

# Investigations épidémiologiques dans une entreprise de production de vitamines de l'Allier

## Synthèse

Y. Iwatsubo, L. Bénèzet, O. Boutou-Kempf, E. Chabault, J. Févotte, L. Garras, M. Goldberg, D. Luce, C. Pilorget, E. Imbernon  
 Institut de veille sanitaire, Département santé travail

### CONTEXTE

#### Signalement d'un possible agrégat de cancer du rein

En janvier 2003, l'Institut de veille sanitaire (InVS) était saisi par les ministères chargés de la Santé et du Travail pour explorer une suspicion d'excès de cas de cancer du rein parmi les salariés d'une usine chimique de Commentry dans l'Allier. L'alerte concernait 10 salariés de l'usine, tous atteints d'adénocarcinomes du parenchyme rénal.

#### Une usine productrice de compléments alimentaires pour animaux

Cette entreprise fabrique par synthèse chimique des vitamines et des acides aminés destinés à la supplémentation alimentaire des animaux. Au sein de cette usine, plusieurs centaines de produits chimiques sont utilisés en tant que matière première ou générés au cours des réactions de synthèse chimique. Les procédés de synthèse ont évolué au fil du temps; en particulier, en 1981, un nouveau procédé de synthèse de la vitamine A a été introduit: le procédé Nouvel atelier de vitamine A de synthèse (Navas). Le chloracétal C5, intermédiaire de synthèse de ce procédé, est très vite suspecté par certains experts d'être à l'origine des cancers du rein diagnostiqués dans cette usine en raison de ses propriétés mutagènes *in vitro* observées au début des années 1990. Par ailleurs, de nombreux autres produits chimiques reconnus comme mutagènes et/ou cancérigènes sont ou ont été utilisés dans cette usine, et notamment le chlorure de vinyle monomère (CVM).

#### Une particularité de cette usine: le programme de dépistage par échographie abdominale

Dans les années 1980, l'usine a accueilli parmi ses salariés une centaine de personnes ayant travaillé jusqu'alors dans une usine de fabrication du polychlorure de vinyle (PVC) à partir de CVM. La cancérogénicité du CVM pour le foie étant avérée (classé cancérigène avéré par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ)), le Service de santé au travail de l'usine a mis en place, en 1986, un programme de dépistage par échographie abdominale afin de repérer d'éventuels angiosarcomes du foie. Le programme concernait, en premier lieu, les anciens salariés de l'usine de PVC ainsi que les travailleurs de l'usine exposés au CVM dans la synthèse de vitamines A et E. Il a été étendu par la suite aux personnes exposées au chloracétal C5 (1992), puis à tout salarié de l'usine exposé à des produits chimiques (2001), et enfin à tout salarié de l'usine qui le souhaite (2002).

Parmi les 10 cas de cancer du rein signalés, 9 personnes avaient été diagnostiquées grâce à ce programme de dépistage à un stade infraclinique.

### MISE EN PLACE D'INVESTIGATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La réalité de l'excès de cancer du rein a été confirmée dès 2003 par le Département santé travail (DST) de l'InVS qui a montré que dans la population masculine encore en activité à l'usine, pour la période 1994-2002, on observait 13 fois plus de cancer du rein que dans la population générale française. Cet excès pouvait en partie être expliqué par la pratique du dépistage systématique par échographie abdominale. De plus, une étude descriptive de la mortalité dans l'Allier et le Puy-de-Dôme a montré, uniquement chez les hommes, une surmortalité par cancer du rein dans ces départements comparés à celle de la population française, ce qui plaide en faveur d'une possible origine professionnelle.

Devant l'ampleur de l'excès constaté, l'homogénéité des diagnostics de cancer observés, la mutagénicité *in vitro* du chloracétal C5 et la possibilité d'une origine professionnelle, un programme d'investigation épidémiologique en deux volets a été proposé: une étude de cohorte et une étude cas-témoins nichée dans la cohorte.

#### Premier volet: étude de cohorte

La cohorte inclut tous les salariés et ex-salariés de l'usine ayant travaillé sur ce site au moins six mois en cumulé entre 1960 et 2003; grâce aux données des services administratifs de l'usine, 2522 personnes répondant à ces critères ont été retrouvées. L'historique professionnel de chaque sujet (service d'affectation et intitulé d'emploi) a également été reconstitué.

#### Étude de mortalité

Dans un premier temps, l'objectif était de savoir si le nombre de décès observés dans cette population est plus élevé que celui attendu, compte tenu des taux de décès dans la population française (quelle que soit la cause du décès ou pour les décès liés à une pathologie en particulier). Cette comparaison se fait par le calcul d'un ratio standardisé de mortalité (SMR). Sur la période 1968-2006, chez les hommes, le SMR toutes causes est de 0,95 (IC 95 % [0,87-1,04]; 474 décès), le SMR pour tumeurs malignes de 0,96 (IC 95 % [0,82-1,11]; 166 décès) et le SMR par cancer du rein de 1,10 (IC 95 % [0,30-2,82]; 4 décès). Un excès significatif de décès par maladies

digestives a été observé avec un SMR de 1,38 (IC 95 % [1,01-1,84] ; 47 décès). Chez les femmes, le SMR toutes causes est de 0,89 (IC 95 % [0,71-1,10] ; 85 décès) et le SMR pour tumeurs malignes de 0,76 (IC 95 % [0,48-1,15] ; 23 décès). Un excès significatif de décès par cancer du rein a été observé avec un SMR de 5,31 (IC 95 % [1,09-15,51] ; 3 décès).

Dans un second temps, il s'agissait de repérer s'il existait, dans cette usine, des secteurs et des catégories d'emploi présentant un risque de décès plus élevé que d'autres par un calcul de risques relatifs (RR), chaque secteur ou catégorie d'emploi étant comparé aux autres. On observe une augmentation statistiquement significative du RR de décès pour tous cancers chez les personnes ayant travaillé au moins une fois dans le secteur "formulation/conditionnement" (RR=1,41 IC 95 % [1,00-2,00]). Aucun autre excès de risque de décès n'est observé dans les autres secteurs. Ce résultat isolé sans hypothèse préalable est difficile à interpréter. L'analyse par catégorie d'emploi montre une mortalité plus élevée chez les ouvriers et employés par rapport aux cadres, ce résultat étant le reflet des inégalités socioprofessionnelles souvent décrites par ailleurs.

### **Interprétation d'un SMR (ratio standardisé de mortalité), RR (risque relatif) ou OR (odds ratio)**

Un SMR, RR ou OR s'interprète en comparant la valeur obtenue à la valeur 1. Il est dit statistiquement significatif si son intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1.

Si le SMR est supérieur à 1, il existe une surmortalité dans la population étudiée par rapport à la population de référence; inversement si le SMR est inférieur à 1, il existe une sous-mortalité dans la population étudiée par rapport à la population de référence.

Un RR (ou OR) égal à 2 signifie que les personnes exposées au facteur de risque étudié ont un risque de décéder ou de voir apparaître la maladie 2 fois plus élevé que les personnes non exposées. Un RR (ou OR) de 0,5 signifie que ce risque est 2 fois moins élevé.

### **Étude de morbidité par cancer du rein**

Pour mieux analyser le risque de cancer du rein dans cette cohorte, une autre étude a été réalisée en analysant, non plus des décès par cause, mais les cas de cancer du rein survenus parmi les sujets de la cohorte. Ceci a permis de vérifier s'il existait, dans cette usine, des secteurs ou des catégories d'emploi plus à risque de survenue de cancer du rein que d'autres.

Pour cela, un travail de recensement des cas de cancer du rein dans la cohorte a été mené à partir de diverses sources de données: des établissements de soin, des comptes-rendus informatisés des laboratoires d'anatomo-pathologie, des affections de longue durée prises en charge par le Régime général de Sécurité sociale et des causes de décès. Il a permis d'identifier au total 27 cas de cancer du rein pour la période 1968-2007.

Les comparaisons des différentes catégories de travailleurs au sein de la cohorte ont montré un risque élevé de cancer du rein chez les sujets ayant travaillé dans le secteur des "utilités" (chaufferie, station d'épuration, incinérateurs) et de la maintenance (RR=2,80 IC 95 % [1,21-6,51]) ainsi que dans la production de la vitamine A utilisant le procédé Navas (RR=3,03 IC 95 % [1,09-8,46]). Lorsqu'on tenait compte du dépistage par échographie par des analyses avec ajustement, cet excès de cancer du rein associé au secteur Navas n'était plus statistiquement significatif. Cependant, l'ajustement sur le dépistage pourrait conduire à des phénomènes de surajustement, dans la mesure où le dépistage a été associé à certaines expositions professionnelles, et notamment à des expositions que l'on retrouve dans le secteur Navas; ce phénomène de surajustement ayant pour conséquence de ne pas permettre l'observation d'un effet existant.

### **Deuxième volet : étude cas-témoins**

L'étude cas-témoins a pour objectif d'approfondir la relation entre les nuisances professionnelles auxquelles ont été soumis les sujets et le cancer du rein et en particulier avec le chloracétal C5. L'objectif est d'examiner les caractéristiques professionnelles associées à l'excès de risque de cancer du rein en comparant l'exposition des cas et celle des témoins. Plus spécifiquement, il s'agit :

- d'étudier les relations entre des caractéristiques professionnelles (secteurs, bâtiment de travail, phases de production, exposition professionnelle à certains produits spécifiques ou non de l'usine) et le cancer du rein;
- d'étudier la relation entre l'exposition au chloracétal C5 et le cancer du rein.

### **Méthode**

Parmi les sujets de la cohorte, 18 cas atteints de cancer du rein survenus entre 1980 et 2003 ont été inclus ainsi que 82 témoins sélectionnés par tirage au sort dans la cohorte, les témoins étaient appariés aux cas sur le sexe et l'âge (+/- 2,5 ans). Au total, l'étude cas-témoins a comporté 100 sujets. Les informations ont été recueillies par un questionnaire administré en face à face. Elles concernaient :

- des caractéristiques sociodémographiques;
- les antécédents médicaux dont les facteurs de risque suspectés de cancer du rein (tabagisme, obésité, hypertension artérielle);
- l'ensemble des emplois tenus à l'usine ou en dehors de l'usine avec un accent mis sur les facteurs de risque professionnels suspectés de cancer du rein comme l'exposition au trichloroéthylène, au cadmium ou au chloracétal C5.

Afin de quantifier les expositions professionnelles, une évaluation de ces dernières a été réalisée, portant à la fois sur des expositions non spécifiques de l'usine (rencontrées dans les différents emplois occupés par le sujet dans sa vie professionnelle ou au cours d'activités extra-professionnelles) et sur l'ensemble des expositions spécifiques de l'usine (expositions liées aux procédés de synthèse chimique mis en œuvre à l'usine). Cette évaluation s'appuie sur la description de l'activité de chacun des sujets recueillie par interview, couplée avec des informations techniques fournies par l'entreprise et des travailleurs ayant de l'ancienneté dans l'usine.

Parmi les centaines de substances utilisées dans cette usine, seules les substances classées cancérigène avéré, probable ou possible par le Circ et certaines substances de la production de la vitamine A ont été prises en compte dans les analyses. L'association entre le cancer du rein et les différents facteurs de risque professionnels potentiels a été estimée par des régressions logistiques non conditionnelles ajustées sur le sexe et l'âge.

Dans cette étude cas-témoins comme dans l'étude de morbidité dans la cohorte, il était nécessaire de tenir compte du dépistage par échographie abdominale, c'est pourquoi les analyses ont été conduites sans et avec ajustement sur le dépistage.

### Méthode d'évaluation des expositions professionnelles

Afin d'éviter un biais d'information, l'évaluation des expositions professionnelles a été effectuée à l'aveugle du statut cas ou témoin (c'est-à-dire que les évaluateurs ignoraient pour chaque sujet s'il s'agissait d'un cas ou d'un témoin).

#### Évaluation des expositions spécifiques de l'usine

Elle a été effectuée par une équipe d'évaluateurs du DST et se base sur un document technique interne à l'usine décrivant, pour chaque bâtiment de l'usine, les productions (phases de synthèse et produits) qui ont été mises en œuvre sur la période étudiée.

Des règles générales d'évaluation ont été définies pour les personnels de la production, de la maintenance, des utilités et du secteur recherche et développement. Ces règles ont ensuite été appliquées à chacun des emplois déclarés par chaque sujet. Pour les autres secteurs d'activité de l'usine, l'évaluation a été réalisée au cas par cas.

Les indices d'exposition fournis par cette évaluation sont la probabilité et la fréquence d'exposition. Pour le chloracétal C5, la probabilité et la fréquence d'exposition ont été évaluées de façon plus détaillée et une évaluation du niveau d'exposition a également pu être réalisée.

#### Évaluation des expositions non spécifiques de l'usine

Elle a été réalisée par des hygiénistes industriels du DST à partir des données de la littérature. Pour certaines entreprises de la région, des données de mesure d'exposition ont été mises à la disposition de l'InVS par la Caisse régionale d'Assurance maladie Auvergne. Cette évaluation a porté sur quinze substances ou catégories de substances qui sont possiblement des facteurs de risque de cancer du rein. Pour chacune de ces substances, la probabilité, le niveau et la fréquence de l'exposition ont été évalués.

### Résultats

Les trois facteurs de risque individuels de cancer du rein les plus constamment cités dans la littérature scientifique, à savoir : l'obésité, l'hypertension artérielle et le tabagisme, sont associés dans l'étude cas-témoins à un risque augmenté de cancer du rein. Ces résultats sont en faveur de la qualité de l'échantillonnage et des données recueillies.

Concernant les expositions professionnelles non spécifiques de l'usine (solvants, métaux lourds, hydrocarbures aromatiques polycycliques, amiante, etc.), les analyses n'ont pas montré de lien statistiquement significatif entre le cancer du rein et les expositions professionnelles retenues.

Le lien entre le fait d'avoir bénéficié d'au moins une échographie de dépistage et le cancer du rein est statistiquement significatif avec un OR de 5,0 (IC 95 % [1,6-15,8]).

Quant aux produits spécifiques de l'usine, on observe une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du rein avec l'exposition au chloracétal C5, quel que soit l'indice considéré si l'on ne prend pas en compte le dépistage. En particulier, on observe une relation dose-effet : les OR augmentent avec l'indice d'exposition cumulée : 2,5 (IC 95 % [0,6-11,3]) pour la catégorie inférieure à la médiane, 2,6 (IC 95 % [0,4-17,5]) pour la catégorie comprise entre la médiane et le 75<sup>e</sup> percentile et 10,5 (IC 95 % [1,9-57,8]) pour la catégorie supérieure ou égale au 75<sup>e</sup> percentile. En revanche, lorsque l'on ajuste sur le dépistage, l'augmentation des OR subsiste mais le test de tendance n'est plus statistiquement significatif (OR respectivement de 1,7 ; 1,2 et 4,7). Comme il a été précisé précédemment, l'ajustement sur le dépistage peut entraîner des phénomènes de surajustement.

Par ailleurs, les analyses montrent également des associations entre le cancer du rein et l'exposition professionnelle à certains autres produits (substances non classées par le Circ) de la production de la vitamine A utilisant le procédé Navas qui disparaissent après ajustement sur le dépistage.

### CONCLUSION

À l'issue de ces investigations épidémiologiques, le faible nombre de sujets, la difficulté méthodologique pour tenir compte correctement du dépistage par échographie abdominale et l'impossibilité de reproduire les résultats observés dans d'autres populations (le procédé de fabrication incriminé étant propre à l'entreprise) ne permettent pas de conclure de façon ferme sur une cause précise de survenue de ces cancers du rein.

Toutefois, l'étude de morbidité dans la cohorte suggère un risque élevé de cancer du rein dans le secteur de la maintenance et des "utilités" ainsi que de production de la vitamine A selon le procédé Navas et l'étude cas-témoins a montré une relation dose-réponse avec l'exposition cumulée au chloracétal C5.

Il existe donc un faisceau d'arguments épidémiologiques pour suspecter le rôle du procédé Navas et du chloracétal C5 dans la survenue de ces cancers, ceci d'autant plus que des études toxicologiques sur le chloracétal C5 ont confirmé la génotoxicité du produit.

En termes de réparation, les salariés de l'usine atteints de cancer du rein qui en ont fait la demande ont bénéficié d'une prise en charge en maladie professionnelle après avis des Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles. Les salariés des entreprises extérieures

ayant travaillé sur le site de l'usine devraient, en conséquence, pouvoir bénéficier d'une réparation en maladie professionnelle au même titre que ceux de l'usine.

Par ailleurs, il convient d'insister sur l'importance pour l'entreprise de continuer à mettre en œuvre toutes les mesures préventives efficaces et faire en sorte que les salariés ne soient jamais en contact avec le chloracétal C5 et que les expositions à l'ensemble des produits chimiques soient contrôlées, aussi bien lors des travaux programmés que lors des incidents éventuels.

*Cette synthèse a été rédigée par le DST avec la contribution de la Cellule de valorisation éditoriale (Ceve) de l'InVS.*

**Mots clés :** agrégat de cancer du rein, cohorte d'entreprise, étude de mortalité, étude cas-témoins, cancer professionnel, industrie chimique

Le rapport complet est disponible à partir de l'URL : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr) :

Iwatsubo Y, Bénézet L, Boutou-Kempf O, Chabault E, Févotte J, Garras L, Goldberg M, Luce D, Pilorget C, Imbernon E. Investigations épidémiologiques dans une entreprise de production de vitamines de l'Allier. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; décembre 2010. 151 p.

Citation suggérée :

Iwatsubo Y, Bénézet L, Boutou-Kempf O, Chabault E, Févotte J, Garras L, Goldberg M, Luce D, Pilorget C, Imbernon E. Investigations épidémiologiques dans une entreprise de production de vitamines de l'Allier – Synthèse. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; décembre 2010. 4 p. Disponible à partir de l'URL : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)