standardisé d'incidence.....	49
Annexe 5. Compte-rendu de l'inspection de la DIRECCTE réalisée sur le site de l'entreprise ...	50
Annexe 6. Agents utilisés entre 2009 et 2018 dans le laboratoire et pour lesquels ni effets cancérigènes, ni effets toxiques thyroïdiens n'ont été rapportés chez l'homme ou expérimentalement dans d'autres espèces.....	52

1. CONTEXTE ET SIGNALEMENT

Le 11 juin 2019, le médecin du travail d'une entreprise spécialisée dans le domaine de la chimie en recherche et innovation signale au Département de veille, d'alerte et de gestion sanitaire (DVAGS) de l'Agence régionale de santé (ARS) d'Île-de-France, la survenue d'un nombre anormalement élevé de pathologies thyroïdiennes parmi le personnel d'un laboratoire de recherche de l'entreprise situé sur un de ses sites, localisé en Seine-Saint-Denis (93). Les éléments rapportés par le médecin du travail font état de deux cas de cancers thyroïdiens diagnostiqués en 2018. Par la suite, un dépistage spontané de plusieurs salariés du laboratoire, puis un dépistage systématique organisé entre juin 2019 et janvier 2020 par la médecine du travail pour les salariés du laboratoire, ont mis en évidence la présence d'anomalies thyroïdiennes chez les salariés.

L'entreprise emploie plus de 500 personnes sur le site localisé en Seine-Saint-Denis, dont près de 200 qui travaillent dans le domaine de la chimie en recherche et innovation. Plus spécifiquement, le laboratoire dans lequel travaillent les cas signalés est consacré à l'élaboration de polymères.

Ce signalement a donné lieu à une prise en charge par le DVAGS de l'ARS qui a organisé, le 30 septembre 2019, une réunion d'évaluation de ce signalement. Étaient présents à cette réunion : le médecin signalant, un médecin inspecteur du travail de la Direccte Île-de-France, un médecin du centre antipoison de Paris et deux épidémiologistes de la Cellule régionale (CR) de Santé publique France en région Île-de-France. La mise en place d'une investigation a alors été décidée.

Cette situation était source d'inquiétude pour les salariés de l'entreprise qui suspectaient un lien entre ces pathologies et leurs expositions professionnelles. L'intervention de la CR a été sollicitée par les partenaires sociaux en Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT). À la suite de la réunion d'évaluation du signalement, les grandes lignes de la méthodologie préconisée ont été présentées aux représentants des salariés lors d'une réunion du CHSCT le 4 novembre 2019.

Le 19 décembre 2019, la CR a été saisie par l'ARS afin de mener une investigation pour déterminer i) la présence de cas de pathologies thyroïdiennes parmi les salariés, ii) si ces cas représentent effectivement un nombre anormalement élevé par rapport à ce qui serait attendu et iii) le cas échéant, si l'excès de cas est lié à des facteurs environnementaux auxquels seraient exposés les salariés.

L'investigation menée était coordonnée par la CR Île-de-France, en relation avec la direction santé environnement travail (Dset) de Santé publique France et l'ARS. Les travaux ont été réalisés en collaboration étroite avec un médecin toxicologue du Centre antipoison de Paris et référent des centres de consultation de pathologies professionnelles et environnementales, un médecin inspecteur régional du travail et de la main d'œuvre à la Direccte Île-de-France et un médecin endocrinologue de l'unité des tumeurs thyroïdiennes et endocrines à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

2. OBJECTIFS

L'investigation épidémiologique avait pour but d'établir si l'« impression de terrain » signalée par la médecine du travail concernant un nombre anormalement élevé de pathologies thyroïdiennes dans le laboratoire était réelle et, le cas échéant, si ce nombre pouvait être expliqué par une exposition commune inhabituelle à une ou plusieurs causes connues de ces pathologies. Autrement dit, il s'agissait de confirmer, par des méthodes statistiques, s'il y avait réellement ou non un excès significatif de cas de cancers thyroïdiens d'une part et un excès significatif de cas d'anomalies nodulaires thyroïdiennes d'autre part, par rapport à ce qui serait attendu. En outre, l'investigation s'est attachée à explorer si des expositions dans l'environnement professionnel des salariés étaient susceptibles d'être reliées à un éventuel excès de cas.

Ainsi, les objectifs de l'investigation menée étaient :

- de déterminer le nombre et le type de cancers de la thyroïde et d'anomalies nodulaires thyroïdiennes dans l'équipe (« la population ») du laboratoire concerné ;
- de déterminer si ce nombre était en excès significatif par rapport à ce qui serait attendu, compte tenu de l'effectif de cette population, de sa structure démographique, de la période de suivi et des données d'incidence connues en France ;
- en cas d'excès confirmé, de déterminer s'il existait, dans l'environnement professionnel des salariés, des expositions communes aux travailleurs susceptibles d'être reliées à cet excès sur lesquelles il serait possible d'agir.

Il est important de noter que le cadre de cette investigation est celui d'une enquête épidémiologique à visée descriptive et qu'elle n'avait pas pour but d'établir, au niveau individuel, si les pathologies identifiées étaient liées à des expositions professionnelles. Les prises en charge individuelles s'effectuent, en Île-de-France, dans des centres de consultations des pathologies professionnelles et environnementales (CCPPE) qui proposent aux patients des consultations permettant d'effectuer une reconstitution de carrière et de se prononcer individuellement sur le lien possible entre la pathologie et les expositions professionnelles.

3. MÉTHODOLOGIE

3.1 Démarche générale d'investigation

La démarche d'investigation épidémiologique retenue s'appuie sur le guide méthodologique de suspicion d'agrégats rédigé par Santé publique France (1, 2). Cette démarche consiste à dérouler l'enquête selon un arbre décisionnel (Annexe 1) qui comprend plusieurs étapes successives :

- La première étape a pour but d'évaluer sommairement le signal par le recueil des informations sanitaires et environnementales de base (description des cas signalés et du contexte environnemental, connaissances épidémiologiques sur la ou les pathologies) ;
- La deuxième doit affiner ces données sanitaires et environnementales de base par une définition de cas, une validation des diagnostics, un recueil de données permettant l'évaluation de la réalité ou non de l'excès de cas et une description plus précise des expositions éventuelles à des facteurs de risque connus ou suspectés ;
- La troisième étape repose sur une enquête descriptive plus approfondie avec une analyse de l'impact de l'environnement sur la santé et une évaluation de la plausibilité du lien entre l'exposition et la maladie décrite dans la population concernée ;
- La quatrième étape est menée en présence d'une hypothèse étiologique afin de rechercher une relation entre le facteur de risque suspecté et la pathologie en cause. Cette étape nécessitera la réalisation d'une enquête étiologique et éventuellement la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique.

Sur la base des informations recueillies à chaque étape, il est décidé de la poursuite ou non de l'investigation.

D'une manière plus globale, la conduite à tenir dépend de l'information apportée par :

- Les premières données sanitaires constituant le signal : suggèrent-elles ou non la probabilité d'un excès de cas ?
- Les données environnementales : l'exposition environnementale dans la zone d'étude se distingue-t-elle de la « norme » ?
- Les données épidémiologiques sur les expositions et les relations toxicologiques : le lien entre l'exposition suspectée et l'apparition de la maladie est-il plausible sur le plan physiopathologique d'après les connaissances disponibles ?

3.2 Création d'un comité de suivi

Un comité de suivi a été mis en place, composé du médecin toxicologue du Centre antipoison et référent des centres de consultation de pathologies professionnelles et environnementales, du médecin inspecteur régional du travail et de la main d'œuvre à la Direccte Île-de-France, de la médecin endocrinologue de l'unité des tumeurs thyroïdiennes et endocrines du CHU Pitié-Salpêtrière à Paris et des épidémiologistes de Santé publique France (CR Île-de-France et Dset).

Ces intervenants étaient chargés – dans leurs domaines d'expertise – de recueillir les éléments d'information (sanitaires ou environnementaux), de les analyser et de valider les différentes étapes de l'investigation. Les épidémiologistes de Santé publique France étaient chargés du recueil des informations relatives aux caractéristiques de la population du laboratoire, de la coordination, de l'application de la méthodologie d'investigation et de la communication auprès de l'entreprise.

3.3 Communication

La transmission des informations concernant l'état d'avancement du dossier auprès du CHSCT s'est faite par l'intermédiaire du médecin du travail et de la direction de l'entreprise. Par ailleurs, le 4 novembre 2019, la CR a présenté au CHSCT les différentes étapes de la démarche d'investigation. Les premiers résultats de cette investigation ont été restitués auprès du médecin du travail et de la direction de l'entreprise en septembre 2021. Les résultats définitifs ont été présentés le 22 novembre 2022.

4. RÉSULTATS

4.1 Description des cas signalés

Les informations communiquées par le médecin du travail faisaient état de deux cas de cancers de la thyroïde diagnostiqués en janvier 2018 pour l'un et décembre 2018 pour l'autre dans un laboratoire accueillant une vingtaine de salariés (entre 16 et 34 selon les années ; 29 sur l'année 2018).

Pour le premier, la découverte du cancer a été faite à la suite de douleurs cervicales droites. Un écho-doppler et une ponction-biopsie suivie d'une histologie ont confirmé le diagnostic d'une tumeur thyroïdienne de 16 millimètres traitée par lobectomie puis thyroïdectomie totale. Ce patient ne présentait aucun antécédent personnel ou familial de pathologie thyroïdienne.

Pour le second cas, la découverte a été faite à la suite d'une gêne cervicale. Une échographie et une ponction-biopsie suivie d'une histologie ont confirmé le diagnostic d'une tumeur thyroïdienne de 23 millimètres traitée par lobectomie puis thyroïdectomie totale. Ce patient ne présentait pas non plus d'antécédent personnel ou familial de pathologie thyroïdienne. Dans un cas comme dans l'autre, l'absence d'examen antérieur et donc de documentation de la vitesse de croissance rend impossible l'estimation de la date d'apparition de la tumeur.

Tous deux étaient des hommes, techniciens dans le laboratoire, en CDI et encore en activité au moment de leur diagnostic. Leur âge au diagnostic était compris entre 40 et 55 ans. Leur temps de présence dans le laboratoire au moment du diagnostic était, respectivement, de huit ans et de dix ans.

Entre juin 2019 et janvier 2020 - à la suite de ces deux diagnostics - certains employés du laboratoire ont effectué un dépistage par échographie, puis un dépistage systématique a été proposé par la médecine du travail à tout le personnel en poste dans le laboratoire ou ayant été en poste dans le laboratoire et encore dans les effectifs de l'entreprise à cette période. Cela concernait un total de 44 employés (cet effectif n'inclut pas les deux personnes ayant eu un diagnostic de cancer de la thyroïde). Parmi eux, 35 étaient en poste dans le laboratoire concerné et 8 étaient d'anciens salariés du laboratoire alors en poste sur d'autres sites de la même entreprise. Tous ont eu recours au dépistage à l'exception d'une personne qui l'a refusé. Sur les 43 employés pour lesquels une échographie a été réalisée, 21 (49 %) étaient des hommes et 22 (51 %) des femmes. L'âge au moment du dépistage variait de 22 ans à 62 ans avec une médiane à 42 ans. Sur ces 43 personnes, 12 cas d'anomalies thyroïdiennes ont été identifiés à la suite du dépistage ([Figure 1](#)), dont 6 hommes et 6 femmes qui avaient entre 35 et 60 ans avec une médiane à 50 ans. Il n'y a pas eu de diagnostic ultérieur de cancer thyroïdien chez les personnes pour lesquelles une anomalie thyroïdienne a été détectée lors du dépistage.

L'information sur les éventuels antécédents familiaux de pathologies nodulaires thyroïdiennes chez ces 12 salariés n'a pas été obtenue.

Le Tableau 1 résume la description de l'ensemble des cas signalés.

Figure 1 : Illustration de l'historique du dépistage et diagnostic des cas parmi les salariés de l'entreprise travaillant ou ayant travaillé au sein du laboratoire concerné par l'investigation (N=46). Santé Publique France, janvier 2022.

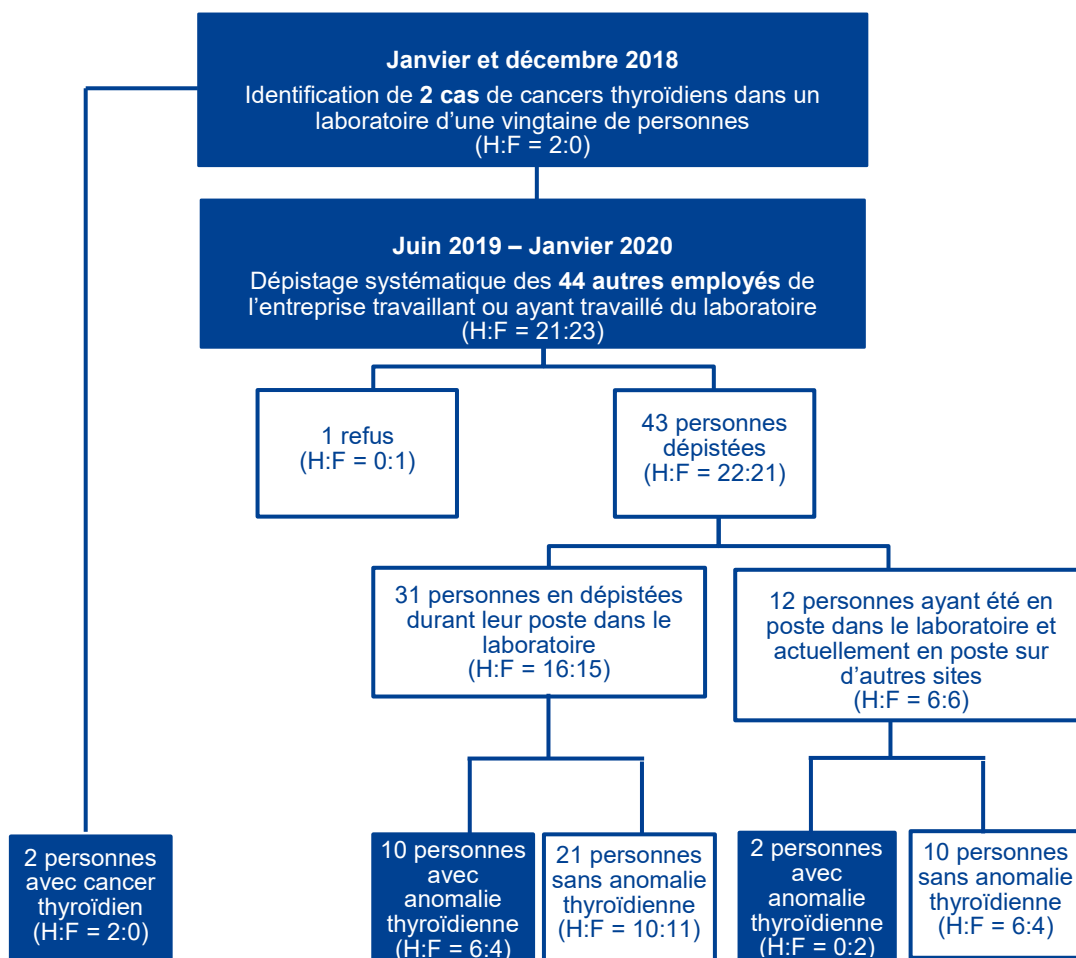


Tableau 1 : Description des signalements des deux personnes présentant un cancer de la thyroïde et des 12 personnes présentant une anomalie thyroïdienne diagnostiquée en 2019-2020 lors du dépistage systématique proposé à l'ensemble des salariés de l'entreprise travaillant ou ayant travaillé au sein du laboratoire concerné par l'investigation. Santé publique France, janvier 2022.

N°	Sexe	Classe d'âge au diagnostic (ans)	Type de pathologie thyroïdienne signalée	Date de diagnostic	Laboratoire/site signalée
1	M	50-54	Cancer thyroïdien	01/2018	Laboratoire concerné
2	M	40-44	Cancer thyroïdien	12/2018	Laboratoire concerné
3	M	55-59	Nodule thyroïdien non cancéreux	08/2019	Laboratoire concerné
4	F	60-64	Nodule thyroïdien non cancéreux	09/2019	Autre site
5	M	30-34	Nodule thyroïdien non cancéreux	11/2019	Laboratoire concerné
6	F	55-59	Nodule thyroïdien non cancéreux	07/2019	Laboratoire concerné
7	F	50-54	Nodule thyroïdien non cancéreux	07/2019	Laboratoire concerné
8	F	50-54	Nodule thyroïdien non cancéreux	07/2019	Laboratoire concerné
9	M	50-54	Nodule thyroïdien non cancéreux	06/2019	Laboratoire concerné
10	M	45-49	Nodule thyroïdien non cancéreux	06/2019	Laboratoire concerné
11	M	45-49	Nodule thyroïdien non cancéreux	06/2019	Laboratoire concerné
12	F	35-39	Nodule thyroïdien non cancéreux	01/2020	Laboratoire concerné
13	F	45-49	Nodule thyroïdien non cancéreux	01/2020	Laboratoire concerné
14	M	40-44	Nodule thyroïdien non cancéreux	06/2019	Autre site

4.2 Données de la littérature

4.2.1 Les nodules thyroïdiens

4.2.1.1 Définition

Un nodule thyroïdien est une grosseur localisée dans la glande thyroïde. Dans 84 % des cas, les nodules thyroïdiens sont asymptomatiques et détectés de manière fortuite sur une imagerie (échographie, scanner thoracique, IRM ou TEP-FDG) demandée pour une autre cause (on parle alors d'incidentalome d'imagerie) (3).

Les nodules thyroïdiens peuvent être uniques ou multiples sans que cela change la façon de les explorer. Ils sont d'évolution lente et leur prise en charge est rarement urgente. Dans au moins 90 % des cas, les nodules sont bénins et ne nécessitent, au terme d'un bilan, qu'une simple surveillance (4).

4.2.1.2 Épidémiologie

Les nodules thyroïdiens sont très fréquents dans la population générale (jusqu'à 50 % des personnes bénéficiant d'une échographie), notamment chez la femme, et leur fréquence augmente avec l'âge (5). L'étude SU.VI.MAX fournit des données épidémiologiques françaises sur les nodules thyroïdiens.

SU.VI.MAX est un essai contrôlé randomisé contre placebo et en double aveugle portant sur une cohorte de 12 741 sujets volontaires (6). Son objectif était de tester l'efficacité d'une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants à doses nutritionnelles sur la prévention primaire des cancers, des maladies cardiovasculaires et la mortalité.

Dans cette cohorte, l'incidence globale des nodules palpables sur la période de suivi (1994-2002) était de 3,9 %. L'incidence globale des goitres était de 0,6 %. L'incidence annuelle moyenne des nodules/goitres était de 651 cas pour 100 000 : 317 pour 100 000 chez les hommes, 906 pour 100 000 chez les femmes (6). La prévalence des nodules palpables variait de 1 à 6 % selon l'âge et le sexe (7). Par ailleurs, une échographie thyroïdienne a été réalisée parmi un sous-échantillon aléatoire de 3 599 sujets en 1995-1996. Dans cette population, la prévalence des nodules thyroïdiens détectés à l'échographie (quels que soient la taille du nodule et le nombre de nodules détectés) était de 14,5 %. Cette prévalence était de 11,0 % chez les hommes (qui avaient entre 45 et 60 ans dans la population de SU.VI.MAX) et de 16,8 % chez les femmes (qui avaient entre 35 et 60 ans dans la population de SU.VI.MAX) (6).

4.2.2 Les cancers de la thyroïde

4.2.2.1 Définition

La thyroïde est une glande endocrine située en-dessous du larynx et formée de deux lobes situés de part et d'autre de la trachée. Son rôle est de produire des hormones – notamment après intégration de l'iode – qui sont libérées dans le sang pour réguler le fonctionnement de nombreux organes.

On distingue plusieurs types de cancers thyroïdiens selon la nature des cellules touchées (8) :

- Les cancers de la thyroïde les plus fréquemment diagnostiqués et de meilleur pronostic sont les tumeurs dites différenciées de souche folliculaire qui représentent 90 % des cas. On parle de tumeurs différenciées car les cellules qui les composent ont un aspect microscopique et un fonctionnement assez proche de celui des cellules normales. Ces cancers se subdivisent en deux sous-catégories : les cancers papillaires et les cancers folliculaires (ou vésiculaires)

qui représentent respectivement environ 80 % et 10 % de l'ensemble des cas de tumeurs thyroïdiennes ;

- Quelques rares tumeurs peu différenciées (environ 2 % ; appelées ainsi du fait de leur faible appétence pour l'iode) peuvent parfois être diagnostiquées. Le pronostic de ces cancers est moins favorable que celui des deux formes précédentes ;
- Les tumeurs indifférenciées (ou anaplasiques) (moins de 2 %) sont celles dans lesquelles les cellules ont un comportement totalement anarchique. Elles sont difficiles à traiter et sont de très mauvais pronostic ;
- Enfin, dans un petit nombre de cas, les cancers de la thyroïde sont des cancers dits médullaires qui dérivent des cellules C (et non pas des cellules folliculaires) et qui sécrètent de la calcitonine. Il s'agit de cas rares qui représentent environ 3 % des cancers de la thyroïde et qui correspondent dans 25 % des cas à des formes familiales.

Les cancers de la thyroïde entraînent généralement peu de symptômes. Comme pour les nodules, leur diagnostic se fait souvent lors d'un bilan ou d'une palpation du cou lors de laquelle un nodule est repéré ou lors d'examens d'imagerie effectués pour d'autres raisons médicales (incidentalome d'imagerie).

4.2.2.2 Épidémiologie

Le cancer de la thyroïde est un cancer rare globalement et chez les hommes. En 2018 en France métropolitaine, le cancer de la thyroïde se situait au 5^e rang, en nombre de cas, des tumeurs solides chez la femme et au 16^e rang chez l'homme. Il est environ 2 à 3 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme (ratio femme:homme de 3,3 en 2018) (9).

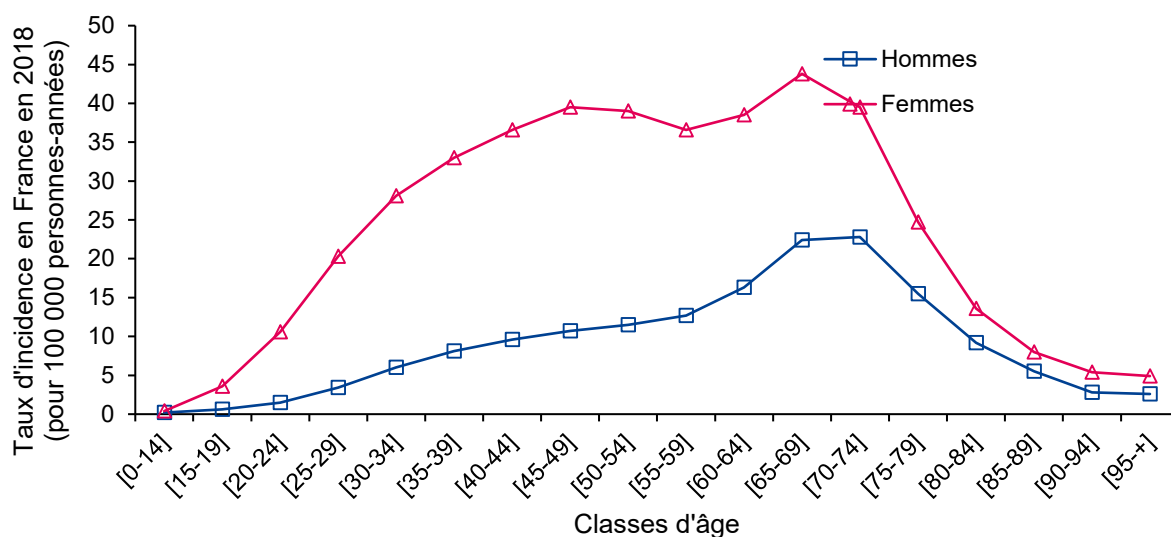
En France, en 2018, le cancer de la thyroïde représentait 1,3 % des cancers chez l'homme et 4,5 % chez la femme avec 10 665 nouveaux cas de cancers de la thyroïde estimés en 2018 – dont 76 % survenant chez des femmes. Pour 2018, les taux d'incidence standardisés Monde sont de 5,6 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 18,5 cas pour 100 000 personnes-années chez la femme (9).

Une caractéristique de cette pathologie est de présenter un âge médian au diagnostic relativement jeune par rapport à la plupart des cancers solides. En 2018, l'âge médian au diagnostic était de 59 ans chez l'homme et de 52 ans chez la femme (9).

D'après les données de 2018, les taux d'incidence par classe d'âge progressaient de façon marquée dès l'âge de 20 ans dans les deux sexes, atteignant une valeur maximale de 22,8 pour 100 000 personnes-années chez les hommes âgés entre 70 et 74 ans et de 43,8 pour 100 000 chez les femmes âgées entre 65 et 69 ans. L'incidence diminue ensuite avec l'âge (Figure 2).

La répartition des cas incidents varie également selon le type histologique. Les cancers papillaires constituent le groupe majoritaire et représentaient, pour la période 2010-2015, 70,6 % des cancers de la thyroïde chez l'homme et 89,3 % chez la femme. Les cancers vésiculaires (dont les cancers à cellules de Hürthle) constituaient le deuxième groupe et représentaient 17,5 % des cancers de la thyroïde chez l'homme et 6,5 % chez la femme (9).

Figure 2 : Taux d'incidence du cancer de la thyroïde en France estimés pour 2018 selon la classe d'âge et le sexe.



Source : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 : tumeurs solides. Réseau Francim, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Santé publique France.

4.2.3 Facteurs de risque

Une recherche bibliographique a été entreprise afin d'identifier les facteurs de risque avérés et suspectés des nodules et des cancers de la thyroïde. Cette recherche s'est basée sur l'expertise collective de l'Inserm « Cancer et environnement » publiée en 2013 (10) et sur l'identification de données publiées plus récemment par recherche des revues de la littérature, méta-analyses ou articles originaux publiés depuis 2007 (fin de l'inclusion des études dans l'expertise collective Inserm).

Comme tous les cancers, le cancer de la thyroïde est une pathologie multifactorielle. Il n'est donc pas possible de déterminer sa cause exacte chez un individu donné. Certains facteurs de risque environnementaux sont cependant avérés ou suspectés.

4.2.3.1 Facteurs de risque reconnus

Il existe deux facteurs de risque avérés du cancer de la thyroïde : l'exposition (interne ou externe) aux rayonnements ionisants à forte dose durant l'enfance et la carence en iode.

4.2.3.2 Les rayonnements ionisants

Il existe trois modes d'exposition aux rayonnements ionisants. D'une part l'exposition externe à distance (irradiation), la source étant éloignée de l'organisme. D'autre part l'exposition externe au contact (contamination externe), la source étant au contact de la peau du sujet. Et enfin, l'exposition interne par incorporation (inhalation, ingestion ou plaie cutanée) de radioéléments. Deux types d'effets sont susceptibles d'apparaître à la suite d'une exposition à des rayonnements ionisants : les effets déterministes (ou obligatoires) et les effets stochastiques (ou aléatoires). Les effets déterministes englobent les syndromes d'irradiation aiguë et les brûlures radiologiques. Les cancers et les effets sur le génome relèvent des effets stochastiques (11).

L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants est aujourd'hui largement documentée. Les données sur les cancers dits « radio-induits » sont relatives aux cancers de type papillaire, mais ces derniers sont les plus fréquents et un biais de documentation reste possible.

> Irradiations lors de bombardements

Dans la cohorte *Life Span Study* (LSS) constituée en 1950 et incluant 97 000 survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki, 371 cas de cancers primaires de la thyroïde survenus pendant la période de suivi de 1958 à 2005 ont été identifiés (12). Les taux d'incidence bruts augmentaient de façon notable avec la dose d'exposition parmi les participants exposés durant l'enfance ou l'adolescence et étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Les modèles ajustés estimaient qu'environ 36 % (IC 95 % [22-46]) des 191 cas de cancers exposés pendant l'enfance ou l'adolescence étaient attribuables aux rayonnements dus à la bombe. Ce pourcentage est considérablement plus élevé que celui de 4 % (IC 95 %; [1-17]) estimé parmi les cas de cancers exposés à l'âge adulte.

Par ailleurs, un travail très rigoureux réalisé sur une cohorte de 4 091 participants à la LSS volontaires pour réaliser un bilan thyroïdien plus poussé entre 2000 et 2003 a rapporté, 55 à 58 ans après les explosions, une relation linéaire significative entre la dose reçue et la prévalence des cancers thyroïdiens et des nodules thyroïdiens bénins. Cette étude a montré que les cancers observés étaient presque exclusivement papillaires et que l'excès de risque diminuait avec l'augmentation de l'âge à l'exposition (13).

Après l'accident de Tchernobyl, les études épidémiologiques menées ont retrouvé des excès de risque de cancer de la thyroïde significatifs dans les populations exposées durant l'enfance et l'adolescence. Les enfants présentent un risque d'autant plus élevé qu'ils étaient jeunes au moment de l'accident (10, 14).

> Expositions médicales

Le risque de cancer de la thyroïde après irradiation par des rayons X (fortes doses) dans le cadre d'une radiothérapie pour cancer ou pour traitement d'une pathologie bénigne a été mis en évidence par plusieurs études publiées entre 1991 et 2006 (10). En 2013, une revue de la littérature de 28 études épidémiologiques portant sur la survenue de deuxièmes cancers secondaires à une radiothérapie avec des doses d'exposition supérieures à 5 gray (Gy) et qui a réalisé des courbes dose-réponse en utilisant les doses absorbées a été publiée. Les auteurs faisaient état de trois études portant spécifiquement sur le cancer secondaire de la thyroïde et ont mis en évidence un effet dose-réponse linéaire-exponentiel avec une augmentation du risque jusqu'à 20 Gy et une décroissance pour les doses supérieures (15).

Plus récemment, en 2016, une analyse des données agrégées de 12 études incluant des personnes diversement exposées (radiations médicales pour traitement du cancer ou de maladies bénignes mais également expositions environnementales aux explosions nucléaires) a rapporté une relation dose-réponse pour des expositions jusqu'à environ 2-4 Gy et le risque de cancer de la thyroïde (papillaire et non papillaire). Le risque de cancer de la thyroïde augmentait significativement avec la diminution de l'âge au moment de l'exposition et restait élevé plus de vingt-cinq ans après l'exposition (16).

En 2017, une analyse des données agrégées de 9 cohortes d'enfants exposés à la suite de traitements de cancers (2 cohortes) ou de pathologies bénignes (6 cohortes) ou après les bombardements nucléaires au Japon (1 cohorte) a évalué les tendances des risques relatifs pour des doses d'irradiation de la thyroïde inférieures à 0,2 Gy (17). Les résultats ont réaffirmé la linéarité de la relation dose-réponse, tant pour les gammes d'expositions (médicales ou liées aux bombardements) inférieures à 0,2 Gy que pour les gammes d'exposition inférieures à 0,1 Gy. Cette relation dose-réponse qui persistait au-delà de quarante-cinq ans après l'exposition, était plus élevée lorsque l'exposition survenait à des âges jeunes et était similaire pour les deux sexes et pour le nombre de traitements lorsque l'exposition était médicale.

> Expositions des salariés

Des populations de salariés de l'industrie du nucléaire ont été étudiées pour évaluer leur risque de mortalité par cancer lié à une irradiation externe reçue dans le cadre de leur travail. En 2007, une analyse réalisée dans une population issue de 15 cohortes de salariés du nucléaire sur le risque de survenue de cancer de la thyroïde retrouvait l'absence d'excès de risque de cancer de la thyroïde pour une exposition de 100 mSv (1 gray [Gy] = 1000 millisievert [mSv]). L'étude de mortalité portant sur la population de ces 15 cohortes ne retrouvait pas d'excès de décès par cancer de la thyroïde (18). Une étude australienne sur des salariés du nucléaire ne retrouvait pas non plus d'excès de cancers de la thyroïde (19).

Plusieurs études ont également été conduites parmi des populations exposées à des rayonnements dans le milieu médical. Pour le cancer de la thyroïde, les études rapportent soit une augmentation non significative du risque (20-24) soit une diminution du risque chez les professionnels exposés en comparaison aux non exposés (25). Une étude menée dans une cohorte de manipulateurs en radiologie aux États-Unis a rapporté une augmentation de risque significative uniquement chez les professionnels exposés aux radiations ionisantes plus de cinq ans et avant les années 1950, en comparaison aux professionnels n'ayant jamais été exposés avant ces années-là (26).

Le risque de cancer de la thyroïde lié à l'exposition aux radiations cosmiques pour le personnel navigant de compagnies aériennes a également donné lieu à plusieurs études. Une méta-analyse publiée en 2018 et incluant 8 études pour un total de 243 088 professionnels navigants n'a pas rapporté de risque significativement augmenté de cancer de la thyroïde en comparaison à la population générale (27). Une autre étude publiée en 2018 n'a pas non plus retrouvé d'association entre le risque de cancer de la thyroïde et l'exposition aux radiations cosmiques chez les hôtesses de l'air par rapport à la population générale américaine (28).

> Exposition au radon

Le radon (Rn) est un gaz naturel incolore, inodore et insipide produit par la désintégration radioactive de l'uranium, qui se trouve à l'état naturel dans les roches et le sol. Dans le cadre de la désintégration radioactive normale, le radon produit des radio-isotopes à courte durée de vie qui peuvent être inhalés et ingérés par l'homme. **Les études conduites en population n'ont pas retrouvé de lien entre exposition environnementale au radon et cancers de la thyroïde (29).**

La carence en iode

Le rôle de la thyroïde est de synthétiser les hormones thyroïdiennes, indispensables à la vie. Pour cela, elle a besoin d'un apport en iode adéquat qui doit être puisé dans l'environnement. Dans les pays industrialisés, le lait, les œufs et les produits laitiers constituent la première source d'apport en iode, notamment chez les enfants, de même que le sel enrichi en iode. La carence en iode a pour conséquence une diminution de la synthèse hormonale de la glande thyroïde. Il en découle une stimulation de cette synthèse qui se traduit par une prolifération de la thyroïde. La carence en iode est un facteur de risque avéré de goitre (augmentation de volume de la thyroïde) et peut conduire, lorsqu'elle est sévère, à une hypothyroïdie (10). **Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté que la présence d'un goitre ou de nodules était associée à une augmentation du risque de développer un cancer (30, 31).** Au cours d'un processus de carcinogénèse thyroïdienne, la carence iodée favorise le type histologique folliculaire. Un statut riche en iode ou la correction d'une carence iodée diminue la proportion de cancers folliculaires au profit du type histologique papillaire. Plusieurs études cas-témoins montrent que l'iodurie est augmentée chez les patients porteurs de cancer thyroïdien papillaire. Cette iodurie élevée n'est pas considérée comme un facteur de risque de malignité mais plutôt comme une caractéristique spécifique des carcinomes papillaires. En effet, l'apport iodé important favoriserait l'accroissement de mutations du gène codant pour la B-type Raf kinase (BRAF), principal oncogène spécifique des cancers papillaires (32).

Par ailleurs, la thyroïde lorsqu'elle est carencée présente une forte avidité pour l'iode, ce qui majore la dose absorbée et le risque de cancer induit par une exposition à l'iode radioactif (33).

Facteur intrinsèque : le surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque pour lesquels les niveaux de preuve chez l'humain ont été jugés suffisants par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) pour un certain nombre de cancers, y compris le cancer de la thyroïde (34).

4.2.3.3 Facteurs de risque débattus

Résidence dans une zone endémique goitreuse

Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté que le fait d'habiter dans une zone d'endémie goitreuse dans des pays comme la Suisse, le Nord de l'Italie ou encore la Suède augmente le risque d'avoir un cancer de la thyroïde (10). Le type histologique de cancer de la thyroïde dépend, comme expliqué ci-dessus, du niveau d'exposition à l'iode : l'incidence des cancers folliculaires serait plus importante dans les zones déficitaires en iode (35) et celle des cancers papillaires serait plus importante dans des zones où l'alimentation est riche en iode (10).

Les pesticides

Les pesticides font partie des facteurs de risque suspectés pour la survenue de pathologies thyroïdiennes. Lors de l'expertise collective de l'Inserm publiée en 2013 (10), les quelques données épidémiologiques disponibles avaient été examinées et n'avaient pas permis de se prononcer sur l'existence d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue de pathologies thyroïdiennes. Depuis, plusieurs études ont rapporté une augmentation de risque d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie chez des salariés exposés à certains types de pesticides et ont été analysées dans la mise à jour 2021 de l'expertise collective Inserm (36). Une étude portant sur les conjoints des applicateurs de pesticides de la cohorte américaine *Agricultural Health Study* (AHS) a mis en évidence une augmentation de risque de cancer de la thyroïde en lien avec l'exposition au malathion (37). Une autre étude récente de l'AHS portant sur les hommes applicateurs de pesticides a rapporté une augmentation de risque de cancer de la thyroïde avec l'utilisation de matalaxyl et de lindane mais une diminution de risque avec l'utilisation de carbaryl (38). En revanche, aucune augmentation de risque n'a été observée dans d'autres populations d'effectifs importants (familles d'agriculteurs, résidents de fermes, salariés en usine de production de pesticides). **Pris dans leur ensemble, les résultats de ces études ne sont pas en faveur d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'un cancer de la thyroïde** (36).

Autres produits chimiques

Au-delà des pesticides, d'autres polluants chimiques environnementaux sont suspectés de jouer un rôle dans la survenue de tumeurs de la thyroïde. En effet, des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont démontré la capacité de nombreux composés chimiques à interférer avec la fonction thyroïdienne et/ou d'induire des tumeurs bénignes ou malignes (hydrocarbures aromatiques polyhalogénés, bisphénol A, phtalates, ou encore les métaux lourds par exemple) (39). Toutefois, leurs effets chez l'humain à des doses présentes dans l'environnement restent à ce jour mal connus. **Les résultats des études épidémiologiques sont actuellement insuffisants pour établir un lien de causalité entre l'exposition à un polluant chimique et la tumorigenèse thyroïdienne.**

Les premières études ayant évoqué cette hypothèse étaient des études en santé travail qui rapportaient que des professions pouvant être exposées à des produits chimiques semblaient être plus sujettes au développement du cancer de la thyroïde. Il s'agissait notamment des professions de la fabrication de chaussures, du cuir, du bois et du papier et, plus généralement, des salariés ayant un contact continu avec des produits chimiques, tels que les chimistes et les pharmaciens (39-41).

Les résultats de ces études restent cependant non concordants et ne fournissent pas de preuves concluantes.

Plus récemment, dans les années 2010, plusieurs études se sont intéressées au lien entre la concentration de substances chimiques dans les liquides biologiques (sérum ou urines) et le cancer de la thyroïde. Ainsi une ou plusieurs études montrent une relation positive avec le risque de cancer de la thyroïde pour les concentrations dans le sang ou les urines de phtalates (en particulier le phtalate de diéthylhexyle (DEHP) et ses métabolites) (42-44), des bisphénols (43, 45), et de certains métaux (cadmium, cuivre, fer, plomb) (46). En revanche, aucune relation n'a été observée pour les diphenyl éthers polybromés (PBDE) (47-49). Bien qu'évocateurs, les résultats de ces études étaient méthodologiquement limités, car basés sur une comparaison ponctuelle du degré de biocontamination, et ne permettaient donc pas d'établir une quelconque relation de cause à effet (41).

Formes familiales et prédispositions génétiques

Les facteurs de vulnérabilité génétiques sont surtout connus pour les cancers médullaires de la thyroïde (qui ne sont jamais radioinduits). La plupart sont des affections héréditaires particulièrement rares liées à des mutations germinales du proto-oncogène RET (50). **La composante génétique dans les cancers non médullaires est encore peu connue.**

Autres facteurs de risques intrinsèques et liés aux habitudes de vie

D'autres facteurs de risque éventuels ont été évoqués dans des études épidémiologiques. Parmi eux sont retrouvés des facteurs menstruels et liés à la reproduction (51), des facteurs anthropométriques (52) ou encore diététiques (53, 54). **Les résultats de ces études restent, à ce jour, insuffisants pour que des conclusions sur leur lien avec le risque de cancer de la thyroïde puissent être établies.**

4.2.3.4 Consultation des données du Rnv3P

Dans le cadre de la documentation des expositions professionnelles à risque pour les cancers de la thyroïde, une demande d'extraction de données de la base du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) auprès de l'Anses a été effectuée. La base du RNV3P enregistre les données des consultations réalisées au sein des 28 centres de consultations de pathologies professionnelles et environnementales (CCPPE) de France. Cette base comprend ainsi les informations sur les données démographiques des patients (âge et sexe), leur pathologie, le poste de travail et le secteur d'activité où des expositions possiblement en lien avec la pathologie ont été subies. La force du lien éventuel entre la ou les expositions professionnelle(s) et la pathologie ayant motivé la consultation, estimée par les médecins experts des CCPPE est également enregistrée dans la base.

L'extraction de la base n'a rapporté que 20 cas de cancers de la thyroïde pour lesquels le médecin expert du CCPPE a considéré que l'imputabilité était au moins faible pour au moins une exposition, entre 2002 et 2020. Il est à noter que la base enregistre les cancers de personnes orientées spécifiquement en consultation de pathologies professionnelles en raison de suspicion – par un médecin ou par elles-mêmes – d'un lien possible avec leurs expositions professionnelles ; le nombre de cas enregistrés dans la base est donc très largement inférieur au nombre de cancers de la thyroïde diagnostiqués en France sur cette période et potentiellement liés à des expositions professionnelles. De ce fait, les caractéristiques des cas décrites ci-dessous ne sont pas représentatives des caractéristiques des cas de cancers de la thyroïde de façon générale et ne doivent pas être interprétées ainsi.

Parmi les 20 cas recensés, 5 étaient des femmes et 15 des hommes. L'âge des cas au moment de la consultation était compris entre 32 et 75 ans avec une médiane à 54 ans. Les professions exercées par les cas étaient issues de secteurs d'activités variés et étaient les suivantes (code CITP 2008) :

- 2212 - Médecins spécialistes (Chirurgien)
- 2250 - Vétérinaire
- 2310 - Professeur d'université
- 31 - Technicien de laboratoire en chimie et/ou en physique (3 cas)
- 3115 - Technicien en construction mécanique
- 3139 - Techniciens, contrôle de processus industriels non classés ailleurs (agent logistique nucléaire)
- 3153 - Pilote d'avion
- 3221- Infirmier
- 5321 - Aide-soignant en institution (2 cas)
- 7126 - Plombier tuyauteur
- 7131 - Peintre en bâtiment
- 7212 - Soudeur en centrale nucléaire
- 7231 - Mécanicien réparateur de véhicules
- 7232 - Mécanicien réparateur de moteurs d'avions
- 7412 - Mécanicien et ajusteur d'appareils électriques
- 7413 - Monteur et réparateur de lignes électriques
- 9111 - Aides de ménage à domicile (agent d'entretien)

Les expositions professionnelles jugées par les médecins experts des CCPPE comme ayant un lien d'imputabilité faible, moyen ou fort avec le cancer de la thyroïde sont codées d'après le thesaurus des expositions professionnelles¹. Les personnes peuvent avoir eu plusieurs expositions professionnelles. Le total des expositions est donc supérieur au nombre de cas, soit 20 cas. Il s'agissait de :

- très majoritairement l'exposition aux rayonnements ionisants : lien d'imputabilité faible rapporté pour 14 cas, moyen pour 2 cas et fort pour 1 cas ;
- l'exposition aux solvants : lien d'imputabilité faible rapporté pour 5 cas ;
- enfin, d'autres expositions ont été rapportées avec un lien d'imputabilité faible telle que l'exposition au chrome et au nickel (1 cas), aux dithiocarbamates associées à la céramique (1 cas).

Pour quatre des 20 cas, la déclaration de maladie professionnelle a été conseillée par le médecin du CCPPE au titre de l'alinéa 7 (ex alinéa 4) de l'article L461 – 1 (système complémentaire, Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles – CRRMP). Les liens d'imputabilité établis pour chacun de ces quatre cas étaient les suivants :

- lien d'imputabilité fort avec l'exposition à des rayonnements ionisants ;
- lien d'imputabilité moyen avec l'exposition à des rayonnements ionisants ;
- lien d'imputabilité faible avec l'exposition à des rayonnements ionisants et à des solvants (2 cas).

Il est à souligner que pour un cas, un lien d'imputabilité (moyen) avec l'exposition aux rayonnements ionisants a été retenu par le médecin du CCPPE mais la déclaration n'a pas été proposée car le taux d'incapacité partielle permanente (IPP) estimé à 10 % ne permet pas d'envisager un passage au CRRMP « hors tableau » (alinéa 7, ex alinéa 4 qui nécessite un taux d'IPP > 25 %).

Pour les autres cas, les médecins experts indiquaient que les données scientifiques étaient insuffisantes pour recommander une démarche de déclaration de maladie professionnelle.

¹ <https://www.presanse.fr/ressources-sant%C3%A9-travail/thesaurus-des-expositions-professionnelles/>

4.3 Analyse des données sanitaires

4.3.1 Validation des cas

4.3.1.1 Définition de cas

Afin de valider médicalement les cas signalés, un comité technique pluridisciplinaire a été réuni le 27 novembre 2019 au CHU de la Pitié Salpêtrière. Le rôle de ce comité était d'établir les définitions de cas et d'étudier les dossiers médicaux des salariés du laboratoire - dans le respect du secret médical et professionnel - et de statuer sur le classement des cas selon les définitions préalablement établies. Les informations cliniques étudiées par ce comité provenaient de différentes sources :

- des consultations menées par le médecin du travail du laboratoire ;
- des résultats des investigations radiologiques prescrites par le médecin du travail et réalisées par un médecin radiologue d'un centre d'imagerie médicale parisien ;
- des consultations des cas au centre de consultation des pathologies professionnelles et environnementales de Créteil.

À la suite de l'analyse des dossiers médicaux et des résultats du dépistage par le comité thématique pluridisciplinaire, les définitions des cas ont été établies sur la base de critères définis selon la classification européenne EU-TIRADS² (*European Thyroid Imaging-Reporting and Data System*) (55) :

- **Cas d'anomalie thyroïdienne nodulaire nécessitant une exploration** : toute personne ayant travaillé dans le laboratoire entre le 01/01/2009 et le 31/12/2019 et présentant, à l'issue du dépistage réalisé en 2019, un nodule thyroïdien nécessitant une exploration, à savoir EU-TIRADS 5 supérieur au centimètre, ou EU-TIRADS 4 supérieur à 1,5 cm ou EU-TIRADS 3 supérieur à 2 cm.
- **Cas d'anomalie thyroïdienne nodulaire nécessitant un suivi** : toute personne ayant travaillé dans le laboratoire entre le 01/01/2009 et le 31/12/2019 et présentant, à l'issue du dépistage réalisé en 2019, un nodule thyroïdien millimétrique nécessitant un suivi, à savoir EU-TIRADS 4, ou EU-TIRADS 5 s'il est inférieur au centimètre, ou EU-TIRADS 3 s'il est de taille supérieure au centimètre mais inférieure à 2 cm.
- **Cas confirmé de cancer thyroïdien** : toute personne ayant travaillé dans le laboratoire entre le 01/01/2009 et le 31/12/2019 et présentant pendant sa période de présence dans l'entreprise un diagnostic de cancer confirmé par histologie, qui seule permet la certitude diagnostique. Néanmoins, le diagnostic de cancer thyroïdien pourra être fortement évoqué en cas de résultat de ponction cytologique de classe VI (en faveur d'un carcinome papillaire) selon la classification de Bethesda (56).

4.2.1.2 Confirmation diagnostique des cas

Les diagnostics des cas signalés dans l'entreprise concernée ont tous été confirmés histologiquement.

Les deux cas de cancers thyroïdiens signalés correspondaient à deux types de cancers différents : un carcinome papillaire de la thyroïde - c'est à dire, le type le plus fréquent - et à un carcinome à cellules de Hürthle – qui correspond à une variante rare de carcinome de type folliculaire.

² EU-TIRADS est une méthode de classification des nodules thyroïdiens en échographie, mise en place par l'Association européenne de la thyroïde en 2017. Elle permet de guider une définition et une prise en charge reproductibles de ces derniers.

Les 12 autres cas d'anomalies thyroïdiennes identifiés par le dépistage (cf. Figure 1 page 12) ont été classés comme suit selon les définitions de cas :

- 11 cas d'anomalies thyroïdiennes nécessitant un suivi : 5 femmes et 6 hommes dont l'âge au moment de la réalisation des échographies était compris entre 40 ans et 65 ans avec une médiane à 53 ans ;
- 1 cas d'anomalie thyroïdienne nécessitant une exploration : une femme dont la tranche d'âge au moment de l'échographie était celle des 35-39 ans.

Au sein de l'entreprise, aucun autre cas de cancer de la thyroïde qui serait survenu dans une autre entité de l'entreprise n'a été signalé à la médecine du travail. La recherche de cas concerne la période de présence dans le laboratoire, pour laquelle, si un diagnostic de cancer était posé, il aurait été porté à la connaissance de la médecine du travail et signalé. Il n'y a pas eu de recherche des personnes qui auraient été éventuellement diagnostiquées après la période où elles auraient été en poste dans le laboratoire.

4.3.2 Objectivation d'un excès de cas

4.3.2.1 Évaluation de la réalité d'un excès de cas de cancer de la thyroïde

Reconstitution de la cohorte de salariés du laboratoire

Afin de reconstituer la cohorte des salariés du laboratoire pour évaluer la réalité ou non d'un excès de cas, les travaux d'investigation ont consisté à :

- Définir la période de temps sur laquelle serait reconstituée cette cohorte : la population d'étude qui a ainsi été définie correspondait à l'ensemble des salariés ayant travaillé dans le laboratoire concerné entre le 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2019. Cela inclut donc des personnes qui ont quitté le laboratoire au cours de cette période et qui sont considérées dans la population d'étude jusqu'à la date où elles ont quitté le laboratoire.
- Recueillir les informations sur les salariés constituant cette population en termes : de sexe, d'âge, de statut et de période de présence dans le laboratoire (date d'entrée et date de sortie le cas échéant).

La population des salariés, quel que soit leur statut (CDD, CDI, stagiaires, intérimaires) qui ont été présents dans le laboratoire entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2019 a pu être reconstituée grâce aux données transmises par le service des ressources humaines de l'entreprise. À noter que les informations relatives aux dates d'entrée et de sortie du laboratoire n'ont pu être recueillies que partiellement ; en effet seules les années ont pu être recueillies, sans précision de la date exacte (mois et jour dans le mois).

Les informations fournies indiquent qu'il y a eu 289 personnes qui ont travaillé dans le laboratoire entre 2009 et 2019 avec une moyenne de 26 personnes par année (min : 16 personnes en 2009 ; max : 34 personnes en 2016). L'effectif comptait deux tiers d'hommes et un tiers de femmes.

Calcul des personnes-années

L'analyse épidémiologique d'évaluation de la réalité d'un excès de cas de cancers de la thyroïde repose sur une méthode qui consiste à comparer :

- **le nombre de cas attendus** dans la cohorte de salariés si l'incidence des cancers de la thyroïde y était identique à celle d'une population de référence choisie de façon adéquate ;
- **au nombre de cas de cancers de la thyroïde qui ont été réellement observés** dans l'entreprise.

Le nombre de cas attendus est calculé en appliquant les taux d'incidence (TI) de la population de référence à la taille de la population d'étude (cas attendus = TI référence*Taille de la population). L'incidence des cancers de la thyroïde dans une population donnée étant essentiellement déterminée par sa structure démographique en termes d'âges et de sexe, le nombre de cas attendus est calculé pour chaque sexe et chaque classe d'âge (ex : cas attendus_{femmes[25-29ans]}=TI référence_{femmes[25-29ans]}* Taille population_{femmes[25-29ans]}).

Il est important de noter que pour chacun des calculs, la taille de la population ne correspond pas à l'effectif brut des salariés puisque des personnes entrent et sortent de cette population au cours du suivi. La taille de la population est donc calculée de façon dynamique. Ainsi, elle correspond à la somme des suivis individuels de chaque personne sur sa période de présence dans le laboratoire (pour chaque sexe et tranche d'âge) et s'exprime en personne-années. Un même salarié sera réparti dans différentes classes d'âge au cours du suivi en fonction de son évolution en âge entre 2009 et 2019.

De façon générale, les salariés entrent dans le compte des personnes-années :

- À partir du 1^{er} janvier 2009 si présents dans le laboratoire avant cette date et à partir de leur date d'entrée s'ils ont été embauchés après le 1^{er} janvier 2009 ;
- Jusqu'à leur départ de l'entreprise si celui-ci a eu lieu avant le 31 décembre 2019 (les salariés ne sont plus comptés dans les personnes-années à partir de leur date de sortie du laboratoire) ;
- Ou jusqu'à leur entrée dans la maladie (date de diagnostic du cancer) si celle-ci est survenue pendant leur période de présence dans le laboratoire, le cas échéant ;
- Ou jusqu'au 31 décembre 2019, si encore dans l'entreprise à cette date et si on sait qu'ils ne sont pas tombés malades.

Le calcul du nombre de personnes-années a été établi pour les salariés en tenant compte des données transmises par le service des ressources humaines. Ces calculs ont été réalisés sur la population des personnes en CDD et CDI uniquement. Les stagiaires et intérimaires ont été exclus de l'analyse principale, compte tenu du fait qu'ils i) restent peu de temps dans le laboratoire (quelques mois), ii) ne sont pas suivis comme les salariés en CDD et CDI par la médecine du travail et que iii) leur pathologie, le cas échéant, aurait pu ne pas être portée à la connaissance de cette dernière. Par ailleurs, les données transmises concernant les dates d'entrée et de sortie du laboratoire n'étaient disponibles que par année. Les périodes d'exposition en personnes-années ont donc été calculées en considérant par convention une date d'entrée au 1^{er} janvier de l'année et une date sortie au 31 décembre de l'année. Les cumuls de personnes-années calculées pour chaque classe d'âge et sexe pour la période 2009-2019 sont présentés dans le [Tableau 2](#). Le cumul de personnes-années est faible, reflétant la petite taille de la population suivie et la durée relativement courte de la période de suivi. Par ailleurs, la population suivie est relativement jeune : les trois-quarts des personnes-années concernent les classes d'âge comprises entre 15 et 44 ans. Cela est plus marqué encore chez les femmes pour qui la quasi-totalité des personnes-années se rapporte aux femmes âgées de 20 à 34 ans. Chez les hommes, ce sont les 20-49 ans qui contribuent à la majorité des personnes-années.

Tableau 2: Nombre de personnes-années salariées (CDD et CDI) dans le laboratoire selon le sexe et l'âge pour la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2019.

Classe d'âges	Personnes-années*		Ensemble
	Femmes	Hommes	
15-19 ans	0,8	1,6	2,4
20-24 ans	42,0	23,2	65,2
25-29 ans	10,5	20,6	31,1
30-34 ans	16,7	11,4	28,1
35-39 ans	0,0	29,8	29,8
40-44 ans	3,9	32,2	36,1
45-49 ans	5,0	37,2	42,2
50-54 ans	2,3	17,3	19,6
55-59 ans	0,7	0,7	1,4
Total	81,9	174	255,9

* déterminées selon des dates d'entrées au 1^{er} janvier de chaque année et dates de sorties au 31 décembre de chaque année

Calcul du nombre de cas attendus

Les taux d'incidence de référence utilisés pour calculer le nombre de cas attendus les plus adaptés à la population et à la période d'étude sont ceux qui sont issus des estimations d'incidence et de mortalité par cancers en France pour 2018 produites par Santé publique France, le réseau Francim, les hospices civils de Lyon et l'Institut national du cancer (9). Ces taux de cancers sont fournis par sexe et par classe d'âge de 5 ans. Ces taux ainsi que le détail du calcul du nombre de cas attendus pour chaque sexe et classe d'âge sont présentés en Annexe 2.

Après application des taux de référence aux cumuls de personnes-années de la population suivie, le nombre total de cas attendus de cancers de la thyroïde sur la période 2009-2019 (somme des cas attendus calculés année après année par classe d'âge et sexe) est de 0,03 pour l'ensemble du groupe de salariés, de 0,01 pour les hommes et de 0,02 pour les femmes. Il est à noter que l'on obtient ici des nombres de cas attendus qui ne peuvent pas être observés en réalité (inférieurs à l'unité). Cette situation était prévue, compte tenu de la très petite population dans laquelle les calculs étaient réalisés. Si l'on prend le nombre de 0,01 cas attendu chez les hommes, il peut s'interpréter de façon concrète comme reflétant que la population des salariés est 100 fois trop petite – ou qu'il faut suivre 100 laboratoires comparables (mêmes effectifs et même structure démographique) – pour que l'on puisse obtenir un nombre attendu de 1 cas (qui est observable dans la réalité). Si l'on prend l'exemple du 0,02 attendu chez les femmes, il peut s'interpréter de même en indiquant qu'il faudrait suivre sur la même durée 50 laboratoires de cette taille pour que l'on puisse avoir un cas attendu.

Calcul du ratio standardisé d'incidence

Le rapport du nombre des cas de cancers observés sur le nombre de cas de cancers attendus est appelé ratio standardisé d'incidence (ou SIR pour *Standardized Incidence Ratio*). L'interprétation de la valeur du SIR est détaillée en Annexe 3. Les résultats du SIR pour l'ensemble de la population d'étude et pour les hommes et les femmes séparément, sont présentés dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3 : Ratio standardisé d'incidence pour les salariés (CDD et CDI) du laboratoire sur la période 2009-2019. Personnes-années=256.

Population	Cas observés	Cas attendus	Ratio d'incidence standardisé	Intervalle de confiance à 95%
Tous salariés	2	0,03	68	8-247
Hommes	2	0,013	150	18-543
Femmes	0	0,016	0	0-188

Sur la période 2009-2019, deux cas de cancers de la thyroïde ont été rapportés chez les salariés du laboratoire. Sur cette période, largement moins de 1 cas de cancer de la thyroïde était attendu (0,03 cas) compte tenu de l'effectif recensé. Le ratio standardisé d'incidence est donc très élevé. En effet, on observe 2 cas pour 0,03 attendus dans l'ensemble du groupe des travailleurs ce qui donne un ratio de 68, qui est par ailleurs statistiquement significatif. Cela signifie que 68 fois plus de cancers de la thyroïde ont été observés par rapport à ce qui est attendu sur cette population et sur cette période, et qu'il est possible mais statistiquement très improbable qu'un tel excès de cas soit dû au hasard.

Pour la sous-population des hommes, le ratio est de 150 et statistiquement significatif. Chez les femmes, il n'y a aucun cas observé. Le ratio d'incidence est donc de 0, non-significatif et donc compatible avec le nombre de cas attendu.

Ces résultats confirment que ce qui est observé est très éloigné de l'attendu.

En complément, **différentes analyses de sensibilité ont été réalisées** :

- En considérant - pour le calcul des personnes-années - des dates d'entrée et de sortie au 30 juin de l'année concernée (soit au milieu de l'année) pour tous les salariés qui n'étaient pas déjà en poste au 1^{er} janvier 2009. Cette hypothèse - contrairement à celle choisie pour l'analyse principale - ne maximise pas le temps de présence dans le laboratoire et le nombre de cas attendus. Par conséquent les SIR sont (légèrement) plus élevés ;
- En ajoutant les stagiaires et les intérimaires dans la population d'étude ;
- En ne considérant que les salariés (CDI et CDD) présents dans le laboratoire au moins 1 an afin de tenir compte d'un temps de latence d'au moins un an entre une éventuelle exposition à risque et le diagnostic du cancer.

Les résultats des analyses de sensibilité sont présentés en Annexe 4. Dans toutes ces analyses, moins de 1 cas de cancer de la thyroïde était attendu et les ratios standardisés d'incidence restaient statistiquement significatifs pour l'ensemble du groupe des salariés du laboratoire ainsi que pour le sous-groupe des hommes.

4.3.2.2 Évaluations de la vraisemblance d'un excès de cas d'anomalies thyroïdiennes

Calcul des prévalences observées

Mis à part les deux cas de cancers de la thyroïde, des anomalies thyroïdiennes nodulaires ont été identifiées chez 12 salariés lors d'un dépistage systématique. Il n'est pas possible de dater le début de ces anomalies qui peuvent être présentes depuis plusieurs années chez ces salariés. En l'absence d'information sur leur date de survenue, il n'est pas possible de déterminer si leur présence est antérieure ou postérieure à l'arrivée du salarié dans le laboratoire. Il n'est donc pas possible de calculer leur incidence (nouveaux cas) mais seulement leur prévalence (cas dénombrés par le dépistage).

Les anomalies signalées ayant été détectées uniquement suite au dépistage, la prévalence observée est calculée dans la population qui a eu recours au dépistage systématique, soit les personnes chez qui une échographie a été réalisée. Cette population concerne 31 personnes qui ont été dépistées en 2019-2020 alors qu'elles étaient en poste dans le laboratoire et 12 personnes qui ont été dépistées sur cette même période alors qu'elles n'étaient plus en poste dans le laboratoire concerné mais dans un autre laboratoire de l'entreprise. Cette population de 43 personnes n'inclut pas les 2 personnes qui ont été diagnostiquées d'un cancer de la thyroïde. Il est donc à noter qu'ici, la population considérée pour ces calculs n'est pas la même que celle considérée pour les calculs de SIR pour les cancers de la thyroïde.

Les prévalences par type de diagnostic et par sexe sont présentées dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4 : Prévalence des anomalies nodulaires dans la population des salariés dans laquelle le dépistage systématique a été réalisé

	Tous salariés N=43		Femmes N=22		Hommes N=21	
	n(cas)	Prévalence (%)	n(cas)	Prévalence (%)	n(cas)	Prévalence (%)
Toutes anomalies nodulaires	12	28,0	6	27,3	6	28,6
Anomalies nodulaires nécessitant un suivi	11	25,6	5	22,7	6	28,6
Anomalies nodulaires nécessitant une exploration	1	2,3	1	4,5	0	0,0

Calcul d'un ratio de prévalence

Le principe du calcul d'un ratio standardisé de prévalence est similaire à celui du SIR mais est réalisé sur une population dont l'effectif est mesuré à un moment « t » (et pas au cours du temps) par le nombre total de personnes présentes au moment où le dépistage a été réalisé (et non le nombre total de personnes-années de présence dans l'entreprise, que les salariés soient encore présents ou non). Il consiste à comparer :

- le nombre de cas prévalents attendus dans la population des salariés qui ont eu recours au dépistage si la prévalence était égale à celle d'une population de référence choisie de façon adéquate ;
- au nombre de cas observés suite au dépistage.

Les données de référence les plus adaptées sont celles d'une population dans laquelle un dépistage systématique d'anomalies thyroïdiennes a été réalisé. Les données de l'étude SU.VI.MAX ont donc été choisies comme données de référence (cf. paragraphe 4.2.1.2 page 13).

Les données de SU.VI.MAX ne fournissent pas de valeurs de prévalence spécifiques des deux sous-types d'anomalies thyroïdiennes telles que celles établies dans le cadre de l'investigation. Le calcul du ratio standardisé de prévalence a donc été effectué pour l'ensemble des anomalies thyroïdiennes sans distinction de sous-types. Par ailleurs, les données étaient disponibles pour chacun des deux sexes mais pas par classe d'âge. Aussi, les calculs ont été réalisés pour les femmes d'une part et les hommes d'autre part mais pour toutes les classes d'âge confondues. Les résultats du ratio de prévalence pour l'ensemble de la population d'étude et pour les hommes et les femmes séparément, sont présentés dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Ratio de prévalence pour les salariés du laboratoire ayant eu recours au dépistage entre juin 2019 et janvier 2020. N=43.

Population	Cas observés	Cas attendus	Ratio de prévalence	Intervalle de confiance à 95%
Tous salariés	12	6,0	2,0	1,0-3,5
Hommes	6	2,3	2,6	0,9-5,7
Femmes	6	3,7	1,6	0,6-3,5

Compte tenu des données de référence, 6 cas étaient attendus dans la population des salariés ayant eu recours au dépistage. Le ratio de prévalence (2,0 ; IC95% [1,0-3,5]) est à la limite de la significativité statistique pour l'ensemble du groupe des salariés du laboratoire. Pour le sous-groupe des hommes ou le sous-groupe des femmes, les résultats ne rapportent pas d'excès significatif de cas. Ces résultats témoignent d'une prévalence des anomalies thyroïdiennes élevée mais qui *a priori* n'est pas anormalement supérieure à ce qui serait attendu pour chacun des deux sexes, en tenant compte de la taille limitée de la population de salariés dans le laboratoire.

4.4 Investigation dans l'environnement des expositions suspectées

4.4.1 Description du site de l'établissement où se situe le laboratoire

L'établissement fait partie actuellement d'un groupe international employant environ 30 000 salariés dont le siège est à l'étranger et comprenant 10 sites industriels en France. Le site sur lequel se situe le laboratoire a été créé en 1953. Il est spécialisé dans le domaine de la chimie en recherche et développement et a appartenu, depuis sa création à différentes sociétés internationales. L'effectif sur le site est actuellement d'environ 520 collaborateurs dont 200 sont affectés dans des laboratoires pour la recherche et l'innovation.

Plus spécifiquement, ces salariés travaillent sur la conception, la formulation et la caractérisation de composés inorganiques, polymères de spécialités, fluides complexes et matériaux. L'unité dans laquelle travaillent les 2 cas signalés accueille environ 25-30 personnes (effectif variable selon les périodes) et elle est spécialisée dans l'élaboration de polymères.

4.4.2 Identification des éventuelles sources antérieures de pollution sur le site de l'établissement

La consultation des bases de données Basias (57) et Basol (58) qui recensent, respectivement, les sites industriels et les activités occasionnant une pollution des sols et les sites et sols pollués ou potentiellement pollués, avait pour objectif d'identifier d'éventuelles sources de pollution sur le site de l'entreprise sur la période antérieure à 1953, date d'implantation de l'établissement, et sur la période 1953-2019. La base de données Basol ne mentionne pas de site pollué ou potentiellement pollué sur la zone de l'entreprise. Elle recense un site situé à 500 mètres souillé par une pollution des sols par des acides et solvants chlorés où une activité de stockage de produits chimiques a été exploitée jusqu'en 1994 et sur lesquels des travaux de dépollution ont été réalisés à partir de 1996. Cette pollution n'apparaît pas susceptible d'avoir favorisé la survenue des cancers de la thyroïde parmi les salariés du laboratoire étudié. La base Basias mentionne la fabrication de produits azotés et d'engrais sur le site de l'entreprise du laboratoire étudié, mais bien avant l'implantation de l'usine (dans les années 1850-1900).

4.4.3 Exposition aux rayonnements ionisants

L'utilisation de rayonnements ionisants sur le site de l'entreprise est historiquement liée à la réalisation d'analyses de radiochimie pour la connaissance de la composition de terres rares. Cette activité historique n'est plus exercée depuis le milieu des années 90 mais a conduit à conserver des sources scellées et non scellées sur le site. Contrairement aux sources scellées, une source radioactive non scellée se définit comme une source conditionnée dans des récipients appropriés mais non fermés de façon à ce que le corps radioactif soit facilement accessible (52). D'après les informations fournies par le médecin du travail et l'ingénieur hygiène sécurité environnement, les sources présentes sur le site se trouvent dans un autre bâtiment que celui abritant le laboratoire étudié, dans une salle dédiée à ce stockage, sous contrôle dosimétrique, avec accès limité (aucun des agents du laboratoire ne peut y entrer, seul l'ingénieur hygiène sécurité environnement (HSE) peut y accéder).

Les informations fournies par le médecin du travail et l'ingénieur hygiène sécurité environnement ont été complétées par une visite du site par la Direccte le 25 novembre 2019. Des prélèvements de surface ont été effectués dans le local de stockage, retrouvant des rayonnements ionisants à très faible dose. Par ailleurs, les informations sur les conditions de stockage et le suivi des radionucléides dans le local où ils sont stockés sont peu précises et ne permettent pas d'exclure avec certitude les possibilités de contamination pour les salariés qui s'y rendraient éventuellement. Toutefois, les salariés autres que l'ingénieur HSE ne sont pas autorisés à s'y rendre. Bien qu'il ne soit pas possible d'exclure que des salariés en poste durant la période d'utilisation de ces sources aient été exposés à des rayonnements ionisants, ces utilisations sont très antérieures aux dates d'arrivée sur le site

des cas signalés de cancers. Il est donc improbable que cette exposition aux rayonnements ionisants puisse apporter une explication aux cas de cancers identifiés dans le laboratoire concerné du site.

Par ailleurs, des granulomètres et des analyseurs émettant des rayons X sont utilisés sur le site pour l'analyse de réactifs et de produits de chimie minérale. D'après l'ingénieur hygiène et sécurité du site, le personnel du laboratoire concerné n'utilise pas directement les appareils émettant des rayons X. L'ensemble des générateurs sont localisés à un autre étage.

L'inspection par la Direccte a exclu une potentielle exposition des salariés du laboratoire aux rayonnements des générateurs de rayons X (analyseurs et granulomètres) (compte-rendu de la visite disponible en Annexe 5). En effet, le rayonnement des cinq générateurs est limité à un volume restreint autour des têtes radiogènes et atténué par le blindage des appareils. La dosimétrie d'ambiance est *a priori* nulle. En conséquence, seuls les utilisateurs directs de ces équipements pourraient avoir été exposés par le rayonnement de ces appareils, ce qui exclut le personnel de l'unité étudiée dans le cadre de cette enquête.

Les deux cas confirmés de cancers de la thyroïde ont également été vus en consultation de pathologies professionnelles et environnementales qui a effectué une reconstruction de carrière afin d'identifier les éventuelles expositions professionnelles à risque. Aucune exposition aux rayonnements ionisants dans les postes antérieurement occupés par les deux cas de cancer n'a été mise en évidence à la suite de ces consultations.

4.4.4 Exposition aux produits chimiques

Afin d'identifier les agents potentiellement toxiques pour la thyroïde utilisés par le personnel du laboratoire, le service HSE de l'entreprise a fourni au groupe de travail la liste des agents effectivement utilisés dans le laboratoire entre 2009 et 2018.

Les agents chimiques utilisés dans le laboratoire sont recensés par le service HSE dans une base de données qui documente, pour chaque salarié, la période d'utilisation, la fréquence des manipulations et les quantités employées. Entre 2009 et 2018, un total de 593 produits (substances ou mélanges commerciaux) ont été manipulés au moins une fois par au moins un salarié dans le laboratoire. Ce fichier recensait 36 de ces produits étiquetés comme agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) 1A (effets avérés), 1B (effets présumés) ou 2 (effets suspectés) d'après la classification réglementaire des agents chimiques dangereux (règlement (CE) 1272/2008 modifié) dite « règlement CLP ». Sur les 36, certains sont étiquetés seulement mutagènes (n=3) et d'autres seulement toxiques pour la reproduction (n=12).

L'analyse toxicologique du fichier de données réalisée par le centre antipoison de Paris avait pour objectif de classer les agents chimiques recensés dans le fichier selon 3 catégories :

- Les agents cancérigènes définis par leur appartenance aux catégories 1A (certainement cancérigène), 1B (probablement cancérigène) ou 2 (possiblement cancérigène) de l'*European Chemicals Agency* (ECHA) et/ou aux groupes 1 (certainement cancérigène), 2A (probablement cancérigène) ou 2B (possiblement cancérigène) du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ;
- Les agents toxiques pour la thyroïde ;
- Les agents ni cancérigènes, ni toxiques pour la thyroïde (listés en Annexe 6).

Les bases de données de l'ECHA et du CIRC ont été utilisées pour identifier les agents cancérigènes. Pour identifier les agents toxiques pour la thyroïde, les données disponibles ont été analysées en utilisant la base de données de l'ECHA et par la réalisation d'une recherche bibliographique simple sur PubMed (algorithme : « nom de l'agent » AND « Thyroid »). Il est à noter que l'analyse toxicologique se base sur les données du CIRC et de l'ECHA et qu'il existe des différences entre ces classifications et l'étiquetage CLP ; certaines substances classées

cancérogènes par le CIRC et/ou l'ECHA peuvent ne pas être étiquetées selon la réglementation CLP.

Sur la période d'étude, 593 produits (substances ou mélanges commerciaux) ont été utilisés dans le laboratoire. Une proportion d'environ 20 % des produits listés dans les documents transmis correspond à des mélanges commerciaux dont la composition n'est pas communiquée. L'analyse qui a été réalisée ne concerne donc que les substances qui ont pu être précisément identifiées.

4.4.4.1 Agents analysés pour leur cancérogénicité

Au total, d'après les classifications du CIRC et de l'ECHA, parmi les substances utilisées dans le laboratoire, 31 substances ont été identifiées comme des agents cancérogènes certains, probables ou possibles pour l'espèce humaine (tous ne sont pas étiquetés « cancérogènes » selon le règlement CLP). Parmi elles :

- 23 sont classées comme telles par l'ECHA (2 en catégorie 1A, 6 en catégorie 1B et 15 en catégorie 2) (Tableau 6) ;
- 24 sont classées comme telles par le CIRC (2 dans le groupe 1, 7 dans le groupe 2A et 15 dans le groupe 2B) (Tableau 6).

Il n'existe aucune étude épidémiologique chez l'humain indiquant un excès de risque de tumeurs thyroïdiennes associé à l'exposition professionnelle ou environnementale à ces 31 agents cancérogènes identifiés.

Pour 6 de ces 31 agents (acrylamide, acrylate d'éthyle, 3-chloropropène, iodométhane, méthacrylate de glycidyle et thiaclopride), des études toxicologiques conduites chez des petits rongeurs indiquent un excès de risque de tumeurs thyroïdiennes associé à l'exposition. Les tumeurs induites chez le rat par toutes les substances et chez la souris par l'acrylate d'éthyle et l'iodométhane sont des adénomes folliculaires associés, lorsque le 3-chloropropène et l'iodométhane sont concernés, à des adénocarcinomes. Ces observations faites chez les petits rongeurs sont à interpréter avec précaution. En effet, chez le rat et la souris, les adénomes et les adénocarcinomes thyroïdiens peuvent résulter d'effets génotoxiques mais aussi – et plus fréquemment – d'une hyperstimulation de la glande thyroïde provoquée par une diminution des concentrations circulantes d'hormones thyroïdiennes. Dans ces espèces, toutes les causes de diminution de la biodisponibilité des hormones thyroïdiennes produisent une libération de TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) induisant une multiplication des cellules folliculaires (hyperplasie folliculaire), puis des tumeurs bénignes (adénomes) et des cancers (adénocarcinomes) thyroïdiens. Les humains sont beaucoup moins sensibles que les rongeurs au risque de tumeur thyroïdienne induite par ce mécanisme. Il n'y a pas de preuve que les agents chimiques induisant des tumeurs thyroïdiennes chez les rongeurs, par interférence avec l'homéostasie des hormones thyroïdiennes, soient des cancérogènes potentiels pour la thyroïde chez l'humain (35). Les preuves de l'existence d'une interférence avec l'homéostasie des hormones thyroïdiennes chez les rongeurs sont disponibles pour trois des 6 agents cités ci-dessus : le thiaclopride (59), l'iodométhane (60) et l'acrylamide (61). Pour les trois autres substances ce point n'est pas documenté.

Au total, il n'y a pas d'indication d'une augmentation de risque de développement de tumeurs thyroïdiennes chez l'humain en lien avec une exposition professionnelle ou environnementale à ces 31 agents cancérogènes identifiés. Il faut toutefois noter que cette liste des 31 agents classés cancérogènes par le CIRC et/ou l'ECHA sous-estime probablement le nombre réel de substances cancérogènes qui ont été utilisées dans le laboratoire entre 2009 et 2018. En effet, tous les agents utilisés n'ont pu être identifiés à partir de la liste fournie qui comprenait un assez grand nombre d'intitulés de mélanges commerciaux, sans information sur leurs compositions ou avec l'identification d'un seul des composants. En outre, seuls les agents identifiés comme des cancérogènes par l'ECHA ou le CIRC ont été retenus pour cette analyse ; ceci exclut toutes les substances qui n'ont pas été évaluées par ces institutions ou pour lesquelles les données disponibles ne permettent pas d'évaluer leur cancérogénicité.

Tableau 6 : Agents classés cancérigènes par le CIRC et/ou ECHA utilisés dans le laboratoire sur la période 2009-2018 et données disponibles.

Substance	Classement		Indication d'une augmentation du risque de tumeurs thyroïdiennes		Références
	CIRC*	ECHA*	Données épidémiologiques	Données toxicologiques	
Acétate de vinyle	2B	2	Non	Non	(62, 63)
Acrylamide	2A	1B	Non	Adénomes folliculaires thyroïdiens chez le rat	(64, 65)
Acrylate d'éthyle	2B	--	Non	Adénomes folliculaires thyroïdiens chez le rat et la souris	(66)
Acrylate d'éthylhexyle	2B	--	Absence d'étude	Non	(66)
Acrylate de méthyle	2B	--	Absence d'étude	Non	(66)
Aniline	2A	2	Absence d'étude	Non	(67, 68)
Benzène	1	1A	Non	Non	(69, 70)
1,3-Butadiène	1	1A	Non	Adénomes folliculaires thyroïdiens chez le rat	(69, 71, 72)
Chloroforme	2B	2	Non	Non	(73, 74)
3-Chloropropène	2B	2	Non	Adénomes et carcinomes folliculaires thyroïdiens chez le rat	(75, 76)
Chlorure de benzyle	2A	1B	Non	Non	(76, 77)
Chlorure de (3-chloro-2-hydroxypropyl)triméthylammonium	--	2	Absence d'étude	Non	(78)
Dichlorométhane	2A	2	Non	Non	(79, 80)
Diisocyanate de diphenylméthane	3	2	Non	Non	(76, 81)
1,4-Dioxane	2B	2	Non	Non	(76, 82)
Epichlorhydrine	2A	1B	Non	Non	(76, 83)
1,2-Epoxybutane	2B	2	Absence d'étude	Non	(76, 84)
Hydroquinone	3	2	Absence d'étude	Non	(76, 85)
Iodométhane	--	2	Absence d'étude	Adénomes et adénocarcinomes folliculaires thyroïdiens chez le rat et chez la souris	(86)
Méthacrylate de glycidyle	2A	1B	Absence d'étude	Adénomes folliculaires thyroïdiens chez le rat femelle	(87, 88)
α-Méthylstyrène	2B	--	Absence d'étude	Non	(89)
Naphtalène	2B	2	Absence d'étude	Non	(90, 91)
Phénothaléine	2B	1B	Absence d'étude	Non	(92, 93)
Pyridine	2B	--	Non	Non	(94)
Quinoléine	2B	1B	Absence d'étude	Non	(95, 96)
Styrène	2A	--	Non	Non	(96)
Sulfate de diméthyle	2A	1B	Absence d'étude	Non	(76, 97, 98)
Tétrahydrofurane	2B	2	Absence d'étude	Non	(94, 99)
Thiaclopride	--	2	Absence d'étude	Adénomes folliculaires thyroïdiens chez le rat	(59)
Triacrylate de triméthylolpropane	2B	--	Absence d'étude	Non	(66)
N-Vinyl-2-pyrrolidone	3	2	Absence d'étude	Non	(76, 100)

* 1-certainement cancérigène, 2A-probablement cancérigène ou 2B-possiblement cancérigène, 3-cancérigénicité non évaluable

* 1A-certainement cancérigène, 1B-probablement cancérigène ou 2-possiblement cancérigène

4.4.4.2 Agents analysés pour leur toxicité vis-à-vis de la thyroïde

Au total, parmi les substances utilisées dans le laboratoire qui ont pu être identifiées à partir des documents fournis, 11 ont été déterminées comme ayant produit des effets thyroïdiens autres que l'induction de tumeurs chez l'animal et/ou chez l'humain (Tableau 7).

Chez l'humain, ces effets sont documentés pour quatre de ces 11 substances :

- La surexposition aux iodures est un facteur de risque de dysfonctionnement thyroïdien (hypothyroïdie chez les individus avec une fonction thyroïdienne antérieurement normale ; hyperthyroïdie chez les personnes hypothyroïdiennes du fait d'une carence en iode ; thyroïdite auto-immune) ;
- La surexposition aux ions perchlorate produit une hypothyroïdie en inhibant le transport de l'iode dans les cellules folliculaires thyroïdiennes et en conséquence la synthèse des hormones thyroïdiennes ;

- L'exposition à l'acrylamide était associée à une diminution des concentrations circulantes d'hormones thyroïdiennes dans plusieurs études chez le rat et dans une étude transversale chez l'humain. Le mécanisme de cet effet n'est pas connu ;
- Pour le métalaxyl, les données sur sa toxicité thyroïdienne doivent être interprétées avec prudence. Deux études cas-témoins conduites au sein de la même cohorte d'agriculteurs nord-américains ont indiqué, respectivement, un excès de risque de cancer thyroïdien associé à l'exposition au métalaxyl chez les agriculteurs de sexe masculin utilisateurs de ce pesticide (38) et des risques élevés d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie chez les épouses de ces agriculteurs exposées au même fongicide (101). Toutefois, ces observations ne sont en cohérence ni avec les données expérimentales qui ne montrent pas d'excès de risque de pathologie thyroïdienne associé à l'exposition au métalaxyl (102), ni avec les résultats d'autres études épidémiologiques conduites au sein de la même cohorte. Ces dernières ne montrent, en effet, pas d'excès de risque de dysfonctionnement thyroïdien (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) chez les agriculteurs eux-mêmes pourtant plus exposés que leurs épouses au métalaxyl (101, 103-106).

Pour les sept autres substances, les effets thyroïdiens ne sont rapportés que chez des petits rongeurs :

- Pour l'acétonitrile et l'iodométhane, l'extrapolation à l'humain des mécanismes par lesquels ces substances entraînent une hypothyroïdie chez l'animal (respectivement, inhibition du captage de l'iode par la thyroïde et libération d'iodures) est pertinente. La raison de l'absence de preuve d'effets thyroïdiens associés à l'exposition à ces deux substances chez l'humain est probablement liée au fait que les dysfonctionnements chez l'animal n'ont été observés qu'après de très fortes expositions répétées qui ne sont pas rencontrées dans l'environnement ou en milieu professionnel ;
- Pour le thiaclopride, le mécanisme d'action documenté n'est pas extrapolable à l'humain en raison de différences inter-espèces importantes de la pharmacocinétique et du métabolisme des hormones thyroïdiennes ;
- Pour les crésols, l'hydroquinone, la 1-hydroxycyclohexylphénylcétone et la mésotrione, les données disponibles ne permettent pas d'émettre d'hypothèse sur les mécanismes d'action et d'évaluer la plausibilité d'une extrapolation à l'espèce humaine.

Les **principales limites de cette évaluation** des dangers de substances utilisées dans le laboratoire sont :

- L'absence de précision sur certains agents chimiques dans la liste fournie par l'entreprise, car celle-ci comprenait un assez grand nombre d'intitulés de mélanges commerciaux sans information sur leurs compositions ou avec l'identification d'un seul de leurs composants ;
- La recherche d'informations sur d'éventuels effets thyroïdiens (interrogations de bases de données) implique que des études *ad hoc* aient été conduites et qu'elles aient été recensées par Pubmed et/ou l'ECHA.

Tableau 7 : Substances utilisés dans le laboratoire sur la période 2009-2018 et documentées comme ayant produit des effets toxiques pour la thyroïde autres que l'induction de tumeurs.

Substance	Indication d'une augmentation du risque de pathologies thyroïdiennes autres que des tumeurs		Références
	Données épidémiologiques	Données toxicologiques	
Acétonitrile	Non	Diminution de la concentration circulante d'hormone thyroïdienne T3 chez le rat femelle	(107)
Acide perchlorique et perchlorates			(108)
Acrylamide	Hypothyroïdie chez l'humain et chez les rongeurs Diminution de la concentration de T4 associée à l'augmentation de la concentration urinaire d'un métabolite de l'acrylamide, en population générale	Diminution des concentrations circulantes des hormones thyroïdiennes, augmentation de celle de TSH puis hyperplasie des follicules thyroïdiens chez le rat	(61, 109)
Crésols	Absence de donnée	Accumulation de colloïde dans les cellules folliculaires thyroïdiennes chez le rat et dégénérescence des cellules folliculaires thyroïdiennes chez la souris	(110)
Hydroquinone	Absence de donnée	Hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes chez la souris	(111)
1-Hydroxycyclohexylphénylcétone	Absence de donnée	Hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes chez le rat	(112)
Iodure de potassium	Chez l'humain et l'animal	dysthyroïdie par excès d'apport : hyperthyroïdie, hypothyroïdie, thyroïdite auto-immune	(113)
Iodométhane	Absence de donnée	Diminutions des concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes et augmentation de la TSH chez le rat et la souris	(60)
Mésotriane	Absence de donnée	Adénomes thyroïdiens chez le rat	(114)
Métalaxyl	Résultats non homogènes	Non	(101-106)
Thiaclopride	Absence de donnée	Hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes puis adénomes chez le rat	(115)

4.4.4.3 Toxicité du Rhodixan A1

Le Rhodixan A1 est le nom commercial du dithiocarbonate de S-(1-méthoxycarbonyléthyl)-O-éthyle.

Les personnels travaillant dans le laboratoire sont très inquiets des effets sur la santé de cette substance en raison du fait que beaucoup d'entre eux y sont ou y ont été directement ou indirectement exposés. Ces inquiétudes sont probablement également liées au fait que cette substance, même à faible concentration, dégage une forte odeur désagréable (soufrée). Il est également possible que ces inquiétudes viennent du fait qu'une analogie ait été faite entre le Rhodixan A1 - qui est un dithiocarbonate - avec certains dithiocarbamates qui ont, eux, une toxicité thyroïdienne avérée. Toutefois, cette analogie n'est pas appropriée : en effet, les dithiocarbamates qui ont des effets toxiques thyroïdiens sont des éthylène-bis-dithiocarbamates. Ils sont toxiques pour la thyroïde car leur métabolisme produit de l'éthylène thiourée qui est un inhibiteur des thyroïde-peroxydases (116) nécessaires à la production des hormones thyroïdiennes. Le métabolisme du Rhodixan A1 n'est pas connu mais il est exclu qu'il puisse produire de l'éthylène thiourée.

Les seules données toxicologiques disponibles concernant le Rhodixan A1 sont celles publiées sur le site de l'ECHA. Celles-ci ne comprennent que les résultats d'études des effets de toxicité aiguë orale, des effets irritants, sensibilisants cutanés et oculaires et ceux de tests de génotoxicité (dont les résultats sont négatifs). **Il n'y a pas de résultats d'étude de toxicité à dose répétée qui aurait permis de déterminer si l'exposition à cette substance avait un impact thyroïdien.**

4.4.4.4 Équipements de protection individuelle et collective en place

D'après les informations fournies par le médecin du travail, lors des manipulations de produits chimiques par les salariés, le port d'équipements de protection individuelle est respecté par les salariés et il existe de nombreuses procédures de sécurité collective. Les informations fournies par le médecin du travail et l'ingénieur hygiène sécurité environnement ont été complétées par la visite de la Direccte sur le site.

La grande majorité des manipulations se fait sous sorbonne et les rares tâches exécutées sur paillasse se font avec une aspiration locale. Les équipements de ventilation sont contrôlés annuellement par un organisme extérieur et un détecteur portable à photoionisation est disponible à la demande pour effectuer des vérifications comme le niveau de composés organiques volatiles émis par exemple. Par ailleurs, les produits sont stockés dans des armoires ventilées et sécurisées, les règles d'incompatibilité des produits semblent respectées et les produits sont étiquetés selon le règlement CLP. Concernant les équipements de protection individuelle, tous les salariés portent des blouses et des chemises de travail fournies par l'entreprise. Des gants jetables, des lunettes de protection et des notices spécifiques pour chacun des postes sont mis à disposition des salariés.

5. DISCUSSION ET CONCLUSION

Cette investigation a été mise en place à la suite du signalement d'une suspicion d'agrégat de pathologies thyroïdiennes au sein d'un laboratoire d'une entreprise spécialisée dans le domaine de la chimie.

L'enquête a confirmé la présence de deux cas de cancers de la thyroïde de deux types histologiques différents ne présentant pas de facteurs prédisposant personnels ou familiaux connus et de 12 cas d'anomalies nodulaires thyroïdiennes.

L'investigation a permis de réaliser des calculs de ratio standardisé d'incidence pour les cancers thyroïdiens et de ratio de prévalence pour les anomalies thyroïdiennes.

Ces calculs de ratio standardisé d'incidence rapportent que le nombre de deux cas observés est très élevé comparé à l'attendu. Toutefois, le nombre de cas attendus de 0,03 ne peut être réellement observé. En effet, il est possible d'observer « dans la nature » soit un nombre nul de cas soit un nombre entier de cas (1, 2, 3, etc.). Ici, le nombre de 0,03 cas attendus signifie que la population des travailleurs du laboratoire est 33 fois trop petite pour que l'on puisse avoir un cas attendu. Autrement dit, il faudrait avoir suivi 33 laboratoires équivalents (mêmes effectifs et caractéristiques d'âge) sur la même période pour avoir un cas attendu sur la période étudiée et 66 laboratoires pour avoir deux cas attendus. Par conséquent, tout laboratoire de cette taille où survient un cas (*a fortiori* deux) constitue un excès par rapport à l'attendu, tandis qu'il est prévisible sur le terrain d'avoir un cas tous les 33 laboratoires de cette taille (ou deux cas tous les 66 laboratoires de cette taille). Il ne peut en effet être exclu que l'observation de deux cas de cancers de la thyroïde - qui plus est, de deux types histologiques différents - sur une période de dix ans pourrait être liée à la survenue aléatoire de cancers.

Les résultats montrent que l'observation de deux cas est très improbable mais il s'agit d'une situation où la taille de la population fait que tout cas observé est un excès tandis que des cas peuvent apparaître sporadiquement dans certaines populations de cette taille. Par conséquent, devant un laboratoire aux effectifs limités parmi lesquels on décrit un cas ou plus, les résultats des calculs ne permettent pas de trancher s'il s'agit d'un laboratoire où il existe un surrisque (pour une raison ou une autre), ou s'il s'agit du laboratoire parmi 33 ou 66 où est apparu « naturellement » un cas. Il s'agit ici d'une situation où il ne peut pas être affirmé qu'il y a un risque spécifique dans le laboratoire, mais il n'est pas non plus possible de lever entièrement les inquiétudes en disant que le nombre de cas est plus ou moins en phase avec ce qui est statistiquement prévisible pour les cancers thyroïdiens.

Concernant les calculs de prévalence des anomalies thyroïdiennes, ils restent dans ce type d'investigation assez approximatifs puisque l'on n'a pas de notion de date de survenue des pathologies et notamment si elles sont apparues avant ou pendant la période d'étude. Il n'y a pas non plus de notion de prise en compte de l'effet de l'âge sur la présence d'anomalies thyroïdiennes. Par ailleurs, la population de référence (à laquelle est comparée la population du laboratoire) ne correspond pas exactement à la population générale puisque ce sont des volontaires pour une étude, qui sont potentiellement en meilleure santé et pourraient présenter une prévalence plus basse que ce que l'on observerait en population générale si des données étaient disponibles.

En outre, l'investigation a porté sur l'environnement professionnel des salariés du laboratoire et n'a pas mis en évidence d'exposition qui constituerait un facteur de risque avéré ou probable de développement de cancers de la thyroïde ou d'anomalies nodulaires thyroïdiennes (au vu des connaissances disponibles et avec la limite des substances identifiées). Concernant les rayonnements ionisants, des générateurs de rayons X sont utilisés dans d'autres laboratoires et des radionucléides restent stockés à ce jour sur le site. Ils ne constituent toutefois pas des expositions à risque pour le développement de cancers ou d'anomalies thyroïdiennes pour les personnels du laboratoire concernés par l'investigation, qui n'ont pas accès au local de stockage. À noter qu'aucun

autre cas de cancer n'a été rapporté parmi le personnel des autres laboratoires du site. Les deux cas de cancers n'ont pas non plus été exposés à des rayonnements ionisants dans le cadre des postes qu'ils ont occupé antérieurement. Concernant les produits chimiques, une analyse toxicologique individuelle de chacun des produits chimiques manipulés par les agents du laboratoire et recensés a été conduite sur la base des données scientifiques disponibles. Cette analyse n'a pas rapporté de données probantes en faveur d'une augmentation de risque de développement de cancer ou nodule thyroïdien en lien avec l'exposition aux produits chimiques pour lesquels des données scientifiques sont disponibles. Cependant, cette analyse présente des limites liées au fait que certaines substances chimiques n'ont pu être identifiées dans les mélanges manipulés par les salariés et à l'absence de données scientifiques appropriées pour évaluer une éventuelle toxicité pour la thyroïde d'un certain nombre de substances chimiques identifiées. L'analyse toxicologique n'est donc pas exhaustive et ne permet pas de se prononcer sur l'ensemble des produits chimiques manipulés au sein du laboratoire.

À l'issue de l'investigation et malgré le travail rigoureux réalisé, aucune hypothèse étiologique - qu'elle soit en lien avec des facteurs personnels (absence d'antécédents familiaux pour les cas de cancer) ou en lien avec des facteurs professionnels pour expliquer la survenue des cas de cancers ou d'anomalies thyroïdiennes - n'a émergé. Ce rapport fait état des résultats de l'investigation qui a été construite pour répondre à la demande formulée dans la saisine de l'ARS. Toutefois, en raison des limites soulevées plus haut et conformément à la méthodologie par recueil progressif d'informations suivie, il apparaît utile de compléter ces travaux par une analyse de la faisabilité d'élargir le périmètre de l'évaluation de l'excès à une période temporelle plus longue et à d'éventuels cas survenus chez des travailleurs après leur départ du laboratoire. Un tel élargissement augmenterait la taille de la population suivie et permettrait de prendre en compte la question dans sa globalité (compte tenu des temps de latence du cancer de la thyroïde, un éventuel risque spécifique dans un lieu de travail pourrait entraîner des cas chez des travailleurs l'ayant quitté).

La faisabilité de cet élargissement dépendra d'éléments à explorer vis-à-vis de la période supplémentaire sur laquelle il serait possible de reconstituer la population des personnes ayant travaillé dans le laboratoire et sur la possibilité ou non d'identifier la survenue de cancers chez ces personnes sur la période où ils travaillaient dans le laboratoire et après qu'ils y aient travaillé. Par conséquent, l'étude de faisabilité envisagée devra porter sur l'exploration des éléments détaillés ci-dessous.

Concernant le recul possible sur lequel pourrait être élargie la population d'étude, l'exploitation de deux sources de données pouvant être envisagées pour reconstituer la population d'étude sera explorée :

- La première source de données correspond aux fichiers des ressources humaines de l'entreprise. Dans le cadre de l'investigation réalisée cette source de données avait permis de reconstituer la population des salariés du laboratoire sur la période 2009-2019. Il conviendra d'explorer - en lien avec le service des ressources humaines de l'entreprise - la possibilité de mettre à jour ces données pour la période de 2020 à 2022 et la possibilité de recueillir les mêmes données pour des années antérieures à 2009 ;
- La seconde source de données envisageable (si la première ne s'avère pas possible ou incomplète) correspond aux données de la Caisse nationale d'assurance vieillesse (CNAV). Cette source de données pourrait permettre de recueillir la liste des salariés qui ont été en poste sur le site de l'entreprise à partir de la connaissance des numéros Siret associés à l'entreprise sur la période définie pour l'étude (un changement de Siret au cours de la période est possible si la période est longue). Il sera nécessaire d'explorer avec la direction du site de l'entreprise si les numéros Siret permettraient d'identifier spécifiquement les salariés du site concerné puis si parmi eux, il est possible d'identifier ceux ayant travaillé dans le laboratoire.

Concernant l'identification des données de santé relatives à d'éventuels diagnostics de cancers de la thyroïde chez les salariés et anciens salariés du laboratoire, l'analyse de faisabilité devra s'attacher à explorer plusieurs pistes :

- Dans le cadre de l'investigation réalisée jusqu'ici, les données relatives aux cancers et pathologies non malignes de la thyroïde ont été recueillies grâce au concours du médecin du travail qui assurait le suivi des salariés et qui a mis en place des actions spécifiques autour de cette problématique. Si le suivi par la médecine du travail devrait permettre de renseigner le suivi des salariés sur la période 2020-2022, il conviendra d'évaluer : (i) le degré de conservation des dossiers de médecine du travail sur la période antérieure à 2009, (ii) leur suffisance ou non pour l'identification de pathologies de la thyroïde, et (iii) les possibilités et modes d'accès aux données médicales des salariés sur la période antérieure à 2009 dans le cadre d'une investigation. À noter que cette source ne permettra de renseigner que sur la période pendant laquelle les salariés ont été présents dans l'entreprise ;
- Pour la recherche d'éventuels cas supplémentaires qui seraient survenus parmi les salariés après leur période de présence dans l'entreprise, mais aussi durant leur présence si l'on considère que l'information pouvait éventuellement ne pas être connue de la médecine du travail avant 2009, la faisabilité et pertinence de contacter chacun des anciens salariés directement devra être explorée. Ceci dépendant du volume de personnes en question et des liens existant éventuellement encore dans l'entreprise avec les anciens salariés. ;
- Enfin, une troisième source de données dont la pertinence et faisabilité d'utilisation sont à analyser est le Système national des données de santé (SNDS). Cette source de données pourrait permettre d'identifier les salariés qui auraient été traités pour cancer de la thyroïde le cas échéant. La faisabilité de l'exploitation du SNDS nécessite que puisse être défini un algorithme pertinent et de qualité permettant d'identifier les cas de cancer de la thyroïde. À noter qu'une limite déjà connue est que le SNDS ne permettra pas de remonter antérieurement à 2010. Par ailleurs, l'accès aux données du SNDS nécessitera au préalable de suivre une procédure règlementaire pour laquelle des délais conséquents peuvent être attendus.

En conclusion, à l'issue de l'investigation menée en réponse à la saisine de l'ARS - dont les résultats sont présentés dans ce rapport - il a été considéré utile de réaliser une étude pour évaluer la faisabilité d'élargir le périmètre de l'investigation. Cette étude de faisabilité explorera différentes pistes et ses conclusions permettront d'établir s'il y a lieu de lancer l'investigation élargie. Une fois finalisée cette étude de faisabilité fera l'objet d'un complément à ce rapport.

Par ailleurs, compte tenu des éléments sanitaires et environnementaux qui méritent d'être suivis avec attention, plusieurs préconisations peuvent d'ores et déjà être formulées.

6. PRÉCONISATIONS

Compte tenu des observations suivantes :

- Deux cas confirmés de cancers de la thyroïde sans antécédents familiaux et 12 cas confirmés d'anomalies nodulaires thyroïdiennes dans une équipe peu nombreuse;
- Une incidence de cas de cancers thyroïdiens observés significativement plus élevée que ce qui est attendu dans la population d'étude, mais compte tenu de sa taille très réduite (par son effectif et la durée du suivi), toute apparition de cancer quel que soit son type, constitue un excès de cas ;
- D'une prévalence élevée des anomalies thyroïdiennes dans cette cohorte de salariés, mais sans possibilité de préciser si la survenue de ces dernières est antérieure ou contemporaine de la présence dans le laboratoire et sans information sur les antécédents familiaux de pathologie nodulaire thyroïdienne pour ces salariés ;
- D'une investigation qui exclut une exposition des salariés du laboratoire aux rayonnements ionisants, facteur de risque avéré de cancer de la thyroïde mais qui a mis en évidence des conditions de stockage de radionucléides potentiellement en marge de la réglementation ;
- D'une analyse des produits chimiques utilisés dans le laboratoire qui ne relève pas - au regard des données scientifiques disponibles - d'éléments en faveur d'une exposition à risque d'augmenter le développement de pathologies thyroïdiennes chez l'humain mais qui est limitée par les preuves scientifiques publiées, parfois peu nombreuses ou absentes ;
- De l'absence d'hypothèse étiologique pouvant expliquer la survenue des cas de cancers et d'anomalies nodulaires qui pourrait justifier et permettre d'aller plus loin dans les investigations.

Santé publique France et le groupe de travail proposent :

- Dans le contexte de manipulation de produits chimiques, notamment des produits classés cancérogènes ou pour lesquels une toxicité pour la thyroïde est rapportée dans les études toxicologiques :
 - o de s'assurer de la bonne mise à disposition, utilisation et maintenance des moyens de protection collectifs et individuels lors de la manipulation de ces produits si la substitution n'est pas possible ;
 - o de poursuivre la surveillance de ces expositions par le biais d'un suivi individuel des salariés par la médecine du travail en mettant en place la tenue d'un registre exhaustif et précis des personnes travaillant dans le laboratoire et de leurs expositions aux produits chimiques et mélanges de produits chimiques (identité, périodes de travail, postes occupés, produits et appareils manipulés et protocoles), de façon à faciliter une surveillance de la santé de cette population.
- Dans le cadre du stockage sur le site de radionucléides :
 - o la poursuite des démarches de prévention des risques liés aux rayonnements ionisants qui avaient été entamées, afin de mettre en conformité le site vis-à-vis des dispositions réglementaires en vigueur. Le présent rapport sera transmis pour information aux autorités de sûreté nucléaire.
- De manière générale :
 - o de mettre en place une surveillance de tous les cas de cancers incidents par le médecin du travail avec information systématique en cas d'événement nouveau, tout en veillant à conserver les données sur les caractéristiques sociodémographiques, cliniques (dont les antécédents familiaux) et d'exposition des cas recensés. Cette surveillance pourrait confirmer ou non la présence d'un excès de cancers de la

- thyroïde (si des cas continuaient à survenir) et accumuler ainsi des informations complémentaires sur les caractéristiques de ces cas ;
- de mettre en place un enregistrement rigoureux d'un certain nombre de données sur l'ensemble des salariés de l'entreprise (date et lieu de naissance, nom patronymique et prénom(s), date d'embauche (jour/mois/année), date de sortie (jour/mois/année), poste(s) occupé(s), motif de départ et suivi médical, antécédents familiaux thyroïdiens), afin de pouvoir disposer des éléments nécessaires et suffisants pour mettre en place, si besoin à l'avenir, une étude épidémiologique ;
 - d'informer les salariés de la possibilité de consulter le centre de pathologies professionnelles et environnementales pour effectuer une reconstruction de carrière afin d'identifier les éventuelles expositions professionnelles individuelles à risque.

Références bibliographiques

1. Buisson C, Bourgkard E, Goldberg M, Imbernon E. Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Principes généraux et données nécessaires. Guide méthodologique. Institut de Veille Sanitaire; 2004.
2. Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Espirito Santo E, Borraz O, Gourier Frery C, Quenel P. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. Institut de Veille Sanitaire; 2005.
3. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedus L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J*. 2014;3(3):154-63.
4. Santé HAAd. Nodule de la thyroïde - Comment l'explorer ? 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287556/fr/nodule-de-la-thyroide-comment-l-explorer.
5. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553-9.
6. Estaquio C, Castetbon K, Valeix P. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2009.
7. Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E, *et al*. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *La Presse Médicale*. 2011;40(9):793-826.
8. Leenhardt L, Grosclaude P. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers thyroïdiens. *Médecine Nucléaire*. 2012;36(1):3-12.
9. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, *et al*. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides.: Santé publique France; 2019.
10. Inserm. Cancer de la thyroïde. In: Inserm Lé, editor. Expertise collective - Cancer et environnement 2013. p. 888 p.
11. INRS. Dossier Rayonnements ionisants. INRS; 2021.
12. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, *et al*. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1222-6.
13. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, *et al*. Radiation Dose-Response Relationships for Thyroid Nodules and Autoimmune Thyroid Diseases in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors 55-58 Years After Radiation Exposure. *JAMA*. 2006;295:1011-22.
14. Schlumberger M, Le Guen B. [Nuclear-power-plant accidents: thyroid cancer incidence and radiation-related health effects from the Chernobyl accident]. *Med Sci (Paris)*. 2012;28(8-9):746-56.
15. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, *et al*. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):224-33.
16. Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, *et al*. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiat Res*. 2016;185(5):473-84.
17. Lubin JH, Adams MJ, Shore R, Holmberg E, Schneider AB, Hawkins MM, *et al*. Thyroid Cancer Following Childhood Low-Dose Radiation Exposure: A Pooled Analysis of Nine Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2575-83.

18. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, *et al.* The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res.* 2007;167(4):396-416.
19. Habib RR, Abdallah SM, Law M, Kaldor J. Cancer incidence among Australian nuclear industry workers. *J Occup Health.* 2006;48(5):358-65.
20. Ho TL, Shieh SH, Lin CL, Shen WC, Kao CH. Risk of cancer among cardiologists who frequently perform percutaneous coronary interventions: a population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(6):527-34.
21. Kitahara CM, Linet MS, Drozdovitch V, Alexander BH, Preston DL, Simon SL, *et al.* Cancer and circulatory disease risks in US radiologic technologists associated with performing procedures involving radionuclides. *Occup Environ Med.* 2015;72(11):770-6.
22. Kitahara CM, Preston DL, Neta G, Little MP, Doody MM, Simon SL, *et al.* Occupational radiation exposure and thyroid cancer incidence in a cohort of U.S. radiologic technologists, 1983-2013. *Int J Cancer.* 2018;143(9):2145-9.
23. Lee WJ, Preston DL, Cha ES, Ko S, Lim H. Thyroid cancer risks among medical radiation workers in South Korea, 1996-2015. *Environ Health.* 2019;18(1):19.
24. Wang JX, Zhang LA, Li BX, Zhao YC, Wang ZQ, Zhang JY, *et al.* Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950-1995. *Health Phys.* 2002;82(4):455-66.
25. Zielinski JM, Garner MJ, Band PR, Krewski D, Shilnikova NS, Jiang H, *et al.* Health outcomes of low-dose ionizing radiation exposure among medical workers: a cohort study of the Canadian national dose registry of radiation workers. *Int J Occup Med Environ Health.* 2009;22(2):149-56.
26. Zabel EW, Alexander BH, Mongin SJ, Doody MM, Sigurdson AJ, Linet MS, *et al.* Thyroid cancer and employment as a radiologic technologist. *Int J Cancer.* 2006;119(8):1940-5.
27. Liu GS, Cook A, Richardson M, Vail D, Holsinger FC, Oakley-Girvan I. Thyroid cancer risk in airline cockpit and cabin crew: a meta-analysis. *Cancers Head Neck.* 2018;3:7.
28. Pinkerton LE, Hein MJ, Anderson JL, Christianson A, Little MP, Sigurdson AJ, *et al.* Melanoma, thyroid cancer, and gynecologic cancers in a cohort of female flight attendants. *Am J Ind Med.* 2018;61(7):572-81.
29. Fiore M, Oliveri Conti G, Caltabiano R, Buffone A, Zuccarello P, Cormaci L, *et al.* Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7).
30. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, *et al.* A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control.* 1999;10(6):583-95.
31. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015;8:8.
32. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245-62.
33. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, *et al.* Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):724-32.
34. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, *et al.* Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375(8):794-8.
35. Bartsch R, Brinkmann B, Jahnke G, Laube B, Lohmann R, Michaelsen S, *et al.* Human relevance of follicular thyroid tumors in rodents caused by non-genotoxic substances. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;98:199-208.
36. Inserm Ec. Pesticides et effets sur la santé - Nouvelles données - Synthèse. Inserm; 2021.

37. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, *et al.* Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* 2015;72(10):736-44.
38. Lerro CC, Beane Freeman LE, DellaValle CT, Andreotti G, Hofmann JN, Koutros S, *et al.* Pesticide exposure and incident thyroid cancer among male pesticide applicators in agricultural health study. *Environ Int.* 2021;146:106187.
39. Leux C, Guenel P. Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2010;58(5):359-67.
40. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Della Valle CT, Friesen MC. Occupation and thyroid cancer. *Occup Environ Med.* 2014;71(5):366-80.
41. Marotta V, Malandrino P, Russo M, Panariello I, Ionna F, Chiofalo MG, *et al.* Fathoming the link between anthropogenic chemical contamination and thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;150:102950.
42. Liu C, Deng YL, Zheng TZ, Yang P, Jiang XQ, Liu EN, *et al.* Urinary biomarkers of phthalates exposure and risks of thyroid cancer and benign nodule. *J Hazard Mater.* 2020;383:121189.
43. Marotta V, Russo G, Gambardella C, Grasso M, La Sala D, Chiofalo MG, *et al.* Human exposure to bisphenol AF and diethylhexylphthalate increases susceptibility to develop differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules. *Chemosphere.* 2019;218:885-94.
44. Miao H, Liu X, Li J, Zhang L, Zhao Y, Liu S, *et al.* Associations of urinary phthalate metabolites with risk of papillary thyroid cancer. *Chemosphere.* 2020;241:125093.
45. Benjamin S, Masai E, Kamimura N, Takahashi K, Anderson RC, Faisal PA. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater.* 2017;340:360-83.
46. Zhang C, Wu HB, Cheng MX, Wang L, Gao CB, Huang F. Association of exposure to multiple metals with papillary thyroid cancer risk in China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(20):20560-72.
47. Aschebrook-Kilfoy B, DellaValle CT, Purdue M, Kim C, Zhang Y, Sjodin A, *et al.* Polybrominated diphenyl ethers and thyroid cancer risk in the Prostate, Colorectal, Lung, and Ovarian Cancer Screening Trial cohort. *Am J Epidemiol.* 2015;181(11):883-8.
48. Deziel NC, Alfonso-Garrido J, Warren JL, Huang H, Sjodin A, Zhang Y. Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and a Polybrominated Biphenyl and Risk of Thyroid Cancer in Women: Single and Multi-Pollutant Approaches. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2019;28(10):1755-64.
49. Deziel NC, Yi H, Stapleton HM, Huang H, Zhao N, Zhang Y. A case-control study of exposure to organophosphate flame retardants and risk of thyroid cancer in women. *BMC Cancer.* 2018;18(1):637.
50. Weber F, Eng C. Editorial: germline variants within RET: clinical utility or scientific playtoy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6334-6.
51. Cao Y, Wang Z, Gu J, Hu F, Qi Y, Yin Q, *et al.* Reproductive Factors but Not Hormonal Factors Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:103515.
52. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, Rinaldi S, Wolk A, Neta G, *et al.* Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid.* 2016;26(2):306-18.
53. Choi WJ, Kim J. Dietary factors and the risk of thyroid cancer: a review. *Clin Nutr Res.* 2014;3(2):75-88.

54. Sangsefidi ZS, Ghafouri-Taleghani F, Zakavi SR, Norouzy A, Kashanifar R, Pourbaferani R, *et al.* Major dietary patterns and differentiated thyroid cancer. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:195-201.
55. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-37.
56. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
57. Inventaire historique des anciens sites industriels et activités de service (BASIAS) [Internet].
58. Base de données sur les sites et sols pollués (BASOL) [Internet]. <https://www.georisques.gouv.fr/articles-risques/basol>.
59. Assessment E-CfR. Annex 1 - Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Thiocloprid (ISO). ECHA; 2015.
60. Mileson BE, Sweeney LM, Gargas ML, Kinzell J. Iodomethane human health risk characterization. *Inhal Toxicol*. 2009;21(6):583-605.
61. Matoso V, Bargi-Souza P, Ivanski F, Romano MA, Romano RM. Acrylamide: A review about its toxic effects in the light of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) concept. *Food Chem*. 2019;283:422-30.
62. ECHA. Vinyl acetate. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15530/2/1>.
63. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. IARC; 1995.
64. ECHA. Acrylamide. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/15534>.
65. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans - Some industrial chemicals. IARC; 1994.
66. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Isobutyl nitrite, β -Picoline, and some acrylates. IARC; 2019.
67. DeMarini DM, Carreón-Valencia T, Gwinn WM, Hopf NB, Sandy MS, Bahadori T, *et al.* Carcinogenicity of some aromatic amines and related compounds. *The Lancet Oncology*. 2020;21(8):1017-8.
68. ECHA. Aniline. <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.491>.
69. IARC. Chemical agents and related occupations - A review of human carcinogens. IARC; 2012.
70. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Benzene. IARC; 2018.
71. ECHA. Buta-1,3-diene. <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15570/7/11/3/?documentUUID=54d191f8-625d-44d1-b50b-7ed6646cff4d>.
72. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). IARC; 2008.
73. ECHA. Chloroform. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/14963>.

74. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans -Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. 1999.
75. ECHA. 3-Chloropropene. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14318>.
76. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans - Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 1999.
77. ECHA. Benzoyl chloride. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/13134>.
78. ECHA. 3-chloro-2-hydroxypropyl)triméthylammonium chloride. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/14781>.
79. ECHA. Dichloromethane - Methylene chloride. <https://echa.europa.eu/lt/registration-dossier/-/registered-dossier/15182>.
80. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture. IARC; 2017.
81. ECHA. 4,4'-Methylenediphenyl diisocyanate. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15384>.
82. ECHA. 1,4-Dioxane. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/15842>.
83. ECHA. 1-Chlor-2,3-epoxypropane. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/15559>.
84. ECHA. 1,2-Epoxybutane. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/13837/7/8>.
85. ECHA. Hydroquinone. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/14417> Consulté en 12/2020.
86. ECHA. Iodomethane.
87. ECHA. 2,3-Epoxypropyl methacrylate. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/15212>
88. IARC. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans - Some industrial chemical intermediates and solvents. IARC; 2020.
89. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water. 2013;Volume 101.
90. ECHA. Naphtalene. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/15924>.
91. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. 2002;Volume 82.
92. ECHA. Phenolphtalein. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/2203>.
93. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. IARC; 2000.
94. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Some chemicals that cause tumours of the urinary tract in rodents. IARC; 2019.
95. ECHA. Quinoline. <https://echa.europa.eu/lt/registration-dossier/-/registered-dossier/6927/>.
96. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Styrene, styrene-7,8-Oxide, and quinoline. 2019.

97. ECHA. Sulfate de diméthyle. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14273>.
98. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to man - Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents. IARC; 1974.
99. ECHA. Tétrahydrofuranne. <https://echa.europa.eu/lt/registration-dossier/-/registered-dossier/15474/>.
100. ECHA. 1-Vinyl-2-pyrrolidone. <https://echa.europa.eu/mt/registration-dossier/-/registered-dossier/15035>.
101. Shrestha S, Parks CG, Goldner WS, Kamel F, Umbach DM, Ward MH, *et al.* Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators. *Environ Int.* 2018;118:282-92.
102. EPA. Registration Eligibility Decision - Metalaxyl. EPA; 1994.
103. Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Shostrom V, Hoppin JA, Kamel F, *et al.* Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the agricultural health study. *J Occup Environ Med.* 2013;55(10):1171-8.
104. Lerro CC, Beane Freeman LE, DellaValle CT, Kibriya MG, Aschebrook-Kilfoy B, Jasmine F, *et al.* Occupational pesticide exposure and subclinical hypothyroidism among male pesticide applicators. *Occup Environ Med.* 2018;75(2):79-89.
105. Shrestha S, Parks CG, Goldner WS, Kamel F, Umbach DM, Ward MH, *et al.* Pesticide Use and Incident Hypothyroidism in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 2018;126(9):97008.
106. Shrestha S, Parks CG, Goldner WS, Kamel F, Umbach DM, Ward MH, *et al.* Pesticide use and incident hyperthyroidism in farmers in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* 2019;76(5):332-5.
107. Program NT. Toxicology and carcinogenesis studies of acetonitrile (cas n°75-05-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NIH; 1996.
108. Registry AfTsaD. Toxicological profile for perchlorates. 2008.
109. Lin CY, Lin LY, Chen YC, Wen LL, Chien KL, Sung FC, *et al.* Association between measurements of thyroid function and the acrylamide metabolite N-Acetyl-S-(propionamide)-cysteine in adolescents and young adults. *Environ Res.* 2015;136:246-52.
110. Registry AfTsaD. Toxicological profile for cresols. 2008:166 p.
111. Kari FW, Bucher J, Eustis SL, Haseman JK, Huff JE. Toxicity and carcinogenicity of hydroquinone in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Food and Chemical Toxicology.* 1992;30(9):737-47.
112. ECHA. Hydroxy cyclohexyl phenylcetone. <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/1936/7/1>.
113. Chung HR. Iodine and thyroid function. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):8-12.
114. ECHA. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of mesotrione (ISO) 2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexanedione. ECHA; 2018.
115. ECHA. Committee for Risk Assessment (RAC) - Annex 1 - Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Thiachlopid (ISO). ECHA; 2015.
116. Doerge DR, Takazawa RS. Mechanism of thyroid peroxidase inhibition by ethylenethiourea. *Chem Res Toxicol.* 1990;3(2):98-101.

ANNEXES

Annexe 1. Schéma général du protocole d'investigation d'un agrégat spatio-temporel

Annexe 2. Taux d'incidence estimés du cancer de la thyroïde et calcul du taux standardisé d'incidence

Annexe 3. Interprétation de la valeur d'un SIR et de son intervalle de confiance

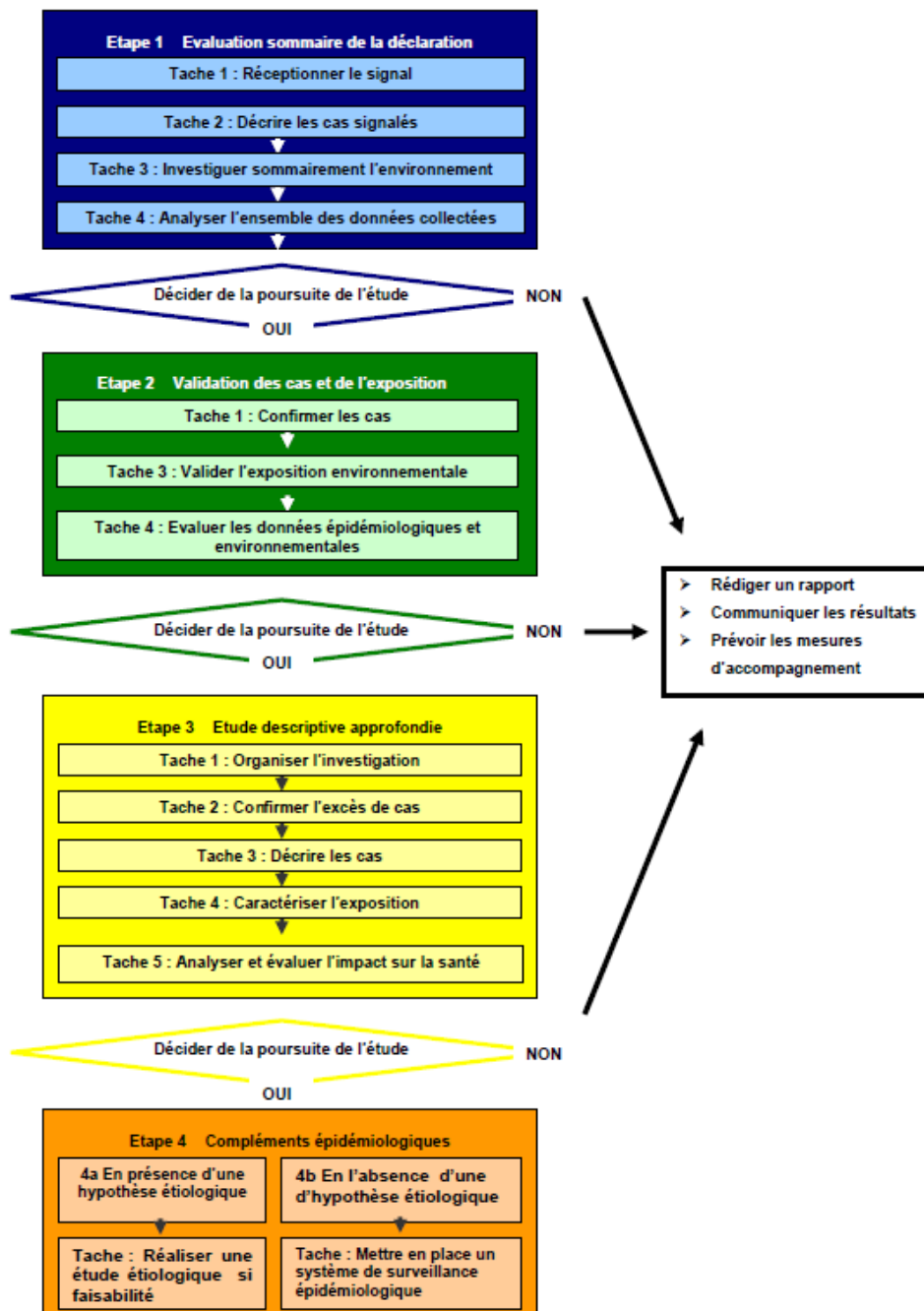
Annexe 4. Résultats des analyses de sensibilité pour le calcul du taux standardisé d'incidence

Annexe 5. Compte-rendu de l'inspection de la Direccte réalisée sur le site de l'entreprise

Annexe 6. Agents utilisés entre 2009 et 2018 dans le laboratoire et pour lesquels ni effets cancérogènes, ni effets toxiques thyroïdiens n'ont été rapportés chez l'homme ou expérimentalement dans d'autres espèces

Annexe 1. Schéma général du protocole d'investigation d'un agrégat spatio-temporel

Figure A1-1 : Schéma général des étapes de la démarche d'investigation d'une suspicion d'agrégat spatio-temporel.



Source : Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Espirito Santo E, Borraz O, Gourier Frery C, Quenel P. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. Institut de Veille Sanitaire; 2005.

Annexe 2. Taux d'incidence estimés du cancer de la thyroïde et calcul du taux standardisé d'incidence

Tableau A2-1 : Taux d'incidence du cancer de la thyroïde pour 100 000 personnes-années par classe d'âge et sexe estimés pour l'année 2018 en France.

	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95+
Hommes	0,2	0,6	1,5	3,4	6	8,1	9,6	10,7	11,5	12,7	16,3	22,4	22,8	15,5	9,2	5,5	2,8	2,6
Femmes	0,4	3,6	10,6	20,3	28,1	33	36,6	39,5	39	36,6	38,5	43,8	39,5	24,7	13,6	8	5,4	4,9

Source : Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides.: Santé publique France; 2019.

Tableau A2-2 : Détails du calcul du taux standardisé d'incidence de cancer de la thyroïde chez les salariés du laboratoire, pour chaque classe d'âge et sexe sur la période 2009-2019.

Classes d'âge	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59
Hommes									
Personnes-années (PA)	1,6	23,2	20,6	11,4	29,9	32,2	37,2	17,2	0,7
TI attendu (pour 100 000 PA)	0,6	1,5	3,4	6	8,1	9,6	10,7	11,5	12,7
Nb de cas attendus	0,000	0,000	0,001	0,001	0,002	0,003	0,004	0,002	0,000
Nb de cas observés	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Femmes									
Personnes-années (PA)	0,8	42,0	10,5	16,7	0,0	3,9	5,0	2,3	0,7
TI attendu (pour 100 000 PA)	3,6	10,6	20,3	28,1	33	36,6	39,5	39	36,6
Nb de cas attendus	0,000	0,004	0,002	0,005	--	0,001	0,002	0,001	0,000
Nb de cas observés	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Annexe 3. Interprétation de la valeur d'un SIR et de son intervalle de confiance

Valeur du SIR

- > Si le SIR vaut 1 : l'incidence des cancers dans la cohorte ne diffère pas de celle de la population de référence (absence de risque) ;
- > Si le SIR est inférieur à 1 : l'incidence des cancers est plus faible dans la cohorte ;
- > Si le SIR est supérieur à 1 : l'incidence des cancers est plus élevée dans la cohorte

Intervalle de confiance du SIR

La valeur 1 signifie qu'il n'existe pas de différence observée entre l'incidence des cancers dans la cohorte et celle de la population de référence. Toutefois, il faut vérifier si le SIR calculé est, sur le plan statistique, « significativement » supérieur ou inférieur à la valeur 1. En effet, le hasard peut faire que la valeur calculée soit plus élevée ou plus basse que 1 sans être significativement différente de 1. Pour juger si l'on peut considérer avec suffisamment de confiance que l'incidence des cancers dans la cohorte est équivalente, plus faible ou plus élevée, on calcule « l'intervalle de confiance » du SIR, qui se présente sous la forme d'une plage de valeurs.

Par exemple : SIR = 1,95, intervalle de confiance : 0,90 – 2,80.

- > Si l'intervalle de confiance du SIR contient la valeur 1 (comme dans l'exemple ci-dessus), on dit que le SIR est statistiquement non significatif, c'est-à-dire que l'incidence des cancers observée dans la cohorte ne peut être considérée comme différente de celle de la population de référence.
- > Si l'intervalle de confiance ne contient pas 1, on dit que le SIR est alors statistiquement significatif et différent de 1 (l'incidence des cancers dans la cohorte est alors plus faible ou plus élevée que dans la population de référence).

Annexe 4. Résultats des analyses de sensibilité pour le calcul du taux standardisé d'incidence

Tableau A4-1 : Ratio standardisé d'incidence pour les salariés du laboratoire sur la période 2009-2019 calculés en considérant, pour la détermination des personnes-années (PA) de chacun des salariés, des dates d'entrée et des dates de sortie au 30 juin de l'année concernée (à l'exception des personnes présentes dans le laboratoire avant le 1^{er} janvier 2009) (PA=203,1).

Population	Cas observés	Cas attendus	Ratio d'incidence standardisé	Intervalle de confiance à 95%
Tous salariés	2	0,02	85,9	10,4-310,5
Hommes	2	0,01	169,0	20,5-610,4
Femmes	0	0,01	0,0	0,0-262,0

Tableau A4-2 : Ratio standardisé d'incidence pour les salariés du laboratoire sur la période 2009-2019 – analyse incluant les stagiaires et intérimaires (PA=284).

Population	Cas observés	Cas attendus	Ratio d'incidence standardisé	Intervalle de confiance à 95%
Tous salariés	2	0,03	63,5	7,7-229,3
Hommes	2	0,01	148,0	17,9-534,7
Femmes	0	0,02	0,0	0,0-166,4

Tableau A4-3 : Ratio standardisé d'incidence pour les salariés du laboratoire sur la période 2009-2019 – analyse n'incluant que les personnes ayant été présentes dans le laboratoire plus de un an (PA=250).

Population	Cas observés	Cas attendus	Ratio d'incidence standardisé	Intervalle de confiance à 95%
Tous salariés	2	0,03	63,5	8,4-252,0
Hommes	2	0,01	151,7	18,4-548,0
Femmes	0	0,02	0,0	0,0-193,4

Annexe 5. Compte-rendu de l'inspection de la Direccte réalisée sur le site de l'entreprise

Objet de la visite : Investigation dans le cadre du Groupe d'alerte en santé travail - Gast (préGast) sur la mise en œuvre des rayonnements ionisants au sein de l'entreprise suite à suspicion d'agrégat de pathologies thyroïdiennes.

Nous avons été reçus le 25 novembre 2019 sur site par le médecin du travail et le responsable sécurité.

Des déclarations de M. H, responsable HSE (Hygiène Sécurité Environnement), il ressort :

- Qu'au sein de l'entreprise l'utilisation des rayonnements ionisants est historiquement liée à des analyses de radiochimie en vue de connaître la composition de terres rares. Cette activité n'est plus exécutée mais a conduit à conserver de nombreuses **sources scellées³ et non scellées⁴** sur le site.
- Que des analyseurs (machines émettant des rayons X pour analyses par fluorescence et diffraction) sont toujours utilisés pour l'analyse de réactifs et de produits de chimie minérale ainsi que 3 autres appareils servant à mesurer la granulométrie qui sont également présents (attestés par le rapport de contrôle externe de radioprotection réalisé par l'Apave le 02/05/2019).

Toujours à la connaissance du responsable sécurité, le personnel de l'entité de travail où ont été décelées les pathologies et les anomalies thyroïdiennes n'utilise pas directement de rayons X. L'ensemble des **générateurs X sont localisés sur un autre étage** et les **sources scellées et non scellées sont stockées dans un autre bâtiment** (B9) fermé à clef et dont lui seul a l'accès.

Au regard de ces éléments seuls les « anciens » salariés du site qui auraient pu à l'occasion de leurs activités professionnelles ou éventuellement de leur déplacement dans l'établissement se trouver à proximité des sources scellées ou non auraient pu être exposés à des rayonnements ionisants.

□ **Concernant les Générateurs X :**

Le rayonnement des 5 générateurs X (analyseurs et granulomètres) est limité à un volume restreint autour des têtes radiogènes et atténué par le blindage des appareils, en conséquence seuls les utilisateurs directs de ces équipements pourraient avoir été exposés par le rayonnement de ces appareils, ce qui exclut le personnel de l'entité étudiée dans le cadre de cette enquête.

□ **Concernant les sources scellées et non scellées :**

L'ensemble des radionucléides du site, qu'ils soient en sources scellées ou non scellées ne sont plus utilisés professionnellement depuis la fin des années 80 ou le milieu des années 90 (selon les dates présentes dans le rapport Apave⁵, on note notamment une source de Nickel 63 dont l'activité au 1^{er} avril 1996 était de 555 MBq) mais demeurent stockés dans le Bâtiment B9.

Le bâtiment B9 comporte un ancien bunker d'irradiation et une étanchéité qui lui permet de prévenir la dissémination des radionucléides et l'exposition aux rayonnements.

Ce bâtiment B9 est fermé à clef et le responsable sécurité serait le seul salarié à y avoir accès.

³ Source radioactive non scellée : source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive.

⁴ Source radioactive non scellée : source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive.

⁵ Le groupe Apave répond aux missions d'accompagnement des entreprises et des collectivités dans les domaines de contrôle, maîtrise des risques techniques, humains et environnementaux à travers des prestations d'inspection, essais et mesures diverses, ainsi que formations et conseil.

- **Concernant les sources scellées**

Le Rapport Apave identifie 19 sources scellées sur le site et relève que l'entreprise est en infraction au code de la santé publique pour le stockage de ces éléments.

- **Concernant les sources non scellées :**

Le Rapport Apave identifie un manque de précisions pour certains de ces éléments mais dénombre une cinquantaine de sources parmi lesquelles 22 dont le radionucléide est connu, 9 qui constituent des mélanges été plus préoccupants et 18 éléments identifiés comme sources mais dont la nature est inconnue.

Le rapport Apave met également en lumière des **contaminations**⁶ dans différents endroit du local. Le responsable sécurité explique ces contaminations (traces de contamination alpha non fixé) par une émission de gaz radon dans le local du fait de sources de radium et dont les descendants (non gazeux) se seraient redéposés ; bien que plausible cette explication interroge sur les conditions de stockage et le suivi des radionucléides dans ce local et sur les possibilités de contamination pour les salariés qui s'y rendraient.

Conclusion :

Antérieurement les radionucléides ont été utilisés et stockés dans différents emplacements du site sans qu'il ait été à ce jour possible de retracer un historique précis à ce sujet.

Le responsable sécurité a évoqué le nettoyage et la vérification de non contamination d'un ancien local de stockage de radionucléides mais les éléments en attestant ne nous pas été transmis.

Durant ces années il n'est pas possible d'exclure que des salariés aient pu être exposés aux rayonnements ou à une contamination

Bien que la nature exacte de tous les radionucléides présents ne soit pas connue avec certitude, aucun élément n'atteste la présence spécifique d'iode radioactif notoirement pour se fixer sur la thyroïde.

Par ailleurs à l'exclusion des irradiations à de fortes doses (effets déterministes), les effets aléatoires des rayonnements ionisants nécessitent un temps assez long, s'étendant jusqu'à plusieurs années, avant d'être perceptibles.

En conséquence, bien que la situation radiologique du site demeure préoccupante, il semble peu probable que l'exposition aux rayonnements ionisants puissent apporter une explication à la suspicion d'agrégat de pathologies thyroïdiennes.

⁶ Contamination : mise en contact du corps avec une source radioactive. Dans le cas du corps humain, la contamination peut être interne (suite à inhalation, ingestion ou par une plaie) ou externe (dépôt sur la peau).

Annexe 6. Agents utilisés entre 2009 et 2018 dans le laboratoire et pour lesquels ni effets cancérogènes, ni effets toxiques thyroïdiens n'ont été rapportés chez l'homme ou expérimentalement dans d'autres espèces

Acétate d'ammonium ; Acétate de n-butyle ; Acétate d'éthyle ; Acétate d'isobutyle ; Acétate de 2-méthoxy-1-méthyléthyle ; Acétate de sodium ; Acétique acide ; Acétique anhydride ; Acétone ; Acétophénone ; Acides gras de coco C8-C18 hydrogénés ; 2-Acrylamido-2-méthylpropanesulfonique acide ; (3-Acrylamidopropyl)triméthylammonium chlorure (APTAC) ; Acryloxyéthyltriméthylammonium chlorure ; Acrylate de béhényle ; Acrylate de n-butyle ; Acrylate de tert-butyle ; Acrylate de 2-carboxyéthyle ; Acrylate de 2-(diméthylamino)éthyle ; Acrylate d'huile de soja époxydée ; Acrylate de 2-hydroxyéthyle ; Acrylates d'hydroxypropyle ; Acrylate d'isobornyle ; Acrylate d'isobutyle ; Acrylate d'isooctyle ; Acrylate de lauryle ; Acrylate d'octadécyle ; Acrylate de sodium ; Acrylique acide ; Acryloyl chlorure ; Adipate de diisobutyle ; Adipate de diméthyle ; Adiponitrile ; Alcools C12-18 éthoxylés-propoxylés ; Alcools C16-18 éthoxylés-propoxylés ; Alcools en C18-C22 ; Allylamine ; 2-Allylphénol ; 2,2-bis(Allyloxyméthyl)butan-1-ol ; Allylsulfonate de sodium ; Aluminate de sodium ; 4-Aminobenzoïque acide ; 3-Amino-7-diméthylaminophénothiazin ; 5-ium chlorure ; Aminoéthyléthanolamine ; 4-Amino-5-hydroxy-2,7-naphthalènedisulfonique acide ; 7-Amino-1,3-naphtalenedisulfonate de potassium ; 6-Amino-4-hydroxy-2-naphthalènesulfonique acide ; 7-Amino-4-hydroxy-2-naphthalènesulfonique acide ; 8-Amino-1,3,6-naphtalènetrisulfonate de disodium ; 4-Aminonaphtalène-1-sulfonique acide ; Ammoniac ; Ammoniaque ; Anhydride trimellitique ; Argent nitrate ; Ascorbique acide ; 4,4'-Azobis[4-cyanovalérique] acide ; 2,2'-Azobis[2-méthylbutyronitrile] ; 2,2'-Azobis[2-méthylpropionamide], dichlorhydrate ; 2,2'-Azobis(2,4-diméthylvaléronitrile) ; Bentonite ; Benzisothiazolinone ; Benzoate de sodium ; Bicarbonate de sodium ; Bismuth oxyde ; Bismuth(III) sulfure ; Bisulfite de sodium ; Bitumes ; Bleu de toluidine ; Borohydrure de sodium ; Borique acide ; Bronopol ; 1,4-Butanediol divinyl ether ; 1-Butanol ; tert-Butanol ; 2-Butanone ; 2-Butoxyéthanol ; Butylamine ; 2-Butyloctanoïque acide ; 4-tert-Butylpyrocatechol ; Tert-Butylstyrène ; N-(n-Butyl)thiophosphorotriamide ; Calcium hydroxyde ; Carbonate de sodium ; Cérium nitrate ; Césium carbonate ; Célylbétaïne ; Chlorhydrique acide ; Chloroacétate de méthyle ; Chloroforme-d1 (deutéié) ; 3-Chloro-2-hydroxypropanesulfonate de sodium ; (3-Chloro-2-hydroxypropyl) triméthylammonium chlorure ; Chlorométhylisothiazolinone ; Chlorure d'ammonium ; Chlorure de calcium ; Chlorure de potassium ; Chlorure de sodium ; Ciment ; Portland ; Citrate de sodium ; Citrique acide ; Cocamidopropylbétaïne ; Cocamidopropylhydroxysulfate ; Cocoamine ; Cocoamphodiacétate de disodium ; Cuivre sulfate ; Cuivre sulfure ; Cyanhydrique acide ; Cyclopentanone ; Décahydronaphtalène ; Décanoïque acide ; 2-Décyltétradécanoïque acide ; Diacétone acrylamide ; Diacrylate de (1-méthyl-1,2-éthanediyl)bis[oxy(méthyl-2,1-éthanediyle)] ; Diacrylate de polyéthylène glycol ; Diacrylate de tétraéthylène glycol ; Diallylamine ; Diallyldiméthylammonium chlorure ; 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène (DBU) ; Di-n-butylamine ; Dibutylnaphtalènesulfonate de sodium ; 1,2-Dichlorobenzène ; Diéthanolamine ; Diéthylène glycol ; Diéthylènetriamine ; Diéthylènetriaminepentaacétique acide (DTPA) ; Diéthylsulfosuccinate de sodium ; Di(hexafluorophosphate) de bis(N,N',N''-triméthyl-1,4,7-triazacyclononane) trioxo-dimanganèse (IV) monohydrate ; Diisobutylène ; Diisocyanate d'isophorone (IPDI) ; Diisopropylnaphtalènesulfonate de sodium ; Diméthacrylate de bisphénol A éthoxylé ; Diméthacrylate d'éthylène glycol ; Diméthacrylate de polyéthylène glycol ; Diméthacrylate de triéthylène glycol ; N,N-Diméthylacrylamide (DMA) ; Diméthylamine ; Diméthylaminopropylamine ; N-[3-(Diméthylamino)propyl]acrylamide (DMAPA) ; 4-(Diméthylamino)pyridine ; 2,2'-Diméthyl-2,2'-azodipropionitrile ; Diméthylidioxolanéylméthanol ; N,N-Diméthylodécaneamine ; Diméthylformamide (DMF) ; Diméthyl(méthacrylamidopropyl)(3-sulfopropyl)ammonium bêtaïne ; Diméthyl [2-[(2-méthyl-1-oxoallyl)oxy]éthyl] (3-sulfopropyl) ammonium, hydroxyde ; Diméthylsulfoxyde (DMSO) ; Diméthylsulfoxyde d6 (DMSO deutéré) ; Dioctylamine ; Dioxyde de carbone ; Distillats légers de pétrole, hydrotraités ; 1,3-Divinylbenzène ; tert-Dodécaneéthiol ;

Dodécylbenzène sulfonate de sodium ; Dodécylbenzènesulfonique acide ;
Dodécylhydroxysulfanopropylidiméthylammonium chlorure ; N-Dodécylméthacrylamide ; EDTA disodique (Acide éthylènediaminetétraacétique sel disodique) ; EDTA tétrasodique ; Ethanethiol ; Ethanol ; Ether diéthylique ; Ethylène bis stéaramide ; Ethylène glycol ; Ethylènediamine ; Ethylènediamine éthoxylée ; 2-Ethyl-1-hexanol ; 2-Ethylhexylamine ; Fer nanoparticulaire ; Fludioxonil ; Fluorhydrique acide ; Formamide ; Formaldéhyde-sulfoxylate de sodium hydraté ; Gadolinium nitrate, hydraté ; Glutaraldéhyde ; Glutarate de diisobutyle ; Glutarate de diméthyle ; Glycérol ; Glyoxal ; Gomme de Guar ; Hémimine ; Hexylène glycol ; Hexadécyltriméthylammonium bromure ; Huile de coco ; Huile de colza ; Huile de ricin ; Huile de ricin éthoxylée ; Huile de soja ; Huile de soja ; Huiles minérales ; Huile paraffinique ; Huile naphénique ; Hydrogénocarbonate d'ammonium ; Hydrogénéphosphate disodique ; Hydroperoxyde de tert-butyle ; Hydroxyde de potassium ; Hydroxyde de sodium ; Hydroxyméthanesulfonate de sodium ; N-(Hydroxyméthyl)acrylamide ; 4-Hydroxy-2,7-naphtalènedisulfonate de sodium ; Hypochlorite de sodium ; Hypophosphite de sodium ; Hypophosphoreux acide ; Indole ; Indophénol ; Isatin-5-sulfonate de sodium ; Isoascorbique acide ; Isopropanol ; N-isopropylacrylamide ; 5-Isoquinoléinesulfonique acide ; Isostéarique acide ; Itaconique acide ; Lanthane chlorure ; Laurique acide ; Laurylamine ; Magnésium sulfate ; Maléique acide ; Maléique anhydride ; Méquinoxal ; Mercapto-2-éthanol ; 3-Mercaptopropionique acide ; Métabisulfite de sodium ; Méthacrylamide ; Méthacrylamide de diméthylaminopropyle ; Méthacrylate d'allyle ; Méthacrylate de benzyle ; Méthacrylate de 2-diméthylaminoéthyle ; Méthacrylate de dodécyle ; Méthacrylate de glycidyle ; Méthacrylate de 2-isocyanatoéthyle ; Méthacrylate de méthyle ; Méthacrylate de polyéthylène glycols ; Méthacrylique acide ; Méthacrylique anhydride ; Méthacryloyl chlorure ; [3-(Méthacryloylamino)propyl]triméthylammonium chlorure (MAPTAC) ; Méthanol ; Méthanesulfonique acide ; Méthanolate de sodium ; Méthiocarbe ; 1-Méthoxy-2-propanol ; N,N'-Méthylènediacrylamide (MBA) ; 2-Méthylglutarimide (MGI) ; Methyl- 2- glutaronitrile (MGN) ; Méthylisothiazolinone ; Méthylpentadiénylphosphinique acide ; 4-Méthylpentane-2-one ; N-Méthylpyrrolidone ; Molybdate d'ammonium ; Monochloroacétique acide ; Monochloroacétate de sodium ; Monoéthanolamine ; Monolaurate de sorbitan éthoxylé ; Monooléate de sorbitan ; Montmorillonite ; Néodécanoate de vinyle ; Nicotinique acide ; Nitrique acide ; 2-Nitroaniline ; 3-Nitrostyrène ; 5-Nitrothiazol-2-ylamine ; Octylphosphonique acide ; Oléoamphopropionique acide ; Oléylamine éthoxylée ; Oléate de méthyle ; Oléylhydroxyéthylimidazoline ; n-Pentane ; Pentasodium 1,1-diphosphono-2-phosphinoéthane ; Peracétique acide ; Peroxybenzoate de tert-butyle ; Peroxyde de dibenzoyl ; Peroxyde de dilauroyl ; Peroxyde d'hydrogène ; Peroxyde d'hydrogène deutéré ; Peroxyde de di tert-butyle ; Peroxyéthylhexanoate de tert butyle ; Peroxynéodécanoate de cumyle ; Persulfate d'ammonium ; Persulfate de potassium ; Persulfate de sodium ; Phosphate de sodium monobasique ; Phosphoreux acide ; Phosphorique acide ; Phtalate de diallyle ; Phtalocyanine de cuivre (C.I. 74160) ; Polyaminoamide d'acides gras de tall oil et d'aminoéthylimidazoline ; Polyéthylène glucols ; Polyoxyéthylène-polyoxypropylène glycols ; Polyoxyéthylène nonylphényl (ramifié) éther-phosphates ; Polyoxyéthylène oléyl éther phosphate ; Polyoxyéthylène tridécyl éther phosphate ; Polyquaternium 7 ; Potassium hydroxyde ; Poudre de pneus ; 1,2-Propanediol (propylène glycol) ; 1-Propanol ; Protoporphyrin IX ; Pyridate ; Résines phénol-formaldéhyde ; Ricinoléate de méthyle ; Silatrizole ; Silicate Silice amorphe ; de sodium ; Silice amorphe nanométrique ; Silice silylée ; Sodium hydroxyde ; Soufre ; Stéarate de méthyle ; Stéarique acide ; 4-Styrènesulfonate de sodium ; Succinate de diisobutyle ; Succinate de diméthyle ; Sulfanilique acide ; Sulfate d'ammonium ; Sulfate de magnésium ; Sulfate de sodium ; Sulfite de sodium ; Sulfurique acide ; Tétraborate de sodium ; Tétrabutylammonium , chlorure ; Tétrakis(hydroxyméthyl)phosphonium sulfate ; N,N,N',N'-Tétraméthyléthylènediamine (TEMED) ; Texanol (monoisobuyrate de triméthylpentanediol) ; Thioglycolique acide ; Thiosulfate de sodium ; Toluène ; Triacrylate de triméthylolpropane éthoxylé ; Triacrylate de pentaérythritol ; Triallylisocyanurate (TAIC) ; Tributylphosphate ; Triéthanolamine ; Triéthylamine ; Triéthylène glycol divinyl éther ; Trifluoroacétique acide ; Trifluorométhanesulfonique acide ; Triméthacrylate de triméthylolpropane ; 1,3,5-Trioxanne ; Tripolyphosphate de sodium ; Tripropylène glycol ; Tristyrylphénol éthoxylé ; Triticonazole ; Urée ; Vinylcaprolactam ; N-Vinylformamide ; 1-Vinylimidazole ; 1,4-bis[(Vinylxy)méthyl]cyclohexane ; Vinylphosphonique acide ; 2-Vinylpyridine ; 4-Vinylpyridine ; Vinylsulfonate de sodium ; Xylènes ; Yttrium nitrate ; Zéolite ; Zinc carbonate ; Zinc stéarate ; Zirconium propoxyde.