

Santé travail

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

Sommaire

Abréviations	2
Résumé	3
1. Introduction	7
1.1 Contexte	7
1.2 Investigations mises en place	7
2. Éléments de bibliographie	9
2.1 Evolution de la mortalité et de la morbidité par cancer du rein en France	9
2.2 Histoire naturelle du cancer du rein	9
2.3 Facteurs de risque de cancer du rein	11
3. Éléments techniques sur l'usine	16
3.1 Généralités	16
3.2 Les grandes productions et secteurs de l'usine	17
3.3 Le personnel de l'usine	23
3.4 Hygiène et Sécurité	25
4. Étude de cohorte	27
4.1 Etude de mortalité par cause	27
4.2 Etude de la morbidité par cancer du rein dans la cohorte reconstituée	39
5. Etude cas-témoins	46
5.1 Objectif	46
5.2 Matériel et méthodes	46
5.3 Résultats	60
6. Récapitulatif des investigations épidémiologiques	72
7. Discussion	75
7.1 Sources de biais communes aux études réalisées	75
7.2 Etude de mortalité	77
7.3 Etude de la morbidité par cancer du rein dans la cohorte reconstituée	78
7.4 Etude cas-témoins nichée dans la cohorte	79
8. Conclusion	83
Références bibliographiques	85
Annexes	90
Annexe 1 : Histoire naturelle du cancer du rein - éléments bibliographiques	90
Annexe 2 : Etude des propriétés toxicologiques de substances utilisées pour la synthèse de la vitamine A	98
Annexe 3 : Autorisations Cnil	102
Annexe 4 : Faisabilité de la reconstitution de la cohorte des salariés des entreprises sous-traitantes de l'usine chimique Adisseo de Commeny	105
Annexe 5 : Questionnaire de l'étude cas-témoin	113
Annexe 6 : Résultats de l'étude cas-témoins en fonction du lieu de travail	150

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

Auteurs

Yuriko Iwatsubo, Laetitia Bénézet, Odile Boutou-Kempf, Emeline Chabault, Joëlle Fevotte, Loïc Garras, Marcel Goldberg, Danièle Luce, Corinne Pilorget, Ellen Imbernon, Institut de veille sanitaire (InVS), Département santé travail (DST)

Relecteur

Bruno Hubert, coordonnateur de la Cellule de l'InVS en région Pays de la Loire

Remerciements

Aux membres du conseil scientifique :

Pr Vito Foa, professeur de médecine du travail à l'université de Milan.

Pr Paul Landais, professeur de biostatistique, Hôpital Necker-Enfants Malades.

Isabelle Stücker, directeur de recherche en épidémiologie à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale U754.

Dr Michel Falcy, adjoint au département « Études et assistance médicales » de l'Institut national de recherche et de sécurité.

À la direction et au service de santé au travail de l'usine et l'ensemble des salariés qui ont contribué à la réalisation des études épidémiologiques ainsi que l'Association des malades de la chimie.

À toutes les personnes qui ont contribué à la recherche des cas de cancers du rein.

À la Caisse régionale d'assurance maladie Auvergne pour l'aide qu'elle a apportée dans l'évaluation des expositions professionnelles.

À Jean-Luc Marchand pour son aide dans l'analyse de la mortalité.

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALD	Affection de longue durée
AOIP	Acétoxy-isoprène
CCR	Carcinomes à cellules rénales
CCTIRS	Comité consultatif de traitement de l'information en matière de recherche
Cern	Centre d'étude et de recherche en nutrition
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM	Classification internationale des maladies
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
Cram	Caisse régionale d'assurance maladie
CRLCC	Centre régional de lutte contre le cancer
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CVM	Chlorure de vinyle monomère
Dads	Déclaration annuelle de données sociales
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DST	Département santé travail
HAP	Hydrocarbure aromatique polycyclique
IC	Intervalle de confiance
InVS	Institut de veille sanitaire
INRS	Institut national de recherche et sécurité
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IMC	Indice de masse corporelle
OR	Odds-ratio
Navas	Nouvel atelier de vitamine A de synthèse
PA	Personnes-années
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PVC	Chlorure de Polyvinyle
Respal	REmote Sensing for PAst Landscape
Rnipp	Répertoire national d'identification des personnes physiques
RR	Risque relatif
SIR	Standardized Incidence Ratio (taux d'incidence standardisé)
SMR	Standardized Mortality Ratio (ratio standardisé de mortalité)
Ster	Station d'épuration
TMBQ	Triméthylbenzoquinone
TMHQ	Triméthylhydroquinone
VA	Vitamine A
VAS	Vitamine A de synthèse
VE	Vitamine E
VES	Vitamine E de synthèse
Vivas	Ancien procédé de vitamine A de synthèse
Vlep	Valeur limite d'exposition professionnelle

Résumé

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 Commeny 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 du fait 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. Ce 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 cumulés entre 1960 et 2003 ; grâce aux données des services administratifs de l'usine, 2 522 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 deux fois plus élevé que les personnes non exposées.

Un RR (ou OR) de 0,5 signifie que ce risque est deux 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 (ALD) 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, 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 de :

- 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 ;
- 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 (Cram) Auvergne. Cette évaluation a porté sur 15 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^e percentile et 10,5 (IC 95 % [1,9-57,8]) pour la catégorie supérieure ou égale au 75^e 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 (CRRMP). 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 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.

1. Introduction

1.1 CONTEXTE

L'InVS a été saisi en janvier 2003 par les ministères chargés de la Santé et du Travail pour explorer un excès de cancer du rein suspecté dans une usine chimique de Commentry (Allier). L'objet de la saisine était d'une part de faire le point sur les explorations déjà entreprises et sur leurs résultats et d'autre part, de proposer les modalités d'une expertise destinée à confirmer l'excès présumé et le cas échéant, à déterminer l'origine des cancers du rein observés.

Le premier cas de cancer du rein découvert chez un salarié de l'entreprise a été diagnostiqué en 1994, suite à une échographie abdominale pratiquée dans le cadre du suivi annuel systématique par le Service de santé au travail du personnel exposé au CVM. De 1994 à 2003, 8 autres hommes salariés de l'entreprise seront dépistés avec un cancer du rein dans des circonstances analogues. Un dixième sera diagnostiqué sur signes cliniques. Ces 10 cancers du rein ont tous été découverts à un stade précoce (taille de la tumeur de 1,1 à 3,5 cm, stade T1N0M0 pour tous). Il s'agit pour 7 cas de carcinomes à cellules claires et pour les 3 autres de carcinomes tubulo-papillaires [1]. Dès la survenue du premier cas en 1994, les soupçons dans l'entreprise se sont portés sur le chloracétal C5 ($C_7H_{13}ClO_2$) synthétisé au cours de la production de vitamine A par le procédé Navas, reconnu sur test d'Ames comme produit mutagène *in vitro*, et les contrôles échographiques annuels ont été étendus d'emblée aux salariés de l'entreprise exposés au chloracétal C5. Depuis 2001, tous les travailleurs de l'entreprise exposés à des produits chimiques (production, maintenance, laboratoire) bénéficient d'un contrôle échographique annuel de même que les autres salariés de l'entreprise qui le souhaitent. Depuis 2002, une échographie point zéro (échographie de référence) est demandée pour tous les salariés débutant un emploi exposant à des produits chimiques. En ce qui concerne les retraités et les salariés des entreprises sous-traitantes, seules les personnes ayant été exposées au cours de leur vie professionnelle au CVM ou au chloracétal C5 bénéficient s'ils le souhaitent d'un dépistage annuel par échographie abdominale (prescrit par le Service de santé au travail de l'usine pour les sous-traitants et dans le cadre du suivi post-professionnel pour les retraités). A l'heure actuelle, les salariés sous-traitants représentent environ 10 % des personnes travaillant sur le site de Commentry.

1.2 INVESTIGATIONS MISES EN PLACE

Dans un premier temps et afin de vérifier la réalité de l'excès de cancer du rein parmi les salariés de l'usine, un calcul de ratio standardisé d'incidence (SIR pour « Standardized Incidence Ratio ») a été mis en œuvre par le DST de l'InVS. Pour la population masculine encore en activité à l'usine et pour la période 1994-2002, le SIR était de 13,1 et statistiquement significatif [2]. Il a été suivi par une étude descriptive de la mortalité dans l'Allier et le Puy-de-Dôme entre 1968 et 1999 en comparaison à la mortalité de la population française. Elle avait montré une surmortalité par cancer du rein dans ces deux départements uniquement chez les hommes [3]. Le fait que la surmortalité soit limitée à la population masculine est un argument supplémentaire en faveur d'une origine professionnelle de ces cancers du rein. Devant l'ampleur de l'excès (un SIR de 13), l'homogénéité des diagnostics de cancer et la possibilité d'une origine professionnelle, le DST de l'InVS a proposé un programme d'investigation épidémiologique en plusieurs étapes.

Bien que l'hypothèse principale soit celle d'un lien entre la survenue de cancer du rein et une exposition professionnelle au chloracétal C5, les investigations ne devaient pas se limiter à l'étude de cette association. En effet, les données disponibles sur la toxicité du chloracétal C5 étaient restreintes ; plusieurs substances cancérigènes avérées étaient présentes sur le site et la pratique du dépistage annuel par échographie abdominale était susceptible d'expliquer en partie l'incidence élevée de cancer du rein observée dans cette usine.

Dans un premier temps, une étude de mortalité par cause et notamment par cancer a été réalisée dans la cohorte reconstituée des salariés de l'usine afin de disposer d'un indicateur global de l'état de santé.

Dans un second temps, une étude cas-témoins nichée dans la cohorte a été mise en œuvre afin de repérer les activités et les nuisances éventuellement associées au risque de cancer du rein, en particulier l'exposition au chloracétal C5.

L'inclusion des sujets dans l'étude cas-témoins se limitait aux cas identifiés jusqu'en 2003. Or, de nouveaux cas de cancer du rein ont été signalés entre 2003 et 2007. Pour les prendre tous en considération, une étude de morbidité par cancer du rein dans la cohorte reconstituée a été secondairement réalisée afin d'étudier des associations entre le cancer du rein et des paramètres professionnels disponibles dans les données administratives.

Parallèlement, des études toxicologiques ainsi qu'une évaluation des risques de l'usine, coordonnées par l'Institut national de recherche et sécurité (INRS), ont été réalisées.

Après une revue générale de la littérature sur l'épidémiologie descriptive, sur l'histoire naturelle du cancer du rein et sur les facteurs de risque professionnels et extra-professionnels, les éléments techniques concernant l'usine seront présentés. S'ensuivront les résultats de l'étude de cohorte puis ceux de l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte.

2. Éléments de bibliographie

2.1 ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ ET DE LA MORBIDITÉ PAR CANCER DU REIN EN FRANCE

Le cancer du rein représente 2,5 % des nouveaux cas de cancer survenus en France en 2005, soit 7 949 cas. Cette même année, on dénombrait 5 368 nouveaux cas annuels de cancer du rein chez l'homme et 2 581 chez la femme. Le nombre de décès par cancer du rein s'élève à 2 349 chez l'homme et 1 335 chez la femme [4]. Quatre-vingt-cinq pour cent des cancers du rein sont des cancers du parenchyme rénal (adénocarcinomes à cellules rénales), les 15 % restant se développant au détriment du système collecteur (bassinets, uretère, urètre) qui constitue une entité anatomopathologique distincte des tumeurs du parenchyme rénal. Parmi les carcinomes à cellules rénales (CCR), la majorité (80 %) sont des carcinomes à cellules claires se développant à partir des cellules du tube contourné proximal. Les autres sont des carcinomes papillaires (15 %) et plus rarement, des carcinomes à cellules chromophobes (5 %) [5].

En France, une progression des taux d'incidence (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) de cancer du rein est observée entre 1980 et 2000 chez l'homme et chez la femme. Depuis 2000, ces taux semblent se stabiliser chez les hommes, et même diminuer chez les femmes. Le taux d'incidence évolue chez la femme de 3,0 en 1980 à 4,5 en 2005 et chez l'homme de 7,3 en 1980 à 11,4 en 2005. Dans le même temps, la mortalité reste stable chez la femme avec un taux de mortalité (standardisé monde pour 100 000 personnes-années) de 1,8 en 1980 et 1,7 en 2005 ; il augmente légèrement chez l'homme évoluant de 4,0 en 1980 à 4,3 en 2005 [4]. En France, sur la période 1989-1997, la survie à cinq ans standardisée sur l'âge est pour le cancer du rein de 61 % chez l'homme et de 64 % chez la femme [6]. Tout comme la France, la majorité des pays développés connaissent une forte progression des taux d'incidence de cancer du rein alors que la mortalité n'évolue que très peu [6,7]. Cette augmentation importante du taux d'incidence de cancer s'expliquerait en grande partie par la découverte fortuite de tumeurs du rein lors d'examen d'imagerie médicale (échographies et scanners principalement) pratiqués pour d'autres raisons qu'une suspicion de cancer du rein. Ainsi, en France, la proportion de cancer du rein découvert de façon fortuite est passée de 14 % en 1980 à 48 % en 1991 [8]. Cependant, il n'est pas exclu que d'autres facteurs interviennent dans cette progression [9]. En effet, aux États-Unis, l'augmentation du taux d'incidence des cancers du rein s'est accompagnée d'une augmentation parallèle des taux d'incidence de cancer de stade avancé et de la mortalité spécifique [9,10].

2.2 HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU REIN

2.2.1 Prévalence et incidence des tumeurs rénales asymptomatiques

Dans la littérature scientifique, les études permettant d'estimer la prévalence et/ou l'incidence des tumeurs rénales asymptomatiques sont, soit des études de dépistage par imagerie médicale, soit des séries autopsiques ou études portant sur des organes destinés à la transplantation.

2.2.1.1 Dépistage par imagerie médicale

Les résultats de neuf études [11-19], d'effectifs très variables, estiment la prévalence de cancer du rein asymptomatique dépisté sur scanner ou échographie abdominale systématique (annexe 1, tableau 1). La prévalence de carcinome à cellules rénales varie entre 0,02 % et 0,76 %. La prévalence la plus élevée provient d'une étude de très petite taille. Les prévalences les plus faibles sont observées dans deux études japonaises de très grande taille [15,18]. Cependant, il est à noter que le taux d'incidence de cancer du rein au Japon est en moyenne deux fois moins élevé qu'en France [15,20]. Plusieurs études présentent des biais de sélection pouvant conduire à surestimer la prévalence de carcinome à cellules rénales [12]. Dans une méta-analyse des cinq études américaines où l'examen de dépistage employé est le scanner, la prévalence de tumeur du rein asymptomatique est en moyenne de 0,21 % (IC 95 % [0,14-0,28]) [21]. Du fait de sa taille importante, les résultats d'une étude [19] contribuent fortement aux résultats de la méta-analyse. Des échographies répétées ont été proposées aux personnes incluses dans deux études allemande et japonaise [12,15]. Dans l'étude allemande, une deuxième échographie abdominale a été pratiquée un an après la première pour 79 % de l'échantillon de départ. Aucun cas de cancer du rein n'a alors été dépisté [12]. Dans l'étude japonaise, chaque personne a reçu en moyenne trois échographies abdominales [15]. La présentation des résultats de

l'étude ne permet pas d'individualiser les cancers du rein prévalents (découverts à la première échographie) des cancers du rein incidents (découverts lors des échographies ultérieures).

2.2.1.2 Études portant sur des personnes décédées

La prévalence des carcinomes à cellules rénales a été étudiée dans plusieurs séries autopsiques (annexe 1, tableau 2) [22-26]. La prévalence de cancer du rein découvert à l'autopsie varie de 0,33 à 1,44 % selon les périodes et la population étudiée. La prévalence la plus élevée (1,44 %) est observée en Suède au cours des années 1970 [23] et la plus faible au Japon dans les années 1980 (0,33 %) [24]. L'étude portant sur des reins prélevés sur des personnes décédées aux États-Unis en vue d'être transplantés donne une prévalence de cancer du rein de 0,9 % [27]. Les populations autopsiées ou dont les reins ont été prélevés ne sont jamais décrites en termes d'âge et de sexe. La forte prévalence de cancer du rein asymptomatique observée dans ces études comparativement aux études de dépistage par imagerie médicale pourrait être liée à un âge plus avancé des sujets au décès. Dans un article publié récemment, les auteurs comparent le pourcentage de cancers du rein découverts à l'autopsie dans la même institution (Ohio, États-Unis) au cours de deux périodes différentes (1955-1960 et 1991-2001) [25]. La prévalence de carcinomes à cellules rénales (CCR) découverts à l'autopsie tend à diminuer, de 0,91 % en 1955-1960 à 0,71 % en 1991-2001, bien que de façon non significative, de même que la taille des tumeurs. En termes anatomopathologiques, dans la période ancienne, on note une prédominance de carcinomes à cellules claires alors que les carcinomes papillaires constituent l'essentiel des tumeurs diagnostiquées à l'autopsie pour la période récente.

2.2.2 Vitesse de croissance des tumeurs rénales en l'absence d'intervention

La découverte fortuite de plus en plus fréquente de cancer du rein de petite taille a permis de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie jusqu'alors peu documentée. En effet, chez les personnes présentant un risque chirurgical élevé (co-morbidité importante, âge avancé, rein unique) ou refusant l'intervention chirurgicale, une surveillance attentive par imagerie médicale (échographies, scanners, imagerie par résonance magnétique) peut être proposée. Plusieurs séries de patients présentant une ou plusieurs tumeurs du rein, pour la plupart de petite taille ou découvertes fortuitement, ont ainsi été suivies prospectivement [28-41]. Les résultats détaillés de ces publications sont décrits dans le tableau 3 de l'annexe 1 et évoquent une grande variabilité des comportements cliniques. Une méta-analyse récente a été menée sur 10 de ces études et un total de 286 tumeurs du rein [29]. Cette publication décrit un taux de croissance moyen des tumeurs du rein de 0,28 cm par an pour un suivi moyen de 34 mois (analyse portant sur 234 tumeurs). Vingt-six pour cent des tumeurs n'ont pas connu de croissance tumorale au cours de la période de suivi. Seules 3 tumeurs (1 %) ont évolué vers un cancer métastatique au cours de la période de suivi. Parmi les 131 tumeurs pour lesquelles une confirmation anatomo-pathologique a été obtenue, 92 % étaient des carcinomes à cellules rénales. L'ensemble des études consultées indiquent que la majorité des tumeurs du rein n'évoluent que lentement.

Les facteurs influençant la vitesse de croissance d'une tumeur du rein sont encore mal connus. Parmi les séries de cas précédemment décrites, sept études n'ont pas retrouvé d'association statistique entre la vitesse de croissance de la tumeur rénale et sa taille au diagnostic [28,29,33,35,36,38,40]. Sur trois séries de cas ayant recherché un lien entre la vitesse de croissance de la tumeur et son grade cellulaire [32,36,39], 2 ont conclu positivement à l'existence d'une association [32,39]. D'après une étude menée en Pennsylvanie où 35 masses rénales n'ayant pas montré de croissance tumorale pendant une période d'au moins 12 mois ont été comparées à 70 masses rénales ayant eu une croissance tumorale moyenne de 0,31 cm/an, aucune des données cliniques et/ou radiologiques testées (âge au diagnostic, taille initiale de la lésion, aspect solide ou kystique de la tumeur) n'a été associée à la croissance tumorale [34]. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau 3 de l'annexe 1.

Une équipe américaine estime que la durée de la phase asymptomatique d'évolution des tumeurs rénales serait en moyenne de 5,8 ans [21]. Les calculs reposent sur l'équation reliant la prévalence d'une maladie à son taux d'incidence et à sa durée. La prévalence de 0,21 % utilisée dans le calcul provient d'une méta-analyse de cinq études de dépistage par scanner menées aux USA portant sur une population constituée de 61 % d'homme et de 60 ans d'âge moyen. Sous l'hypothèse émise par les auteurs, selon laquelle toutes les tumeurs du rein asymptomatiques deviennent un jour symptomatiques, le taux d'incidence des tumeurs rénales asymptomatiques est approché par le taux d'incidence de cancer du rein pour la tranche d'âge 60-64 ans. Une étude de sensibilité a été menée en faisant varier la prévalence (bornes inférieure et supérieure de l'IC 95 %) et en augmentant le taux d'incidence. La durée de la phase asymptomatique d'évolution des tumeurs rénales varie alors entre 2,5 et 7,7 ans. Les auteurs qualifient ces estimations de plausibles pour une tumeur connue comme ayant une vitesse de croissance lente. Ils estiment que le dépistage des cancers du rein par imagerie médicale ne conduirait pas forcément à un surdiagnostic des tumeurs du rein (détection de formes infra-cliniques qui ne se seraient pas manifestées par des signes et des symptômes avant le décès du sujet

par d'autres causes [42]) mais à une simple avance au diagnostic. Il s'agit de la seule estimation de la durée de la phase asymptomatique d'évolution des tumeurs rénales disponible à ce jour dans la littérature à notre connaissance.

2.3 FACTEURS DE RISQUE DE CANCER DU REIN

2.3.1 Facteurs de risque professionnels de cancer du rein

De très nombreuses études épidémiologiques (plus de 500 articles en anglais recensés sur la base de données Medline en octobre 2007) se sont penchées sur les liens entre une exposition professionnelle et le développement de cancer du rein. La revue de la littérature présentée dans ce rapport est largement inspirée du mémoire pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées en médecine du travail présenté par Pascal Andujar en avril 2005 et intitulé « cancers du rein d'origine professionnelle » [43].

2.3.1.1 Les solvants chlorés

Le lien entre une exposition aux solvants chlorés et la survenue de cancer du rein est très controversé bien qu'ayant fait l'objet de nombreuses études.

Une revue très complète de la littérature est parue en 2000 sur les liens entre une exposition professionnelle au trichloroéthylène et la survenue de cancer du rein [44]. Concernant les cinq études de cohorte professionnelle pour lesquelles une évaluation rigoureuse de l'exposition est disponible, le RR moyen de cancer du rein associé à une exposition au trichloroéthylène est de 1,7 et statistiquement significatif (IC 95 % [1,1-2,7]). Les résultats des autres études (autres études de cohorte avec une évaluation moins rigoureuse de l'exposition et études cas-témoins) vont également dans le même sens. Les auteurs n'excluent pas des effets de confusion liés notamment à l'exposition conjointe à d'autres solvants (particulièrement au perchloroéthylène) mais relèvent néanmoins qu'un grand nombre des critères de causalité édictés par Hill [45] sont remplis. Depuis cette revue de la littérature, plusieurs études ont été publiées argumentant en faveur d'un lien entre cancer du rein et exposition au trichloroéthylène [46,47].

Pour ce qui est du perchloroéthylène, la revue de littérature la plus récente date de 2003 [48]. Elle souligne le petit nombre de cancers du rein observés dans les 12 études épidémiologiques examinées et la grande hétérogénéité des résultats avec une seule étude cas-témoins internationale observant une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du rein parmi les sujets, hommes ou femmes, exposés aux solvants de nettoyage à sec [49]. Depuis 2003, une nouvelle analyse menée dans les pays scandinaves ne retrouve pas de risque augmenté de cancer du rein chez les personnes employées dans le secteur du nettoyage à sec [50].

2.3.1.2 Les solvants et hydrocarbures pétroliers

Parmi 24 études de cohorte portant sur des travailleurs de l'industrie pétrolière recensées dans une méta-analyse parue en 2000 [51], seule une étude de cohorte finlandaise portant sur les employés d'une raffinerie a observé un taux d'incidence de cancers du rein statistiquement augmenté plus particulièrement chez les personnes ayant travaillé plus de cinq ans [52]. Sur l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse, le SMR est de 0,96 et non statistiquement significatif [51].

Une étude cas-témoins canadienne a observé un risque augmenté de survenue de carcinome à cellules rénales chez les personnes exposées au fuel et au kérosène [53]. Concernant l'exposition aux vapeurs d'essence, une étude de cohorte scandinave a montré un taux d'incidence de cancer du rein statistiquement augmenté chez les salariés exposés [54]. De la même façon, deux études cas-témoins observent un OR de cancer du rein augmenté et statistiquement significatif chez les personnes exposées aux vapeurs d'essence [55,56]. Il est à noter qu'en expérimentation animale, des rats mâles exposés à long terme à des vapeurs d'essence sans plomb développent des cancers du rein en excès [57].

Un lien est également évoqué entre le risque de cancer du rein et l'exposition au 1,3-butadiène [58] et au benzène [59,60].

2.3.1.3 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Deux revues de la littérature ont été consacrées aux liens existant entre l'exposition aux HAP et la survenue de cancer [61,62]. De très nombreuses études de cohorte professionnelles ont été menées dans les secteurs de la production d'aluminium, la gazéification du charbon, la production de coke, les fonderies de métaux ferreux, la production de carbure de calcium, chez les ramoneurs ou encore chez les professionnels exposés au gaz d'échappement de moteur diesel, au goudron de houille, brai de houille ou produits associés. Concernant le cancer du rein, la grande majorité des

études de cohortes professionnelles produisent des risques relatifs généralement faibles (entre 1,0 et 1,5) et non significatifs. La plupart des études montrant des risques relatifs significativement augmentés sont des études cas-témoins en population générale sujettes à de nombreux biais [61].

2.3.1.4 L'amiante

Deux méta-analyses [63,64] ont synthétisé les résultats des études de cohortes professionnelles menées chez des salariés exposés à l'amiante de façon prédominante. Pour le cancer du rein, les deux méta-analyses sont concordantes avec un SMR pondéré à 1,1 (IC 95 % [0,9-1,3]). La prise en compte d'un délai de latence de 10 ans augmente légèrement le SMR pondéré à 1,2 sans toutefois que la significativité soit atteinte [63]. L'analyse résumée des cohortes présentant des résultats en incidence de cancer du rein conduit à un SIR pondéré de 1,0 (IC 95 % [0,7-1,3]). En conclusion, les auteurs n'excluent pas qu'une très forte exposition à l'amiante puisse être associée à une petite augmentation de risque. Par ailleurs, plusieurs études cas-témoins ont rapporté une augmentation du risque de cancer du rein chez des personnes exposées à l'amiante [49,65,66]. L'observation de dépôt de fibres d'amiante dans les reins des personnes fortement exposées est un argument avancé en faveur de la plausibilité biologique de l'association [49].

2.3.1.5 Les métaux lourds

› Le cadmium

Le cadmium est stocké préférentiellement dans le cortex rénal et une exposition au cadmium peut induire un dysfonctionnement tubulaire rénal. C'est également une cause établie d'insuffisance rénale chronique terminale [67]. Trois études cas-témoins en population générale ont montré un risque de cancer du rein augmenté de façon statistiquement significative chez les personnes exposées professionnellement au cadmium malgré des méthodes d'évaluation des expositions toutes très différentes [49,60,68].

› Le plomb

Une exposition aiguë au plomb peut se manifester par des lésions du tubule rénal proximal [69]. En termes de cancérogénicité, une méta-analyse publiée en 2000 résume les résultats de 7 cohortes professionnelles portant sur des salariés exposés au plomb minéral de façon chronique dont deux montrent un RR non significativement augmenté de cancer du rein [70]. Le RR pondéré est estimé à 1,01 (IC 95% [0,72-1,42]). Une étude cas-témoins allemande a montré un risque significativement augmenté de cancer du rein en lien avec une exposition au plomb et aux fumées de brasage [68]. Les arguments en faveur d'une relation causale sont cependant faibles malgré les résultats de l'expérimentation animale qui observe de façon stable et répétée un risque augmenté de cancer du rein [70].

› L'arsenic

Les études analysant les relations entre une exposition à l'arsenic et le risque de cancer du rein sont plus issues du champ environnemental que de l'épidémiologie professionnelle. En effet, en Chine, au Bangladesh, en Inde, aux États-Unis, au Chili et en Argentine, des millions de personnes sont exposées à l'arsenic par consommation d'eau de boisson [71]. Deux études écologiques menées à Taïwan et en Argentine ont établi une relation de type dose-effet entre la concentration en arsenic de l'eau de boisson et le risque de cancer du rein [72,73]. Cependant, d'après une autre étude écologique menée à Taïwan portant sur les différents types histologiques de cancers urinaires, la concentration en arsenic de l'eau de boisson serait plus spécifiquement corrélée au développement des carcinomes à cellules transitionnelles qu'à celui des carcinomes à cellules rénales qui forment l'essentiel des cancers du rein [74]. Dans le champ de l'épidémiologie professionnelle, une étude de cohorte américaine portant sur des hommes exposés à l'arsenic dans une fonderie de cuivre de Tacoma, a montré un excès de mortalité par cancer du rein non statistiquement significatif [75].

2.3.1.6 Les pesticides

L'étude des liens entre la survenue de cancer et l'exposition aux pesticides est particulièrement difficile du fait de la grande diversité des produits phytosanitaires utilisés. En matière de cancer du rein, les résultats des études cas-témoins manquent de cohérence, certaines ayant montré une association statistiquement significative entre le risque de cancer du rein et une exposition aux pesticides plus ou moins prolongée [55,60,76] et d'autres non [49,65,77].

2.3.1.7 Les rayonnements ionisants

Les études portant sur les survivants aux explosions atomiques d'Hiroshima et Nagasaki ont montré qu'une exposition aux rayonnements ionisants augmente le risque de la plupart des cancers solides et notamment le risque de cancer du rein [78]. Cependant, il s'agit d'une exposition flash avec un débit de dose élevé qui est très différente de celles que l'on rencontre en milieu professionnel. Une exposition aux rayonnements ionisants nécessaires au traitement des spondylarthrites ankylosantes, des cancers du col de l'utérus ou de la tuberculose osseuse semble augmenter faiblement le risque de développer un cancer du rein [79]. Dans une grande étude cas-témoins canadienne, le risque

de cancer du rein est augmenté de façon non statistiquement significative chez les personnes travaillant à proximité d'une source de rayonnements ionisants [60].

2.3.1.8 Le chlorure de vinyle monomère

Le lien causal entre une exposition au CVM et l'angiosarcome du foie a été établi à partir du suivi de cohortes de salariés fortement exposés ayant travaillé à la production du monomère et à sa polymérisation [80-82]. Les résultats récents et détaillés de ces études de cohorte ne sont pas en faveur d'un excès de risque de décès ou de survenue de cancer du rein [80,81]. Cependant, dans une étude cas-témoins canadienne de grande taille, un risque augmenté de cancer du rein est observé chez les hommes exposés au CVM, le risque augmentant avec la durée de l'exposition [60].

2.3.1.9 L'hydroquinone

L'hydroquinone est un produit chimique connu pour induire des tumeurs du rein chez le rat mâle [83]. Il semblerait que l'hydroquinone agisse principalement en exacerbant la néphropathie progressive chronique spontanée spécifique du rat mâle. Ce mécanisme n'a cependant pas d'équivalent chez l'homme et ne peut donc intervenir dans l'espèce humaine.

Il n'est toutefois pas exclu que l'hydroquinone, conjuguée ou non avec le glutathion, soit directement mutagène et/ou cytotoxique [83]. Une étude de cohorte portant sur des salariés fabriquant ou utilisant l'hydroquinone a observé un risque de décéder d'un cancer du rein similaire à celui de la population de référence [84].

2.3.1.10 Les autres nuisances professionnelles

Des excès de risque de cancer du rein ont été retrouvés de façon occasionnelle dans de nombreux secteurs d'activité et professions. Il s'agit notamment de l'industrie du caoutchouc [68], de l'industrie textile [85], des travailleurs du secteur de l'imprimerie, de l'industrie papetière, de la santé, des chauffeurs de camion, des architectes, des pompiers [57].

2.3.2 Facteurs de risque extra-professionnels de cancer du rein

De nombreuses études épidémiologiques ont étudié l'étiologie générale des cancers du rein. Les facteurs de risque les plus constamment retrouvés dans la littérature sont le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle et/ou ses traitements [86]. D'autres facteurs de risque sont également évoqués mais le lien n'est pas retrouvé de façon systématique.

2.3.2.1 Le tabagisme

Dans une méta-analyse récente portant sur 19 études cas-témoins et cinq études de cohorte, le RR de cancer du rein chez les fumeurs et ex-fumeurs est estimé à 1,38 (IC 95 % [1,27-1,50]) [87]. Chez l'homme comme chez la femme, une relation dose-effet est observée entre le risque de cancer du rein et la quantité journalière de cigarettes consommées. Chez les anciens fumeurs, le risque de développer un cancer du rein diminue en fonction de la durée écoulée depuis l'arrêt du tabagisme. Chez l'homme, 27 à 37 % des carcinomes à cellules rénales seraient attribuables au tabagisme contre 10 à 24 % chez la femme [86].

2.3.2.2 L'obésité

La majorité des études ont relevé une association statistiquement positive entre le risque de cancer du rein et l'obésité [86]. Les personnes obèses connaissent une élévation du risque de cancer du rein avec des risques relatifs ou OR variant de 1 à 3. Ils sont généralement plus élevés chez la femme que chez l'homme. Les fluctuations de poids, de même que le gain de poids au cours de l'âge adulte, pourraient être des facteurs de risque de cancer du rein indépendants de l'obésité [86]. Au Minnesota (États-Unis), le pourcentage de cancer du rein attribuable à l'obésité est approximativement de 20 % [88]. Plusieurs mécanismes biologiques ont été avancés pour expliquer l'association entre le cancer du rein et l'obésité parmi lesquels la modification du climat hormonal qui pourrait conduire à une élévation des taux d'insuline, des facteurs de croissance apparentés à l'insuline et des oestrogènes, l'augmentation de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal et l'augmentation de la peroxydation lipidique des tubules rénaux proximaux [89]. Par ailleurs, l'obésité prédispose à l'hypertension, à l'artério-néphrosclérose et aux perturbations métaboliques qui favoriseraient l'induction de tumeur dans le rein. Un lien entre le diabète et le risque de cancer du rein a ainsi été observé dans un certain nombre d'études [86].

2.3.2.3 L'hypertension artérielle et/ou ses traitements

Une augmentation du risque de cancer du rein chez les sujets hypertendus est assez constamment retrouvée dans les études épidémiologiques [86]. Les risques relatifs et/ou OR associés varient entre 1, 2 et 3. Il est peu probable que l'hypertension artérielle soit la manifestation précoce d'un cancer du rein encore non diagnostiqué dans la mesure où

plusieurs études prospectives ont montré un gradient de risque entre la pression artérielle mesurée très en amont du diagnostic et le risque de cancer du rein [90,91]. Cependant, il est difficile de séparer les effets de l'hypertension artérielle à proprement parler de celui des traitements de l'hypertension (diurétiques et autres) qui sont tous deux étroitement corrélés [86,89]. L'augmentation chez les personnes hypertendues de facteurs de croissances, angiogéniques ou autres, pourrait être impliquée dans les processus de carcinogénèse rénale [86]. L'association entre le risque de cancer du rein et l'utilisation de diurétique a elle aussi une certaine plausibilité biologique dans la mesure où les diurétiques affectent les cellules du tubule rénal d'où sont issus les carcinomes à cellules rénales [89]. L'hypertension artérielle et l'obésité sont deux facteurs de risque indépendants de cancer du rein [89-91].

2.3.2.4 Les autres facteurs de risque

› Les antalgiques

Une association entre la consommation d'antalgique et le risque de cancer du rein a été suspectée à partir d'un certain nombre d'études épidémiologiques. La relation la plus établie concerne la consommation de phénacétine, antalgique largement utilisé jusque dans les années 1980 puis interdit à la vente [86]. Par ailleurs, un certain nombre d'études ont étudié la consommation d'antalgiques, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens et paracétamol, en lien avec le risque de cancer du rein avec des résultats variables [86;92-94]. Les études épidémiologiques se justifient par la plausibilité biologique des associations, le paracétamol étant l'un des principaux métabolites de la phénacétine, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens étant des molécules connues comme néphrotoxiques chez l'homme et l'animal [93].

› Les facteurs diététiques

Une augmentation du risque de cancer du rein a été rapportée en lien avec la consommation de viande, produits laitiers, margarine et huile alors qu'une alimentation riche en fruits et légumes pourrait avoir un effet protecteur [86,95,96].

› L'alcool

Plusieurs études parues récemment évoquent un rôle protecteur de la consommation modérée d'alcool sur le risque de survenue d'un cancer du rein assorti d'une relation de type dose-effet [97-99]. Une méta-analyse portant sur 12 études prospectives confirme cette relation inverse [100]. Plusieurs mécanismes biologiques sont évoqués pour tenter d'expliquer cette relation. La première hypothèse met en parallèle la quantité d'alcool ingérée et la quantité totale de liquide absorbée. Cette dernière réduirait le risque de développer un cancer du rein en diminuant la concentration des composés cancérigènes dans l'ultrafiltrat glomérulaire et le temps de contact de ces substances avec les cellules épithéliales rénales. L'absence de relation entre la quantité totale de liquide absorbée et la survenue de cancer du rein n'est cependant pas en faveur de la plausibilité de ce mécanisme. Dans la seconde hypothèse, la prise d'alcool diminuerait la résistance à l'insuline contribuant ainsi à réduire le risque de développer un cancer du rein [98]. Cette hypothèse est indirectement étayée par l'augmentation du risque de cancer du rein observée chez les personnes obèses et/ou diabétiques.

› Les facteurs hormonaux et reproductifs

Chez les femmes, des études ont suggéré une augmentation du risque de cancer du rein avec le nombre de naissances, particulièrement visible chez les personnes obèses ou hypertendues [86,101]. L'induction d'adénome et de carcinome rénal chez le hamster après administration d'oestrogènes et la découverte de récepteurs pour les hormones sexuelles dans les tissus rénaux normaux et cancéreux sont des observations en faveur d'un mécanisme hormonal dans la genèse des cancers du rein. Enfin, le lien observé entre l'obésité et le risque de cancer du rein pourrait être expliqué par des modifications hormonales [86].

› Les malformations et/ou pathologies rénales et urinaires

Quelques maladies ou malformations du rein comme la polykystose rénale ou le rein en fer à cheval ont parfois été associées au risque de cancer du rein [79]. Plusieurs études épidémiologiques de type cas-témoins évoquent un lien entre le risque de cancer du rein et les antécédents d'infections des voies urinaires (rein et/ou vessie) ainsi qu'avec les lithiases rénales [96,102].

› Les facteurs génétiques

Environ 2 à 3 % des carcinomes à cellules rénales correspondent à des formes héréditaires de cancer du rein [103]. Les deux principales maladies concernées sont la maladie de Von Hippel Lindau (VHL) et le cancer rénal papillaire héréditaire (HPRC pour Hereditary Papillary Renal Carcinoma). Les tumeurs rencontrées dans la maladie de VHL sont habituellement des adénocarcinomes à cellules claires et sont associées à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur VHL localisé sur le chromosome 3p. Dans le cancer rénal papillaire héréditaire, les tumeurs habituellement rencontrées sont de type papillaire, bilatérales et multifocales, associées à une mutation du protooncogène *c-MET* localisé sur le chromosome 7q [103]. La connaissance des pathologies héréditaires concernées

par un sur-risque de cancer du rein donne des clés pour l'étude des mutations somatiques associées à la survenue des formes sporadiques (non héréditaires) d'adénocarcinome à cellules rénales. Dans les formes sporadiques d'adénocarcinome rénal à cellules claires, une mutation somatique du gène VHL est observée dans près de 70 % des cas alors que dans les formes sporadiques d'adénocarcinome rénal de type papillaire, les mutations somatiques du gène *c-MET* concernent seulement 13 % des cas [1]. Le polymorphisme des gènes impliqués dans l'activation ou la détoxification de composés exogènes ou endogènes a été peu étudié dans le cas du cancer du rein. Quelques études cas-témoins suggèrent cependant des interactions entre le tabagisme et le génotype de la N-acétyltransférase 2 [104] ou entre des expositions professionnelles (métaux, pesticides, solvants) et le génotype des Glutathion S-transférases M1-1 et T1-1 [105].

3. Éléments techniques sur l'usine

La plupart des éléments techniques réunis sur l'usine l'ont été grâce à la collaboration extrêmement active d'un groupe de travail mis en place par la direction de l'usine à la demande de l'InVS. Il était composé non seulement de salariés de l'usine ayant une longue expérience mais encore du médecin du travail et de l'infirmier du service de santé au travail, du responsable du service sécurité, de l'ingénieur sécurité des procédés, du correspondant qualité du site, de l'ingénieur procédés vitamines, de l'agent de maîtrise du service fabrication de la vitamine A, du chef de poste de la vitamine A et du secrétaire du Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT). Des membres de l'InVS (épidémiologistes et hygiéniste industriel) étaient en charge de son animation.

Selon les thèmes abordés, le groupe de travail faisait appel à des « personnes ressources » de l'usine, pour apporter leur expérience des situations étudiées. Ces personnels très divers en termes de types d'emplois (ouvriers, agents de maîtrise, ingénieurs) et de secteurs (productions, laboratoires, services supports) ont permis de prendre en compte le plus grand nombre possible de situations. Pour améliorer la collecte des informations les plus anciennes, des retraités volontaires ont aussi participé à ce groupe.

Par ailleurs, l'ingénieur procédés vitamines qui participait à ce groupe avait synthétisé l'ensemble des rapports et comptes-rendus archivés de l'usine dans un document technique extrêmement complet. Ce document qui recense l'ensemble des activités et produits mis en jeu dans plus de 100 bâtiments de l'usine depuis leur démarrage jusqu'en 2005 (ou la démolition du bâtiment) a servi de base de travail lors des réunions du groupe.

Le groupe de travail s'est réuni à douze reprises entre janvier 2005 et juin 2005. L'ensemble de l'usine a été revu en termes de lieux, procédés, méthodes de production et évolutions des années 1950 à 2003 par le groupe de travail constitué. Cependant, toutes les informations collectées n'ont pas été utilisées pour l'analyse de l'exposition des sujets, seules les informations utilisées pour ce travail sont présentées ci-dessous.

3.1 GÉNÉRALITÉS

Dans un premier temps, l'usine créée en 1858 commercialise de la chaux. Puis, l'entreprise prend une nouvelle orientation en 1928 dans le champ de la recherche sur l'alimentation : « rechercher rationnellement l'équilibre de l'alimentation de l'homme et des animaux ». Si préalablement les recherches étaient principalement dirigées vers l'alimentation animale, la seconde guerre mondiale, entraînant une grave pénurie alimentaire, engendre tout naturellement la production de produits destinés à l'alimentation humaine (concentrats vitaminés, potages, flocons de pommes de terre, café et boissons solubles, pain de guerre...).

En 1942 est créé un laboratoire de spécialités pharmaceutiques, « l'équilibre biologique ». Il se spécialise dans un premier temps dans la vitamine A (dès 1945) et la méthionine (à partir de 1948). De nouveaux acides aminés s'ajoutent progressivement.

Les applications pratiques de la méthionine progressent rapidement ainsi que celle des acides aminés (tryptophane, lysine, valine, leucine, thréonine, phénylalanine). Les additifs nutritionnels pour l'alimentation animale connaissent alors un développement au détriment de l'alimentation humaine. L'usine se spécialise dans la production de vitamines et d'acide aminés dans les années 1950.

Dans les années 1960, l'usine intègre un grand groupe chimique et connaît un essor important. Parallèlement à l'extension des produits existants, une production de vitamine E démarre fin 1967. Le procédé sera sensiblement modifié en 1971, puis en 1988. Au début des années 1980, un changement de procédé dans la fabrication de la vitamine A transforme profondément les conditions et les méthodes de travail.

Durant toutes ces années, de nombreux bâtiments sont construits et les procédés de fabrication et de conditionnement des différentes productions évoluent fortement.

En 2003, le site de production regroupe les entités suivantes :

- l'usine, qui comprend les unités de production (Méthionine, Vitamine A, Vitamine E, formulations vitamines) ainsi que les services supports. Elle se compose du site industriel et de bâtiments situés à l'extérieur de l'enceinte (bâtiment administratif, bâtiment informatique, locaux du CE, restaurant) ;

- le Centre d'étude et de recherche en nutrition (appelé Cern ou ferme expérimentale) ;
- l'unité d'enrobage de méthionine ;
- l'atelier Prémix qui formule des mélanges de vitamines spécifiques.

3.2 LES GRANDES PRODUCTIONS ET SECTEURS DE L'USINE

L'usine comprend quatre secteurs principaux de production chimique (méthionine, acides aminés, vitamines A et E) et un secteur de formulation et conditionnement qui permet d'obtenir, à partir des produits fabriqués et de produits achetés, des produits finis de composition et propriétés physiques adaptées aux demandes des clients.

Comme toute usine chimique, elle a besoin en plus d'une infrastructure spécifique, principalement des laboratoires et pilotes ; un secteur en charge de la régénération de certains intermédiaires de synthèse ; un secteur maintenance des matériels et procédés et un secteur en charge des « utilités » (fluides, chauffage et déchets). Les autres secteurs (administration, restauration, ferme expérimentale, etc.) ne seront pas décrits ici.

Pour chaque secteur de l'usine décrit ci-après, les bâtiments concernés ainsi que les phases de production mises en œuvre sont détaillés. Chaque fois que cela a été possible, les phases ont été regroupées selon une logique chimique, afin de permettre une analyse ultérieure hiérarchisée : par secteurs, bâtiments, regroupements de phases, phases et produits.

3.2.1 Les acides aminés

3.2.1.1 Généralités

Un acide aminé est une molécule organique possédant un squelette carboné et deux fonctions : une amine ($-NH_2$) et un acide carboxylique ($-COOH$). Les acides aminés sont les unités structurales de base des protéines.

On peut distinguer différentes catégories d'acides aminés :

- les acides aminés retrouvés dans les protéines, et capables de participer *in vivo* à la synthèse de ces protéines ;
- les acides aminés retrouvés dans les protéines uniquement après leur biosynthèse ;
- les acides aminés n'existant qu'à l'état libre.

3.2.1.2 La production d'acides aminés dans l'usine (bâtiments 4, E et 21)

Elle a débuté vers 1960 et s'est déroulée dans trois bâtiments différents. Sur l'ensemble des réacteurs de production d'acides aminés, certains tournaient en permanence (pour la production d'aspartates principalement, mais aussi d'acétyl méthioninates), tandis que d'autres fonctionnaient pour des productions temporaires (quelquefois seulement journalières) de différents acides aminés (leucine, valine, thréonine, lysine, acide γ -amino β -hydroxy butyrique ou Gabob, etc.). Sept à huit produits différents pouvaient être fabriqués chaque jour. Cette production impliquait l'emploi de méthanol et d'acétate d'éthyle comme solvants.

Il était difficile de séparer des phases de production particulières dans ces conditions, aussi toutes les phases de production du secteur des acides aminés ont été regroupées.

3.2.1.3 Personnels et conditions de travail pour la synthèse d'acides aminés

Au cours du temps, on a assisté à une amélioration des conditions de travail :

- le bâtiment 4, bas, fermé et mal adapté à la présence de huit réacteurs chimiques engendrait des expositions potentielles plus importantes que le E, mais il a fermé en 1979 ;
- le bâtiment E, fermé lui aussi en 1998, contenait 14 réacteurs ; en 1985, l'ambiance de l'atelier a été améliorée par l'extraction de l'air des étuves de séchage vers l'extérieur du bâtiment ;
- le bâtiment 21 a seulement accueilli une production d'acide aspartique de 1974 à 1988.

3.2.2 Le secteur méthionine

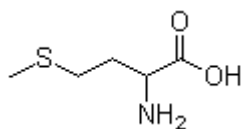
3.2.2.1 Généralités

La méthionine est un acide- α -aminé soufré, son atome de soufre participant à une fonction thioéther ($-S-CH_3$) : l'acide 2-amino, 4-(méthylthio) butyrique. C'est un acide aminé essentiel, non synthétisé par l'homme et présent dans les céréales en faible quantité. Il joue un rôle dans la reproduction, la survie cellulaire, la méthylation des protéines et de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

N° cas : 59-51-8

Formule brute : $C_5H_{11}NO_2S$

Formule développée :



3.2.2.2 La production de méthionine dans l'usine (bâtiments 4, 21, 23, 33 et C)

Les premiers kilos de méthionine ont été produits dès 1949.

La synthèse industrielle de méthionine selon un procédé discontinu est réalisée de 1959 jusqu'en 1973 environ ; de 1959 à 1963, il y a trois chaînes de production de méthionine. A partir de 1963, une quatrième chaîne de synthèse est installée.

À partir de 1972, la méthionine est produite uniquement selon un procédé continu. Ces deux méthodes mettent en jeu les mêmes réactions mais sont articulées de manière différente. Dans les deux cas, en fin de production, différentes phases de purification (filtration, recristallisation, essorage, traitement des eaux mères, etc.) sont nécessaires. Cette synthèse ne nécessite pas d'utilisation de solvants.

La méthionine se présente sous forme de poudre blanche cristallisée, directement commercialisable. Une petite part de la méthionine est vendue après enrobage (voir paragraphe 3.2.6).

Parmi les différentes phases de production de ce secteur, certaines avaient systématiquement lieu dans un environnement proche et faisaient intervenir plusieurs produits identiques ; elles peuvent être regroupées de la manière suivante :

- méthionine / phases en discontinu, y compris synthèse de l'acroléine ;
- méthionine / phases en continu ;
- méthionine / phases de purification (et séchage) ;
- méthionine / phases de traitement des eaux mères.

3.2.2.3 Personnels et conditions de travail pour la synthèse de méthionine

Au début, les opérateurs travaillaient constamment en atelier fermé, puis à partir de 1972, ils ont passé une partie de leur temps dans la première salle de contrôle de l'usine, installée pour le suivi de cette synthèse.

3.2.3 La synthèse de la vitamine A (bâtiments 19, 41, 42, 43 et 44)

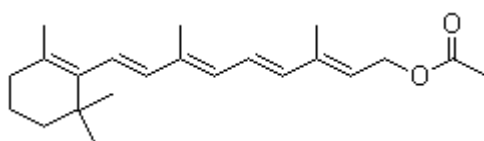
3.2.3.1 Généralités

La vitamine A est une vitamine liposoluble. Dans l'organisme, elle existe sous forme de rétinol, de rétinal, d'acide rétinoïque et de rétinyl phosphate. Ces molécules sont altérées par l'oxygène de l'air, la lumière et la chaleur. Les aliments d'origine animale (viandes, produits laitiers et surtout foie) contiennent du rétinol et des esters de rétinol alors que les végétaux contiennent essentiellement des carotènes précurseurs du rétinol. La vitamine A est impliquée dans la croissance des os et la synthèse de pigments de l'œil.

N° cas : 127-47-9

Formule brute : $C_{22}H_{32}O_2$

Formule développée :



3.2.3.2 La production de vitamine A à l'usine

La vitamine A est tout d'abord extraite de foies de poisson dès l'année 1942, et jusqu'à la fin des années 1950. En 1952 sont effectués des premiers essais de synthèse chimique en laboratoire puis en pilote en 1955.

En 1960 démarre la production industrielle de vitamine A de synthèse (VAS) au bâtiment 19 : c'est le procédé « Vivas », qui perdurera jusqu'en 1983.

À partir de 1981, un nouveau procédé de fabrication appelé « Navas » (Nouvel atelier de vitamine A de synthèse), cohabite avec l'ancien procédé avant de le remplacer. Les premiers essais en laboratoire datent des années 1970, suivis d'un passage en pilote de 1976 à 1985 avec, en parallèle, un démarrage de la production industrielle en novembre 1981, aux bâtiments 41, 42 et 43. Le bâtiment 44 est affecté à la mise en solution des charges solides nécessaires à différentes étapes de la synthèse.

Ces deux procédés divergent dans les premières étapes qui aboutissent à la formation de rétinène (ou rétinol) ; ensuite, on retrouve un schéma commun pour les dernières étapes. Dans les différentes phases de production de ce secteur, certaines avaient systématiquement lieu dans un environnement proche et faisaient intervenir plusieurs produits identiques. Toutes les étapes de synthèse de la VA impliquent une présence importante de solvants : pyridine, hexane, éther, alcools, diméthylformamide, tétrahydrofurane.

Les étapes de la synthèse de la vitamine A peuvent être regroupées de la manière suivante :

- VA / phases communes bêtaionone : phases de synthèse de la bêtaionone communes aux procédés Vivas et Navas ;
- VA / phases Vivas (synthèse du rétinène par le procédé Vivas) : le rétinène produit est chargé des impuretés Vivas ;
- VA / phases Navas (synthèse du rétinène par le procédé Navas) : le rétinène produit est chargé des impuretés Navas ;
- VA / phases communes Rétinol : phases de synthèse du rétinol communes aux deux procédés ;
- VA / phases communes esters de VAS : phases de synthèse de différents esters de VA communes aux deux procédés.

La vitamine A obtenue sous forme d'ester est une huile qui fige à température ambiante. Elle part ensuite vers les ateliers de formulation (voir paragraphe 3.2.6) et est commercialisée sous forme de poudre ou sous forme huileuse.

3.2.3.3 Personnels et conditions de travail pour le procédé Vivas

Cette synthèse est, dans ses premières étapes, identique à celle de la vitamine E avant 1971 (voir paragraphe 3.2.4. VE « ex citral »).

L'ensemble des opérations de production se déroulait dans un même bâtiment fermé. Le processus de fabrication était discontinu et il n'y avait donc pratiquement pas de bouchage des canalisations. En revanche, à chaque fin de cycle de production (cycle pouvant durer de quelques heures à deux postes et demi), il y avait ouverture et rinçage des installations avec des solvants (en général, le solvant de la réaction), entraînant des expositions potentielles importantes.

Avant 1970, les quantités produites étaient compatibles avec le dimensionnement du dispositif de production prévu à l'origine, et le matériel de production était encore en bon état. De 1970 à 1979, une augmentation de la production entraîne une moindre qualité des conditions de travail. En juillet 1979, un incendie détruit le bâtiment ce qui entraîne par la suite une amélioration forte des conditions de travail.

3.2.3.4 Personnels et conditions de travail pour le procédé Navas

Ce procédé faisait intervenir du chlorure de vinyl monomère (CVM) et passait par la synthèse d'un intermédiaire : le chloracétal C5.

Les bâtiments où se déroule la synthèse de vitamine A selon le procédé Navas sont des bâtiments semi-ouverts. Une partie du procédé Navas étant passée directement des essais en laboratoire à la production industrielle sans avoir fait l'objet d'un pilote, beaucoup de réglages restaient à faire ; en particulier, au démarrage du procédé Navas, le chloracétal C5 avait tendance à se dégrader, ce qui provoquait très régulièrement un bouchage des canalisations de l'atelier. Le personnel était alors obligé de les démonter pour les vider et les nettoyer. Au fil des ans, l'acquisition d'un savoir-faire et les améliorations techniques (régénération des solvants, meilleure qualité des matières premières, nouveau système de conduite...) ont permis de réduire considérablement la fréquence des interventions.

Les interventions génératrices d'expositions potentiellement fortes sont survenues essentiellement sur deux phases : les synthèses de l'acétoxyisoprène (AOIP) et du chloracétal C5. De 1982 à 1987, seuls les fabricants effectuaient le débouchage des installations ; ils étaient aussi en charge des travaux de maintenance en urgence (sur les produits chauds) alors que les agents de maintenance, et notamment les mécaniciens, intervenaient généralement en 2^e ligne uniquement sur les pannes (sur les produits froids). Les salariés des entreprises sous-traitantes et le personnel de la maintenance ont commencé à intervenir « à chaud » sur les opérations de débouchage à partir de 1987, puis de moins en moins régulièrement.

3.2.4 La vitamine E

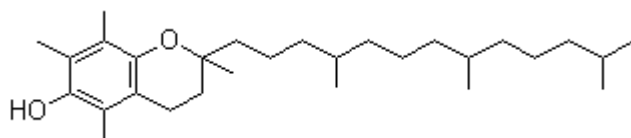
3.2.4.1 Généralités

La vitamine E ou tocophérol est une vitamine liposoluble. Elle est reconnue comme étant essentiellement un antioxydant.

N° cas : 10191-41-0

Formule brute : $C_{29}H_{50}O_2$

Formule développée :



3.2.4.2 La production de vitamine E à l'usine (bâtiments F, G, I, K)

La production de la vitamine E a débuté en 1967, à partir de pseudo-ionone, suivant un procédé partiellement équivalent aux premières étapes de la synthèse Vivas. En 1971 et jusqu'en 1988, ces étapes initiales changent : la synthèse initiale s'effectue à partir de linalol, tandis que les étapes finales restent inchangées.

Dans les différentes phases de production de ce secteur, certaines avaient systématiquement lieu dans un environnement proche et faisaient intervenir plusieurs produits identiques.

Les étapes de la synthèse de la VE peuvent être regroupées de la manière suivante :

- VE / phases « ex citral » : quelques étapes de ce procédé sont identiques à celles de la production de vitamine A par le procédé Vivas ;
- VE / phases géranylacétone : phases de la synthèse de géranylacétone par deux procédés différents ;
- VE / phases de la synthèse d'acétate de VES : synthèse à partir de géranylacétone ; certaines de ces phases impliquent la présence de CVM, en tant que matière première ou produit résiduel ;
- VE / phases phytone : variante dans la synthèse d'acétate de VE, introduite en 2004 ;
- VE / phases TMHQ : phases de synthèse et de récupération du TMHQ.

La synthèse de la vitamine E nécessite la présence de différents solvants : méthanol, alcool isopropylique, acétone.

La vitamine E obtenue sous forme d'acétate est une huile très visqueuse à température ambiante. Une partie de la production est vendue telle quelle, l'autre partie est commercialisée après formulation sous forme de poudre par un procédé d'adsorption ou sous forme huileuse après distillation moléculaire.

3.2.4.3 Personnels et conditions de travail pour la synthèse de vitamine E

Les étapes de la synthèse se font en bâtiments fermés.

De 1971 à 1988, la synthèse de vitamine E se faisait selon un processus discontinu sans salle de contrôle, l'opérateur étant au pied de l'appareil. Les ouvertures d'appareil en fin de cycle de production suivies de lavage étaient toutefois exceptionnelles ; on ne faisait pas de vide. Il y avait possibilité d'émanations de CVM et de tétrahydrofurane lors des chargements de réacteur par le trou d'homme pour la synthèse de nérolidol. Il y avait très peu de bouchage dans cette production.

À partir de 1988, le bâtiment qui produit le triméthylbenzoquinone (TMBQ) et le triméthylhydroquinone (TMHQ) est un bâtiment fermé mais ventilé avec une salle de contrôle. Le procédé de synthèse AGATH (TMBQ/TMHQ) n'a pas été expérimenté en bâtiment pilote et est passé directement du laboratoire à la production industrielle, avec les mises au point en atelier de production que cela entraîne : de 1988 à 1991, 90 % des interventions concernaient le TMBQ/TMHQ.

3.2.5 Autres productions

L'usine a également fabriqué diverses préparations, comme des engrais, des préparations pharmaceutiques (Tranxène[®], oestrogènes), des insecticides (Tupic[®]), des préparations alimentaires (potages, flocons de pommes de terre, café et boissons solubles, etc.), des produits traceurs pour le Cern, des enzymes (Rovabio[®]), etc.

3.2.6 Secteur formulations, conditionnement

La formulation est une activité industrielle consistant à fabriquer des produits homogènes, stables et possédant des propriétés spécifiques, en mélangeant différentes matières premières. Les formulations comprennent un ou plusieurs composés actifs, vitamines et oligo-éléments, ainsi que différents additifs (colorants, parfums, solvants, charges, renforts...).

C'est dans les bâtiments 1, 7, 20, 22, C, H, M, que se faisaient principalement les formulations (granulation, enrobage, etc.) des vitamines A et E, mais aussi H, K, C, B, D, etc. Des produits divers (Microvit A et E, Cryptovit, prémix de concentrés vitaminiques, etc.) étaient réalisés, dont certains spécifiques à des clients précis. La méthionine a été assez peu formulée (Smartamine principalement), car elle se vendait directement.

Quelques rares réactions chimiques co-existaient au sein de certains bâtiments (principalement chimie de la méthionine), mais en règle générale, les personnes employées à la formulation, si elles passaient facilement d'un type de formulation à l'autre, n'avaient que cette activité. Toutes les phases de chaque formulation (formulations méthionine, formulations vitamines A, formulations vitamines E, formulations autres produits) ont été regroupées.

3.2.7 Secteurs soutien chimique et logistique

3.2.7.1 Le secteur recherche et développement : les laboratoires et pilotes

3.2.7.1.1 Les laboratoires de recherche

Pratiquement toutes les productions de l'usine (méthionine, VA, VE, etc.) passent par les laboratoires de recherche (laboratoire 8 ou « laboratoire de la gare ») et l'ensemble des essais de mise au point chimique dans ces laboratoires est impossible à répertorier car de très nombreuses autres réactions ont été testées (quelquefois pour seulement quelques jours). Les personnels de recherche travaillent uniquement en journée par petites équipes et ont toujours été considérés uniquement comme du personnel de laboratoire.

Toutes les phases de synthèse Navas sont passées par le laboratoire 8 ; les premiers montages pour la fabrication du chloracétal C5 datent du deuxième trimestre 1979, et les premières synthèses effectives de chloracétal C5 ont eu lieu en mai 1979.

Lors des réactions chimiques, les ingénieurs et techniciens manipulent l'ensemble des produits de réactions, catalyseurs et solvants nécessaires aux expériences et analyses. Ils utilisent beaucoup de verrerie (pipette, décanteur, colonne...) dont le nettoyage est pris en charge par une autre catégorie de salariés (agents de nettoyage) qui manipule beaucoup moins de réactifs, mais énormément de solvants (acétone plus solvants de réactions spécifiques) afin de pouvoir nettoyer parfaitement.

Le « laboratoire de la gare » est un bâtiment de laboratoires dédié à la recherche chimique et biologique (tests sur animaux), dès 1946 et jusqu'au milieu des années 1970.

Les laboratoires de contrôle s'intéressent uniquement aux produits mis en jeu dans une ou seulement quelques étapes des fabrications réalisées dans l'usine. Les équipes qui assurent le contrôle de la qualité sont en appui à la fabrication et suivent les horaires de production (3x8, 4x8, 5x8 selon les productions et les époques). En général, chaque production a un technicien du contrôle en charge de ses propres analyses ; selon les périodes, cette personne a pu être intégrée à l'équipe de production et être directement basée dans l'atelier.

3.2.7.1.2 Les pilotes (bâtiments 3, 6, 7)

Une fois les étapes des réactions chimiques connues et maîtrisées, et avant de passer à la production industrielle proprement dite, une phase intermédiaire en termes de taille de réacteurs est nécessaire. C'est la phase en pilote qui consiste à tester la (ou les) nouvelle(s) productions en situation réelle de production, tout en continuant à expérimenter et ajuster les conditions industrielles (quantité de réactifs, de catalyseurs, pression, température de réaction...).

Le bâtiment 3 abrite le « pilote-laboratoire » où les manipulations se faisaient à une échelle intermédiaire entre le pilote du bâtiment 6 et le laboratoire : les réacteurs sont encore en verre et de volume nettement moindre qu'en pilote. Entre 1978 et 1980, des phases de la Navas y ont été expérimentées.

Le bâtiment 6 abrite le pilote depuis 1946 et a vu passer la plupart des productions de l'usine (vitamine A, vitamine E, méthionine et acides aminés) ainsi que la mise au point de certaines formulations. Beaucoup de sujets étaient traités simultanément avec une rotation rapide, ce qui rend le repérage des produits utilisés selon les périodes extrêmement difficile.

Le pilote du bâtiment 7 était lui consacré à la mise au point des formulations et mis à part quelques phases de synthèse de produits annexes (catalyseurs pour certaines étapes), l'ensemble des phases qui s'y déroulaient est à rapprocher de celles des bâtiments de formulation des vitamines.

3.2.7.2 La régénération des solvants (bâtiments 14, 15, 18, 42)

L'objectif de ce service est de « remettre à neuf » les solvants utilisés dans les productions en éliminant les impuretés présentes, pour pouvoir les réinjecter (avec un appoint de neuf pour compenser les pertes) les plus purs possibles dans les cycles de fabrication.

Il n'a pas toujours été indépendant : au début, il a été installé directement à côté de la phase de production utilisatrice, où la distillation était réalisée par les opérateurs de fabrication : de 1965 à 1973, la régénération des solvants (éther, hexane, éthanol, méthanol et acétone) se fait à côté de la production de vitamine A selon le procédé Vivas.

Ensuite, une partie de la régénération des solvants servant à la fabrication de vitamine A, plus ceux de la vitamine E et des acides aminés est installée, dans des bâtiments spécifiques : le 15 (construit en 1972) puis le 14 (à partir de 1981) pour répondre aux besoins croissants de régénération par distillation des multiples solvants de l'usine.

Ce sont donc les opérateurs de fabrication de la vitamine A qui assurent à la fois la régénération des solvants utilisés pour leurs synthèses mais aussi celles de la vitamine E, des acides aminés secondaires et pour le pilote (la synthèse de méthionine ne nécessite pas l'utilisation de solvants).

La régénération des solvants est réalisée en plein air ; l'essentiel du travail des opérateurs se déroule en salle de contrôle (salle spécifique à la régénération jusqu'en 1990) et non au pied des colonnes de distillation. Celles-ci s'encrassent facilement du fait des nombreuses impuretés contenues dans les solvants à recycler ; elles sont mises à disposition durant les vacances d'été et tous les appareils sont entièrement nettoyés ; les produits récupérés sont passés en containers à résidus. Les solvants étant de moins en moins encrassés, ces interventions sur les colonnes se sont raréfiées ; à partir des années 2000, les nouveaux équipements et la suppression des containers à résidus ont encore minimisé les possibilités de contact.

Depuis 1990, les opérateurs intervenant à la régénération des solvants partagent la salle de contrôle des opérateurs de fabrication de la vitamine A et sont donc considérés administrativement comme des opérateurs de fabrication de la vitamine A.

Un certain nombre d'autres solvants peuvent être recyclés dans d'autres bâtiments.

3.2.7.3 Les utilités

Le service des utilités a pour but de fournir au reste de l'usine de l'eau sous forme vapeur ou liquide dans des conditions de qualité, température et pression nécessaires à la production. Il est aussi en charge de l'élimination des déchets techniques de l'usine : traitement des eaux (station d'épuration) et incinération. La majeure partie de l'activité du personnel des utilités réside donc dans le suivi des chaudières et incinérateurs.

Il y en a eu plus d'une dizaine, répartis dans divers bâtiments (C2, D, 12, parc 26, 29, 35), certains ayant uniquement brûlé du fioul (peu à peu remplacé par le gaz naturel), et d'autres uniquement des résidus, tandis que d'autres ont été mixtes, sans qu'il soit très facile de remonter à ces informations. Les résidus organiques à brûler étaient stockés dans différents parcs (23, 24, 36, 61). Un incinérateur a été mis en service dès 1984.

Une grande partie des activités du personnel se passe en extérieur sur les parcs de stockage de résidus ou de combustible ainsi que dans les bâtiments abritant le traitement des eaux, les chaudières et l'incinération.

Les personnels des utilités sont donc considérés comme faisant partie d'un groupe dans lequel aucun classement plus fin au niveau des tâches ou des expositions n'est réellement possible.

Les tâches du personnel des utilités les amènent à :

- approvisionner les chaudières en combustible, en particulier en résidus organiques (chaudières à eaux mères de méthionine par exemple). En 2004, 75 % des résidus à brûler provenaient de la vitamine E, 20 % de la vitamine A. Actuellement, un échantillon est analysé toutes les huit heures, le fonctionnement étant entièrement géré par ordinateur. C'est ainsi que 60 % des résidus sont identifiés, le chloracétal C5 n'en représente que 1 % ;
- faire l'entretien courant des chaudières : entretien du brûleur (démontage et nettoyage, réalisé au début toutes les 24 heures), contrôle de la qualité des eaux en entrée/sortie (température, acidité...);
- faire le suivi de la station d'épuration (Ster) et de l'ensemble des effluents aqueux.

3.2.7.4 Le service entretien / maintenance

Le service maintenance entretient les matériels et installations de l'usine, il comprend différents corps de métiers : mécanicien, chaudronnier, instrumentiste, tuyauteur, électricien, etc.

Selon les périodes et les bâtiments, un agent de maintenance pouvait être affecté à un bâtiment ou à une production, et donc relever des mêmes expositions que le personnel de production de ce bâtiment ou intervenir à la demande sur plusieurs secteurs ou l'usine entière, donc en particulier passer dans tous les ateliers de production. Ces opérations ont été de plus en plus sous-traitées.

Lorsque l'agent était intégré à un secteur précis, il pouvait être basé dans un bâtiment de production - voire faire partie de l'équipe de production - ou bien seulement intervenir dans la production au moment des démontages/remontages du matériel à réparer, et effectuer ses réparations au sein du service de maintenance (bâtiment 5) où il était dans ce cas basé.

Lorsqu'un appareil (pompes, vannes, réacteurs, etc.) est à réparer, la procédure comprend trois points essentiels :

- mise à disposition (l'appareil est isolé des lignes de production) : démontage, remontage (étapes *in situ*) ;
- décontamination : l'appareil est nettoyé (souvent par rinçage/pistoletage au solvant) et purgé des résidus des réactions chimiques ;
- réparation, à l'atelier de maintenance, par un ou plusieurs corps de métier.

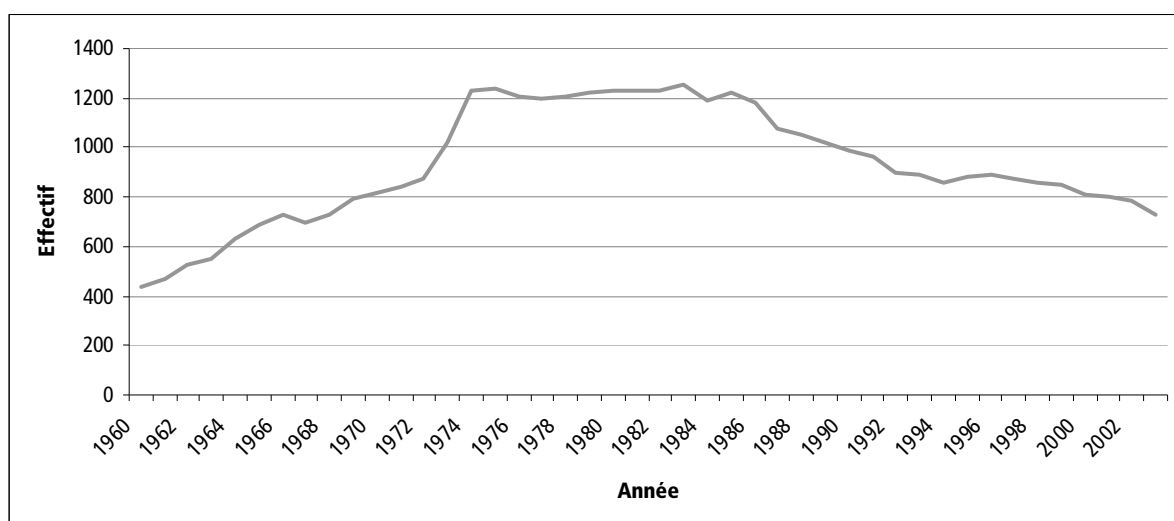
Le travail d'un agent de maintenance impliquait donc les mêmes expositions que celles des phases de travail sur lesquelles il intervenait. Celles-ci étaient en général plus fortes car il devait nettoyer des parties encrassées, rincer aux solvants purs... mais plus courtes puisque l'essentiel de son travail se passait en réparation, en installation de matériel propre et en état ; il impliquait aussi quelques-unes des expositions potentielles à des produits caractéristiques du secteur de l'entretien, mécanique, électrique et de la chaudronnerie : le soudage, les solvants de nettoyage des métaux de type white-spirit ou trichloroéthylène, l'amiante utilisé en presse-étoupe, etc.

3.3 LE PERSONNEL DE L'USINE

En 2003, le site de production emploie 700 personnes et plus de 100 salariés d'entreprises sous-traitantes. En 1983, une centaine de salariés d'une usine de fabrication et de transformation de matières plastiques qui connaît des difficultés, sont embauchés. C'est dans les années 1975-1985 que les effectifs sont les plus importants (figure 1).

FIGURE 1 |

Évolution du nombre de salariés de l'usine de 1960 à 2002



3.3.1 Les ouvriers

Les ouvriers travaillent en secteurs de production ou en entretien sous l'autorité des agents de maîtrise.

Dans les secteurs de production, ils effectuent des tâches diverses : approvisionnement en produits chimiques, surveillance des conditions de réaction, dépotage, échantillonnage, nettoyage des réacteurs, etc. Ils conduisent un ou plusieurs appareils de production, surveillent et corrigent les écarts des paramètres par rapport aux valeurs repères. Ils procèdent aussi à des rondes de surveillance sur les installations afin de détecter les éventuelles anomalies de fonctionnement qu'ils doivent signaler. Ils peuvent être polyvalents ou intervenir sur une seule phase.

Progressivement, la surveillance et les différentes tâches s'effectuent depuis une salle de commande (commune ou propre à un seul atelier), dans laquelle tous les paramètres de production et de fonctionnement des différentes vannes sont reportés sur des écrans de contrôles.

Dans les secteurs d'entretien, ils assurent la maintenance de premier niveau dans un ou plusieurs corps de métier (électricité, plomberie, mécanique, chaudronnerie...). Ils réalisent les opérations d'entretien, de réparation et de maintenance courante. Ils peuvent effectuer le démontage des appareils en fin de cycle pour le nettoyage et entretiennent les installations.

Le travail des ouvriers peut être en continu et organisé en journée, ou posté : 2x8, 3x8, 4x8 ou 5x8, suivant les époques et les productions.

3.3.2 Les techniciens

Les techniciens en production et en laboratoire sont responsables de certains appareillages et analyses, ils appliquent des méthodes d'analyses ou d'essais et participent à la mise au point de nouveaux produits.

Ils réalisent des expériences, des analyses ou des synthèses courantes selon un protocole établi ainsi que des vérifications de composition des produits à toutes les phases de la fabrication :

- analyses sur les matières premières ;
- analyses de la conformité des produits sur des échantillons prélevés à chaque stade du procédé ;
- analyses de qualité des produits finis.

3.3.3 Les agents de maîtrise

En production, les agents de maîtrise planifient et coordonnent les différentes phases du process en répartissant le travail au sein d'une ou plusieurs équipes dont ils ont la responsabilité. Ils veillent au respect des délais, des quantités, de la qualité et des coûts. Ils gèrent et contrôlent l'utilisation des équipements et la circulation des flux et des matières (approvisionnement...). Ils aident les ouvriers lors d'opérations délicates ou de dysfonctionnements sur le cycle de fabrication et remplacent les opérateurs pendant les pauses. En production, ils font des rondes sur le terrain (jusqu'à cinq heures par jour) et ont les mêmes horaires que les ouvriers dont ils sont responsables : en journée ou postés selon les productions. Les agents de maîtrise postés sont appelés chefs de poste. Il y en a un par équipe de fabrication.

En laboratoire, les agents de maîtrise participent à l'organisation de l'activité du laboratoire. En liaison avec les ateliers de fabrication, ils pilotent les tests et les prélèvements réalisés et coordonnent l'équipe chargée des analyses, de la matière première jusqu'au produit fini.

3.3.4 Les ingénieurs / cadres

En production, les ingénieurs définissent et effectuent les travaux de conception, de développement et d'amélioration des produits et des procédés. En laboratoires ou pilotes, ils réalisent des recherches, des études, des mises au point, des analyses et des essais. Ils animent et dirigent des équipes de techniciens et d'agents de maîtrise et peuvent aussi gérer le budget de leurs services.

3.4 HYGIÈNE ET SÉCURITÉ

La direction de l'entreprise assure le suivi de son personnel en matière d'hygiène et sécurité dans le cadre de son système de management « Qualité hygiène sécurité environnement », qui inclut, au côté des responsables administratifs de l'usine, le Service de santé au travail, le CHSCT, et les responsables des services en production, laboratoire ou activités supports.

En dehors du suivi systématique des installations et des personnels, des suivis spécifiques (ambiance de travail, suivis biologiques supplémentaires) sont mis en place pour des produits présentant des toxicités particulières :

- le CVM, classé 1 (cancérogène pour l'homme) par le Circ ;
- le chloracétal C5 pour lequel les résultats de différentes études permettent de conclure à la mutagénicité *in vitro* et *in vivo* avec un tropisme pour les cellules rénales. Une synthèse des études toxicologiques portant sur le chloracétal C5 a été réalisée par l'INRS. Le document complet est présenté en annexe 2.

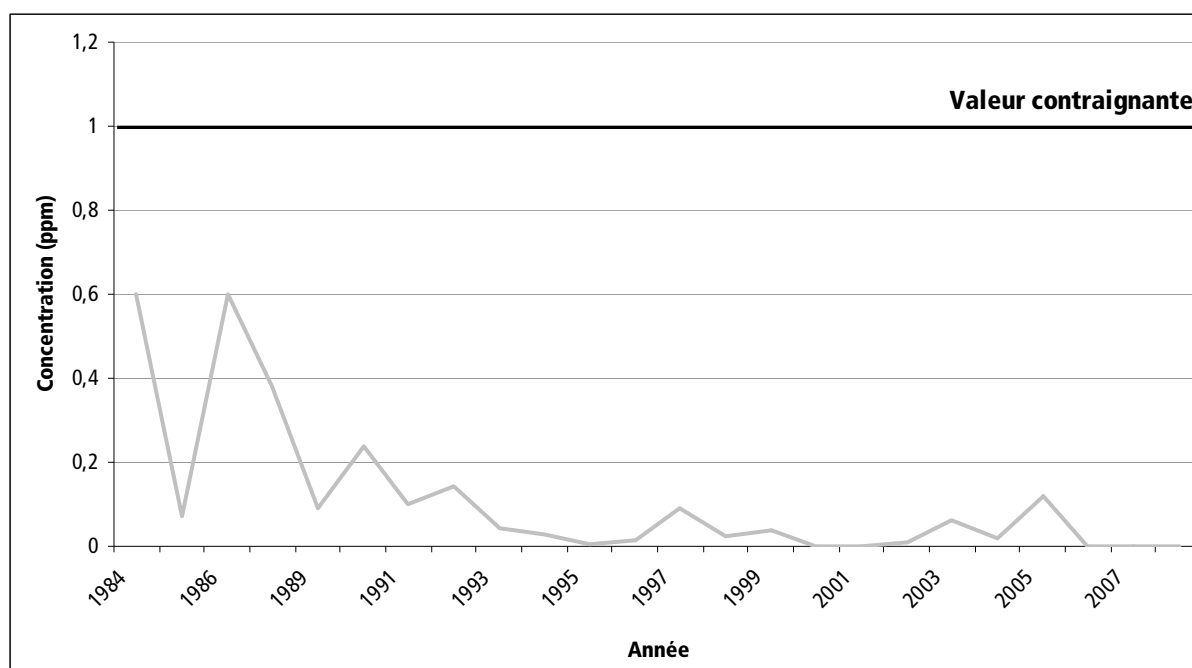
3.4.1 Suivi des expositions à des nuisances professionnelles

Au niveau du CVM, conformément à la réglementation (décret N°80-203 du 12 mars 1980), l'usine a très vite pratiqué des mesures en continu de la concentration dans l'atmosphère des ateliers (suivi de la valeur limite des expositions professionnelles (VLEP) contraignante de 1ppm, ainsi que des valeurs seuils à 5 et 15 ppm), à la vitamine A comme à la vitamine E, et a mis à disposition des équipements de protections individuelles et collectives (combinaisons étanches, masques, aspiration, appareil de respiration autonome). En plus de ces mesures, des études de poste plus ponctuelles ont été réalisées, la plupart au dépotage du CVM qui est l'une des tâches les plus à risque d'exposition.

Depuis 1995, un réseau d'air respirable (Respal) permet aux salariés d'avoir une arrivée d'air sain dans une combinaison étanche et ainsi d'être isolés d'une atmosphère éventuellement polluée. À partir des indicateurs accessibles au Service de santé au travail (moyennes mensuelle et annuelle, nombre de dépassements par mois et par année, avec ou sans évacuation), la figure 2 présente l'évolution de la concentration annuelle moyenne en CVM dans l'atmosphère des ateliers.

FIGURE 2 I

Évolution de la concentration annuelle moyenne en CVM mesurée dans l'usine



En ce qui concerne le chloracétal C5, des mesures ponctuelles ont été réalisées entre 1995 et 2009. Il s'agit de métrologies individuelles au poste (pompes Draëger) permettant d'identifier quelques mesures élevées selon les tâches réalisées.

3.4.2 Suivi des salariés par un programme de dépistage par échographie abdominale

En 1986, le Service de santé au travail de l'entreprise décide d'instaurer un suivi annuel par échographie abdominale et examen sanguin chez les salariés ou ex-salariés de l'usine exposés au CVM au cours de leur vie professionnelle. En effet, dans les années 1980, l'usine de Commentry a accueilli, parmi ses salariés, une centaine de personnes travaillant jusqu'alors dans une usine de fabrication et de transformation de matières plastiques qui fabriquait du chlorure de polyvinyle (PVC) à partir de CVM et qui a fermé définitivement en 1986. L'échographie était au départ centrée sur le foie afin de détecter un éventuel angiosarcome du foie, mais tous les organes de la cavité abdominale faisaient l'objet d'un examen comme en témoigne l'ensemble des comptes-rendus échographiques consultés. L'examen sanguin comprenait une numération formule sanguine et un bilan des fonctions hépatiques et rénales. À l'arrivée du nouveau médecin du travail, ce programme de dépistage a été étendu aux sujets exposés au chloracétal C5 après qu'une étude en 1992 a montré que ce produit était mutagène *in vitro*. Il a été proposé à l'ensemble des personnels de production exposés à des substances chimiques en 2000 et a été étendu à tout le personnel qui le souhaitait en 2002. Depuis cette date, une échographie point zéro (échographie de référence) est demandée pour tous les salariés débutant un emploi exposant à des produits chimiques.

Après cette revue générale de la littérature et la présentation des éléments techniques de l'usine, cette seconde partie du rapport présente les résultats de l'étude de cohorte puis de l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte.

4. Étude de cohorte

4.1 ÉTUDE DE MORTALITÉ PAR CAUSE

4.1.1 Objectifs

L'objectif général de l'étude est d'analyser la mortalité par cause, en particulier par cancer, des salariés et ex-salariés de l'usine. Et plus spécifiquement de :

- rechercher par des comparaisons externes à la cohorte des excès éventuels de mortalité pour certaines pathologies, c'est-à-dire comparer la mortalité de la cohorte à celle d'une population de référence ;
- repérer par des comparaisons internes à la cohorte des secteurs, des postes de travail ou des périodes présentant un risque de décès plus élevé, et plus particulièrement de décès par cancer.

L'étude de cohorte a reçu un avis favorable du comité consultatif de traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS) et l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) (demande d'autorisation N°903246 en date du 6 octobre 2003 (annexe 3)).

4.1.2 Matériel et méthodes

4.1.2.1 Critères d'inclusion dans la cohorte

Les personnes salariées de l'usine ayant travaillé au moins six mois (en cumulé) entre le 1^{er} janvier 1960 et le 31 décembre 2003 sur les sites de Commentry et Montluçon ont été incluses dans la cohorte, soit 2 522 personnes.

L'inclusion des salariés des entreprises sous-traitantes aurait permis d'élargir l'éventail des niveaux d'exposition et d'améliorer la puissance statistique de l'étude. La faisabilité de l'inclusion dans la cohorte des salariés en sous-traitance a été évaluée en 2004 dans une étude portant sur huit entreprises du secteur de la tuyauterie-chaudronnerie et du nettoyage industriel. Les résultats de l'étude de faisabilité sont donnés en annexe 4 de ce rapport. Finalement, il apparaît que peu d'entreprises sous-traitantes étaient en mesure de fournir une liste exhaustive des salariés ayant travaillé sur le site de l'usine. Par ailleurs, les données d'identification et les données professionnelles fournies étaient souvent parcellaires. Des cessions et reprises de personnel d'une entreprise à l'autre ont également été observées. Du fait de l'ensemble de ces facteurs, l'inclusion dans la cohorte des salariés des entreprises sous-traitantes engendrerait des phénomènes de sélection incontrôlables, susceptibles de biaiser considérablement les résultats de l'étude. Par conséquent, il a été décidé de ne pas inclure les salariés des entreprises sous-traitantes dans l'étude de cohorte.

4.1.2.2 Saisie des données d'identification

En raison de leur exhaustivité, les données annuelles de déclaration sociale (Dads) ont été retenues pour l'identification des personnes de l'entreprise incluses dans la cohorte. Les Dads sont utilisées à des fins sociales et fiscales et correspondent à la déclaration par l'employeur, pour chaque salarié, de l'ensemble des rémunérations perçues au cours de l'année. Une saisie des Dads existantes sous forme de registres papier a été réalisée pour les années 1960 à 2003. Elle a eu lieu d'octobre 2003 à mars 2004 et a été réalisée par une technicienne de saisie recrutée par l'usine et supervisée par l'InVS. Les informations saisies sont les suivantes :

- nom de naissance ;
- nom d'usage ;
- prénom(s) ;
- sexe ;
- date de naissance ;
- lieu de naissance ;
- année de la Dads ;
- période travaillée dans l'année ;
- intitulé de l'emploi occupé (pas de donnée sur cette variable entre 1963 et 1969 inclus).

La saisie a été suivie d'une phase de nettoyage et de vérification des données qui a duré d'avril à décembre 2004. Les dates et lieux de naissance manquants ont été recherchés dans les registres d'entrée/sortie de l'entreprise et dans les dossiers individuels conservés par le service du personnel.

4.1.2.3 Obtention du statut vital et des causes de décès

La recherche du statut vital a suivi la procédure décrite dans le décret 98-37 du 16 janvier 1998 qui autorise l'accès aux données relatives aux décès des personnes inscrites au Répertoire national d'identification des personnes physiques (Rnipp) de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Le Rnipp a été interrogé une première fois en décembre 2004 pour connaître le statut vital des personnes incluses dans la cohorte pour la période 1960-2004. Une interrogation complémentaire des mairies de naissance a été effectuée. Une deuxième interrogation du Rnipp a été faite en décembre 2007 pour les personnes qui n'avaient pas été identifiées lors de la première recherche et les personnes non décédées. Pour les personnes décédées, la recherche des causes de décès s'est effectuée auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) pour la période 1968 (début d'enregistrement des causes de décès) à 2007.

Les causes de décès sont codées selon la classification internationale des maladies (CIM) (8^e révision pour 1968-1978, 9^e révision pour 1979-1999 et 10^e révision à partir de 2000). La cause initiale du décès ainsi que les causes associées sont disponibles. Dans toutes les analyses statistiques réalisées, seule la cause initiale est prise en compte.

4.1.2.4 Saisie des données professionnelles et traitement des données manquantes

Pour l'analyse de la mortalité en fonction des paramètres professionnels, le fichier des Dads permet de travailler sur les libellés d'emploi et sur la durée de travail dans l'entreprise. Il ne contient en revanche aucune information sur les secteurs d'activité. Une saisie complémentaire a par conséquent été effectuée à partir des bulletins de paie et des fiches cartonnées (fiches conservées de façon non systématique dans les dossiers du personnel et retraçant l'historique professionnel de la personne entre 1975 et 1983). De 1984 à 2001, les bulletins de paie étaient disponibles sous format microfilmé à Commeny. Pour les années 1965 à 1983, les bulletins de paie sont archivés sous format papier par une société d'archivage située à Besançon. Les informations saisies à partir des bulletins de paie sont les suivantes :

- identifiant de la personne ;
- libellé de l'emploi occupé ;
- code service et/ou libellé de service selon l'information disponible ;
- coefficient de rémunération ;
- avenant à la convention de la chimie.

La saisie des données professionnelles a eu lieu d'avril 2004 à septembre 2005 et a été prise en charge par la technicienne de saisie recrutée par l'entreprise. Elle a nécessité un séjour sur le lieu d'archivage des bulletins de paie à Besançon et le rapatriement d'une grande partie des archives à Commeny. La saisie des informations professionnelles a débuté avant que le fichier définitif d'identification des personnes incluses dans la cohorte soit disponible.

Ce décalage a généré des problèmes de concordance entre fichiers et un important travail de nettoyage.

Selon les périodes, plusieurs systèmes de référencement du service d'affectation ont été utilisés dans les bulletins de paie :

- du 1^{er} janvier 1960 au 31 décembre 1969 : utilisation d'un référencement des services par code ;
- du 1^{er} janvier 1970 au 30 avril 1976 : utilisation d'un référencement des services par code différent de celui utilisé à la période précédente ;
- du 1^{er} mai 1976 au 31 décembre 1983 : utilisation d'un référencement des services par code différent de ceux utilisés aux périodes précédentes ;
- du 1^{er} janvier 1984 au 31 décembre 2003 : utilisation d'un référencement des services par libellé et par code différent de ceux utilisés aux périodes précédentes.

Pour la période 1960-1983, aucun document établissant une correspondance entre le code et le libellé de service n'a été retrouvé dans les archives de l'entreprise. Pour les années 1975 à 1983, une correspondance partielle a été établie grâce au libellé de service porté sur les fiches cartonnées disponibles.

La correspondance entre les codes et les libellés de service pour les périodes anciennes a été établie grâce au groupe de travail décrit au chapitre 3 (Éléments techniques sur l'usine). Il a contribué à fournir la correspondance entre les codes et les libellés de service pour les périodes anciennes et à valider l'ensemble des productions, des postes de l'usine ainsi que leurs évolutions des années 1950 à 2003, recensés dans le document technique de l'usine.

Après saisie des bulletins de paie disponibles et nettoyage du fichier, il s'est avéré qu'un certain nombre de fiches de salaire n'ont pas été retrouvées. Il s'agit de la quasi-totalité des bulletins de paie des ingénieurs/cadres avant 1984, des bulletins de paie de 1980 à 1983 des personnes ayant quitté l'entreprise dans les années 1980 et d'une partie des bulletins de paie antérieurs à 1970.

Sur 2 522 sujets inclus dans la cohorte, 300 (11,9 %) n'avaient pas été saisis dans le fichier des données professionnelles et 839 (33,3 %) avaient une partie de leur carrière professionnelle qui n'avait pas été saisie, soit 4 816 (12,4 %) personnes-années sur un total de 38 758 personnes-années d'emploi dans l'usine. Un travail d'imputation logique a été mené afin de compléter les épisodes professionnels absents et les carrières manquantes. À l'issue de l'imputation logique, 238 historiques professionnels sont encore partiellement ou entièrement manquants (9,4 % de la cohorte) mais ils ne représentent que 516 personnes-années d'emploi (1,3 % personnes-années d'emploi dans l'usine).

À la fin du travail d'établissement d'une correspondance entre le code et le libellé de service et de la démarche d'imputation, chaque épisode professionnel a pu être défini en fonction de la catégorie d'emploi et du secteur d'activité. L'évolution des libellés d'emploi au cours du temps et la nécessité d'homogénéiser les emplois sur l'ensemble de la période d'étude a conduit à un regroupement des emplois en six catégories :

- ouvrier ;
- employé ;
- technicien ;
- agent de maîtrise ;
- ingénieur/cadre ;
- personnel en formation ;

En termes de secteurs d'activité, onze catégories ont été définies :

- production / Vivas (ancien procédé de synthèse de la vitamine A) ;
- production / Navas (nouveau procédé de synthèse de la vitamine A) ;
- production / vitamine E ;
- production / méthionine ou d'acides aminés ;
- production / formulation-conditionnement ;
- production sans autre indication (y compris régénération de solvants de production) ;
- laboratoire / pilote ;
- maintenance et utilités ;
- administratif et commercial ;
- autres activités de l'usine (transport/logistique, formulation et conditionnement de l'insecticide TUPIC, pompiers, bureau d'études, garage et jardin, ferme expérimentale, autre) ;
- non connu (le secteur d'activité n'a pu être déterminé).

4.1.2.5 Analyses statistiques

4.1.2.5.1 Comparaison de la mortalité à celle d'une population de référence

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® version 9.1. Deux populations de référence ont été utilisées : la population française et la population auvergnate. Pour ces deux populations, les taux de mortalité de référence n'étant pas disponibles pour les mêmes périodes, les comparaisons externes ont donc porté sur :

- la période 1968-2006 pour les comparaisons par rapport à la population française, soit 2 506 sujets ;
- la période 1975-2006 pour les comparaisons par rapport à la population auvergnate, soit 2 485 sujets.

Les taux de mortalité de référence n'étant pas disponibles pour l'année 2006, ils ont été supposés identiques à ceux de l'année 2005.

Afin de comparer la mortalité globale et par cause à celle d'une population de référence, une standardisation indirecte a été mise en œuvre selon la classe d'âges (classes d'âges de 5 ans) et l'année [106]. À l'issue de la procédure de standardisation, on obtient un nombre de décès attendus dans la cohorte si le taux de mortalité de la cohorte était similaire à celui de la population de référence. On calcule le rapport entre le nombre de décès observé et le nombre de décès attendu pour obtenir un SMR¹. Le nombre de cas observés suivant une loi de Poisson d'espérance égale au nombre de cas attendu, le calcul de l'IC 95 % du SMR repose sur la loi de Poisson [107].

Les résultats sont donnés séparément chez les hommes et chez les femmes. Ils sont déclinés selon les grandes catégories de causes de décès proposées dans la liste européenne résumée basée sur les CIM 8, 9 et 10. Pour les décès par tumeurs malignes, les résultats sont donnés pour les localisations identifiées par la liste européenne.

4.1.2.5.2 Comparaisons internes à la cohorte

Pour rechercher dans la cohorte, des associations entre la mortalité, la catégorie d'emploi et le secteur d'activité, les risques relatifs de décès ont été estimés par des modèles de régression de Poisson [106] à l'aide de la procédure « proc

¹ Un SMR de 2 signifie qu'on observe deux fois plus de décès par cette pathologie dans la cohorte que dans la population de référence ; un SMR de 0,5 signifie qu'on observe deux fois moins de décès par cette pathologie dans la cohorte que dans la population de référence.

genmod » du logiciel SAS® version 9.1. Les résultats pour la mortalité générale et la mortalité par cancer sont présentés séparément chez les hommes et chez les femmes. De plus, chez les hommes, la mortalité par maladie de l'appareil circulatoire et par maladie de l'appareil digestif a fait l'objet de modélisation. Les autres causes de décès n'ont pas pu être étudiées du fait du trop petit nombre d'événements considérés. Afin de prendre en compte les autres facteurs pouvant influencer sur la mortalité, les analyses ont systématiquement été ajustées sur l'âge et pour certains modèles, la période calendaire.

L'analyse de mortalité par comparaisons internes a été restreinte aux 2 476 personnes (1 920 hommes et 556 femmes) ayant été embauchées dans l'usine jusqu'au 31 décembre 2001 car les bulletins de paie des années 2002 et 2003 n'étaient pas disponibles au moment de la saisie.

Pour l'étude de la mortalité toutes causes, l'analyse porte sur la période 1960-2006 et pour la mortalité spécifique, sur la période 1968-2006.

Pour réaliser des comparaisons internes, il a été nécessaire de regrouper certains secteurs d'activité ou catégories d'emploi entre eux afin de disposer d'un nombre de décès et de personnes-années suffisants dans chaque catégorie.

Chez les hommes, les catégories d'emploi analysées sont :

- ouvrier ;
- employé ;
- technicien ;
- agent de maîtrise ;
- ingénieur / cadre ;
- non connu incluant le personnel en formation.

Chez les femmes, du fait d'un plus faible effectif, il a été possible d'isoler seulement « laboratoire/pilote » et « administratif » pour les secteurs d'activité. Les autres secteurs ont été regroupés en une seule catégorie. Pour les catégories d'emploi, trois catégories ont été distinguées : « ingénieur / cadre / agent de maîtrise et technicien », « employé » et « ouvrier ».

Les risques relatifs en fonction des secteurs d'activité et de la catégorie d'emploi sont calculés en comparant les personnes ayant travaillé au moins une fois dans ce secteur ou cette catégorie d'emploi aux personnes n'y ayant jamais travaillé.

4.1.3 Résultats

4.1.3.1 Description générale de la cohorte

4.1.3.1.1 Inclusion des sujets dans la cohorte et recherche du statut vital

En fin de saisie, le fichier des Dads comportait 44 266 personnes-années d'emploi dans l'entreprise, soit environ 4 200 personnes ayant travaillé entre le 1^{er} janvier 1960 et le 31 décembre 2003. Parmi elles, 2 541 répondait au critère d'inclusion « avoir travaillé au moins six mois en cumulé sur les sites de Commentry et de Montluçon ». Malgré des recherches importantes pour compléter les identifiants indispensables (date et lieu de naissance mais aussi nom de jeune fille pour les femmes mariées), 19 personnes n'ont pu faire l'objet d'une recherche de statut vital et de causes de décès du fait d'identifiants incomplets. Parmi ces 19 personnes, on compte 14 hommes, 4 femmes et une personne de sexe inconnu. Ces 19 personnes ont travaillé dans l'usine entre 1960 et 1985 pour une durée comprise entre six à 16 mois. Le libellé d'emploi mentionné sur les Dads est celui de stagiaire pour dix personnes, ouvrier pour deux personnes, employé pour une personne et agent de maîtrise pour une personne.

Au final, 2 522 personnes ont été incluses dans la cohorte et leurs statuts vitaux ont été recherchés sur les fichiers du Rnipp. Parmi celles-ci, 2 517 personnes ont été identifiées auprès du Rnipp ou des mairies de naissance.

Parmi les 2 522 personnes effectivement incluses dans la cohorte, on dénombre 77 % d'hommes. Il s'agit, pour plus de la moitié, de personnes nées dans les années 1930-1950. Près de 70 % des salariés ont été embauchés avant les années 1980. Les effectifs de nouveaux embauchés diminuent ensuite. Les salariés ont en moyenne passé 16 ans à l'usine (tableau 1).

I TABLEAU 1 I

Caractéristiques sociodémographiques des sujets inclus dans la cohorte

	Hommes		Femmes		Ensemble	
	n	%	n	%	n	%
Année de naissance						
1890-1899	8	0,4	5	0,9	13	0,5
1900-1909	55	2,8	17	3,0	72	2,9
1910-1919	85	4,4	28	4,9	113	4,5
1920-1929	228	11,7	67	11,7	295	11,7
1930-1939	364	18,7	114	20,0	478	19,0
1940-1949	426	21,8	130	22,8	556	22,1
1950-1959	407	20,9	90	15,8	497	19,7
1960-1969	215	11,0	69	12,1	284	11,3
1970-1979	148	7,6	47	8,2	195	7,7
1980-1983	15	0,8	4	0,7	19	0,8
Année d'entrée à l'usine						
1960-1969 ^a	734	37,6	259	45,4	993	9,4
1970-1979	587	30,1	142	24,9	729	28,9
1980-1989	329	16,9	101	17,7	430	17,1
1990-1999	234	12,0	42	7,4	276	10,9
2000-2003	67	3,4	27	4,7	94	3,7
Durée d'emploi à l'usine (en années)^b						
0-4	438	22,5	216	37,8	654	25,9
5-9	298	15,3	64	11,2	362	14,4
10-14	237	12,2	44	7,7	281	11,1
15-19	204	10,5	60	10,5	264	10,5
Durée d'emploi à l'usine (en années)^b						
20-24	223	11,4	55	9,6	278	11,0
25-29	260	13,3	58	10,2	318	12,6
30-34	210	10,8	34	6,0	244	9,7
35-39	73	3,7	36	6,3	109	4,3
40-44	8	0,4	4	0,7	12	0,5
Total	1951		571		2522	

^a Dont salariés déjà présents en 1960.

^b Pour les personnes présentes dans l'usine au 1^{er} janvier 1960, seul le temps passé dans l'usine à partir du 1^{er} janvier 1960 a pu être comptabilisé.

4.1.3.1.2 Description des causes de décès

Au total, 574 décès ont été observés entre le 1^{er} janvier 1960 et le 31 décembre 2006 (487 chez les hommes et 87 chez les femmes). Pour 559 décès de la période 1968-2006 (474 chez les hommes et 85 chez les femmes), les causes de décès ont été identifiées pour 552 sujets (468 chez les hommes et 84 chez les femmes).

Pour cette période, la répartition de la cause initiale des décès selon le sexe est présentée dans le tableau 2. Chez les hommes, la première cause de décès observée correspond aux tumeurs (37 %) devant les maladies cardio-vasculaires (27 %). Chez les femmes, la première cause de décès observée correspond aux maladies cardio-vasculaires (33 %) suivie des tumeurs (29 %). Cette répartition est similaire à celle des causes de décès dans la population française.

I TABLEAU 2 I

Répartition des causes initiales de décès chez les hommes et les femmes (1968-2006)

Causes initiales de décès	Hommes		Femmes	
	n	%	n	%
Maladies infectieuses et parasitaires	9	2	0	
Tuberculose	1		0	
Infection à méningocoques	0		0	
SIDA et maladies à VIH	2		0	
Hépatites virales	0		0	
Tumeurs	174	37	24	29
Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx	7		1	
Tumeur maligne de l'œsophage	4		0	
Tumeur maligne de l'estomac	1		2	
Tumeur maligne du côlon	12		2	
Tumeur maligne du rectum et de l'anus	2		0	
Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	12		0	
Tumeur maligne du pancréas	9		1	
Tumeur maligne du larynx, de la trachée, des bronches et du poumon	48		0	
Mélanome malin de la peau	1		1	
Tumeur maligne du sein	0		4	
Tumeur maligne du col de l'utérus			0	
Tumeur maligne d'autres parties de l'utérus			1	
Tumeur maligne de l'ovaire			3	
Tumeur maligne de la prostate	13			
Tumeur maligne du rein	4		3	
Tumeur maligne de la vessie	7		0	
Tumeur maligne des tissus lymphatiques et hématopoïétiques	15		0	
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques	0		1	1
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	12	3	2	2
Diabète sucré	8		0	
Troubles mentaux et du comportement	14	3	3	4
Abus d'alcool (y compris psychose alcoolique)	10			1
Maladies du système nerveux et des organes des sens	9	2	5	6
Maladies de l'appareil circulatoire	124	27	28	33
Cardiopathies ischémiques	46		9	
Autres cardiopathies	33		7	
Maladies cérébrovasculaires	26		9	
Maladies de l'appareil respiratoire	19	4	6	7
Grippe	0		1	
Pneumonie	1		2	
Maladies chroniques des voies respiratoires inférieures	8		2	
Maladies de l'appareil digestif	47	10	6	7
Ulcère gastro-duodéal	2		0	
Maladie chronique du foie	32		2	
Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	2	<1	0	
Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	1	<1	0	
Maladies de l'appareil génito-urinaire	4	<1	0	
Maladies du rein et de l'uretère	3		0	
Malformations congénitales et anomalies chromosomiques	0		1	1
Malformations congénitales de l'appareil circulatoire	0		1	
Symptômes et états morbides mal définis	9	2	1	1

I TABLEAU 2 (SUITE) I

Répartition des causes initiales de décès chez les hommes et les femmes (1968-2006)

Causes initiales de décès	Hommes		Femmes	
	n	%	n	%
Causes externes de blessure et d'empoisonnement	44	9	7	8
Accidents de transport	10		1	
Chutes accidentelles	5		0	
Intoxications accidentelles	0		0	
Suicides	13		4	
Homicides	1		0	
Événements dont l'intention n'est pas déterminée	5		0	
Total	468		84	

4.1.3.2 Comparaison de la mortalité à celle d'une population de référence

Les hommes de la cohorte ont totalisé 61 375 personnes-années pendant la période 1968-2006. Les femmes de la cohorte ont totalisé 19 448 personnes-années pendant la même période.

Chez les hommes (tableau 3), 474 décès ont été observés entre 1968 et 2006 alors qu'on en attendait 500 si les taux de mortalité dans la cohorte étaient identiques à ceux de la population française. L'analyse de la mortalité par les SMR montre que la mortalité toutes causes ne diffère pas significativement de celle de la population française (SMR=0,95 ; IC 95 % [0,87-1,04]). Il en est de même pour la mortalité tous cancers (SMR=0,96 ; IC 95 % [0,82-1,11]) ou pour chaque localisation tumorale. En particulier, il n'y a pas d'excès de décès par cancer du rein (SMR=1,10 ; IC 95 % [0,30-2,82]). Une sous-mortalité statistiquement significative est observée pour le cancer de l'œsophage et pour le cancer de l'estomac. En revanche, un excès de décès avec un SMR de 1,38 (IC 95 % [1,01-1,84]) est observé pour les décès par maladies digestives non cancéreuses.

Si l'on prend comme référence les taux de mortalité de la région Auvergne et pour la période 1975-2006, les principaux résultats sont similaires. De plus, on n'observe plus d'excès significatif de décès pour les maladies digestives (SMR=1,24 ; IC 95 % [0,90-1,66]).

Chez les femmes (tableau 4), 85 décès ont été observés entre 1968 et 2006 alors qu'on en attendait 95 si les taux de mortalité dans la cohorte étaient identiques à ceux de la population française, la mortalité toutes causes pour la période 1968-2006, ne diffère pas significativement de celle de la population française (SMR=0,89 ; IC 95 % [0,71-1,10]). La mortalité tous cancers n'est pas non plus significativement différente de celle de la population française (SMR=0,97 ; IC 95% [0,83-1,14]). En revanche, un excès de décès statistiquement significatif est observé pour le cancer du rein avec un SMR de 5,31 (IC 95 % [1,09-15,51]). Cependant, cette observation est basée uniquement sur 3 décès observés pour 0,52 décès attendus.

En prenant comme référence les taux de mortalité dans la région Auvergne, le SMR pour cancer du rein reste élevé (SMR=3,36 ; IC 95 % [0,41-12,14]) pour la période 1975-2006, mais il n'est pas statistiquement différent de 1.

Mortalité par causes chez les hommes

Causes de décès	Référence France entière (1968-2006)			Référence Auvergne (1975-2006)				
	Obs.	Att.	SMR	IC 95 %	Obs.	Att.	SMR	IC 95 %
Toutes causes de décès	474	499,66	0,95	0,87-1,04	456	490,18	0,93	0,85-1,02
Maladies infectieuses et parasitaires	9	9,41	0,96	0,44-1,82	9	6,81	1,32	0,60-2,51
Tumeurs	174	178,29	0,98	0,84-1,13	170	171,66	0,99	0,85-1,15
Tumeurs malignes	166	173,71	0,96	0,82-1,11	162	166,36	0,97	0,83-1,14
Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx	7	12,08	0,58	0,23-1,19	7	10,50	0,67	0,27-1,37
Tumeur maligne de l'œsophage	2	9,90	0,20	0,02-0,73	2	9,18	0,22	0,03-0,79
Tumeur maligne de l'estomac	1	7,35	0,14	0,00-0,76	1	6,84	0,15	0,00-0,81
Tumeur maligne du colon	12	10,55	1,14	0,59-1,99	12	10,33	1,16	0,60-2,03
Tumeur maligne du rectum et de l'anus	2	4,43	0,45	0,05-1,63	2	4,57	0,44	0,05-1,58
Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intra-hépatiques	12	9,44	1,27	0,66-2,22	11	11,49	0,96	0,48-1,71
Tumeur maligne du pancréas	9	6,97	1,29	0,59-2,45	9	7,66	1,17	0,54-2,23
Tumeur maligne du larynx, de la trachée, des bronches et du poumon	48	50,04	0,96	0,71-1,27	46	41,64	1,10	0,81-1,47
Mélanome malin de la peau	1	1,26	0,79	0,02-4,43	1	1,24	0,81	0,02-4,51
Tumeur maligne du sein	0	0,31	0,00	0,00-9,60	0	0,33	0,00	0,00-9,16
Tumeur maligne de la prostate	13	11,66	1,11	0,59-1,91	13	12,52	1,04	0,55-1,78
Tumeur maligne du rein	4	3,63	1,10	0,30-2,82	4	4,44	0,90	0,25-2,31
Tumeur maligne de la vessie	7	5,57	1,26	0,51-2,59	7	5,15	1,36	0,55-2,80
Tumeur maligne des tissus lymphatiques et hématopoïétiques	15	10,89	1,38	0,77-2,27	14	10,27	1,36	0,75-2,29
Maladie du sang et des organes hématopoïétiques	0	1,70	0,00	0,00-1,76	0	1,69	0,00	0,00-1,77
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	12	9,85	1,22	0,63-2,13	12	10,70	1,12	0,58-1,96
Troubles mentaux et du comportement	14	10,91	1,28	0,70-2,15	13	13,17	0,99	0,53-1,69
Maladies du système nerveux et des organes des sens	9	11,24	0,80	0,37-1,52	9	11,17	0,81	0,37-1,53
Maladies de l'appareil circulatoire	124	128,21	0,97	0,80-1,15	117	133,96	0,87	0,72-1,05
Maladies de l'appareil respiratoire	19	27,14	0,70	0,42-1,09	19	24,69	0,77	0,46-1,20
Maladies de l'appareil digestif	47	34,04	1,38	1,01-1,84	44	35,51	1,24	0,90-1,66
Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	2	0,67	2,98	0,36-10,77	2	0,54	3,73	0,45-13,48
Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	1	1,47	0,68	0,02-3,79	1	1,60	0,62	0,02-3,47
Maladies de l'appareil génito-urinaire	4	5,19	0,77	0,21-1,97	4	4,98	0,80	0,22-2,06
Malformations congénitales et anomalies chromosomiques	0	0,65	0,00	0,00-4,63	0	0,61	0,00	0,00-4,91
Symptômes et états morbides mal définis	9	21,34	0,42	0,19-0,80	9	15,58	0,58	0,26-1,10
Causes externes de blessure et d'empoisonnement	44	53,76	0,82	0,59-1,10	41	56,79	0,72	0,52-0,98

Obs. : nombre de décès observés / Att. : nombre de décès attendus.

SMR : Standardised Mortality Ratio ou ratio standardisé de mortalité / IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Mortalité par causes chez les femmes

Causes de décès	Référence France entière (1968-2006)			Référence Auvergne (1975-2006)				
	Obs.	Att.	SMR	IC 95 %	Obs.	Att.	SMR	IC 95 %
Toutes causes de décès	85	95,46	0,89	0,71-1,10	82	88,88	0,92	0,73-1,15
Maladies infectieuses et parasitaires	0	1,65	0,00	0,00-1,82	0	1,29	0,00	0,00-2,32
Tumeurs	24	31,22	0,77	0,49-1,14	23	28,69	0,80	0,51-1,20
Tumeurs malignes	23	30,11	0,76	0,48-1,15	22	27,50	0,80	0,50-1,21
Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx	1	0,42	2,38	0,06-13,25	1	0,33	3,08	0,08-17,13
Tumeur maligne de l'œsophage	0	0,36	0,00	0,00-8,35	0	0,28	0,00	0,00-10,82
Tumeur maligne de l'estomac	2	1,13	1,77	0,21-6,41	2	1,01	1,98	0,24-7,14
Tumeur maligne du colon	2	2,63	0,76	0,09-2,75	2	2,48	0,81	0,10-2,91
Tumeur maligne du rectum et de l'anus	0	0,91	0,00	0,00-3,30	0	0,84	0,00	0,00-3,58
Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intra-hépatiques	0	0,83	0,00	0,00-3,62	0	0,71	0,00	0,00-4,22
Tumeur maligne du pancréas	0	1,46	0,00	0,00-2,05	0	1,55	0,00	0,00-1,93
Tumeur maligne du larynx, de la trachée, des bronches et du poumon	0	2,28	0,00	0,00-1,31	0	1,85	0,00	0,00-1,62
Mélanome malin de la peau	1	0,32	3,12	0,08-17,40	1	0,33	3,00	0,08-16,72
Tumeur maligne du sein	4	6,64	0,60	0,16-1,54	4	5,67	0,71	0,19-1,81
Tumeur maligne du col de l'utérus	0	0,59	0,00	0,00-5,11	0	0,46	0,00	0,00-6,50
Tumeur maligne d'autres parties de l'utérus	1	1,43	0,70	0,02-3,88	1	1,41	0,71	0,02-3,94
Tumeur maligne de l'ovaire	3	1,95	1,54	0,32-4,50	3	1,97	1,52	0,31-4,45
Tumeur maligne du rein	3	0,57	5,31	1,09-15,51	2	0,60	3,36	0,41-12,14
Tumeur maligne de la vessie	0	0,42	0,00	0,00-7,15	0	0,35	0,00	0,00-8,54
Tumeur maligne des tissus lymphatiques et hématopoïétiques	0	2,61	0,00	0,00-1,15	0	2,47	0,00	0,00-1,21
Maladie du sang et des organes hématopoïétiques	1	0,45	2,24	0,06-12,45	1	0,42	2,38	0,06-13,27
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	2	3,10	0,65	0,08-2,33	2	3,08	0,65	0,08-2,34
Troubles mentaux et du comportement	3	2,22	1,35	0,28-3,95	3	2,38	1,26	0,26-3,68
Maladies du système nerveux et des organes des sens	5	3,41	1,47	0,48-3,43	5	3,32	1,51	0,49-3,51
Maladies de l'appareil circulatoire	28	27,69	1,01	0,67-1,46	26	27,64	0,94	0,61-1,38
Maladies de l'appareil respiratoire	6	4,77	1,26	0,46-2,74	6	4,33	1,39	0,51-3,02
Maladies de l'appareil digestif	6	5,92	1,01	0,37-2,20	6	4,70	1,28	0,47-2,78
Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	0	0,32	0,00	0,00-9,28	0	0,26	0,00	0,00-11,32
Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	0	0,70	0,00	0,00-4,27	0	0,74	0,00	0,00-4,06
Maladies de l'appareil génito-urinaire	0	1,26	0,00	0,00-2,38	0	1,18	0,00	0,00-2,54
Complications de grossesse, accouchement et puerpéralité	0	0,08	0,00	0,00-37,27	0	0,05	0,00	0,00-61,92
Malformations congénitales et anomalies chromosomiques	1	0,18	5,49	0,14-30,58	1	0,20	5,05	0,13-28,16
Symptômes et états morbides mal définis	1	4,37	0,23	0,01-1,27	1	3,29	0,30	0,01-1,69
Causes externes de blessure et d'empoisonnement	7	7,67	0,91	0,37-1,88	7	7,20	0,97	0,39-2,00

Obs : nombre de décès observés / Att. : nombre de décès attendus.

SMR : Standardised Mortality Ratio ou ratio standardisé de mortalité / IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

4.1.3.3 Comparaison des causes de décès au sein de la cohorte

Chez les hommes, on observe une sous-mortalité statistiquement significative pour toutes causes de décès chez les personnes ayant travaillé au moins une fois dans le secteur « laboratoire/pilote » par rapport à celles n'y ayant jamais travaillé (RR=0,58 ; IC 95 % [0,38-0,90]) (tableau 5). On note également une augmentation statistiquement significative de 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]). Pour les décès par maladies digestives et cardiovasculaires, aucun secteur ne présente de RR significativement élevé (tableau 6).

Si on compare le fait d'avoir travaillé au moins une fois dans une catégorie d'emploi à celui de n'avoir jamais travaillé dans cette catégorie, une augmentation significative du RR est observée pour la catégorie « ouvrier » pour les décès toutes causes (RR=1,66 ; IC 95 % [1,33-2,08]) (tableau 5), pour les décès par cancers (RR=2,09 ; IC 95 % [1,39-3,14]) ainsi que par maladies digestives (RR=3,50 ; IC 95 % [1,39-8,85]) (tableau 6). Un RR significativement bas est observé pour les catégories « ingénieur/cadre » et « technicien » pour les décès toutes causes et les décès par cancer.

Chez les femmes (tableau 7), on n'observe pas d'augmentation significative de risques de décès toutes causes ou par cancer pour l'ensemble des catégories de secteurs d'activité ou d'emploi considérées. Un RR significativement bas est observé chez les personnes ayant travaillé au moins une fois dans le secteur administratif comparé à celles n'y ayant jamais travaillé.

I TABLEAU 5 I

Risques relatifs de décès toutes causes en fonction des secteurs et catégorie d'emploi chez les hommes (1960-2006)

	Décès toutes causes			
	PA= 53 461 / n= 487			
	PA	n	RR	IC 95 %
Secteur				
Administration	7 891	81	0,88	0,70-1,12
Maintenance/utilités	10 297	96	1,09	0,87-1,36
Laboratoire	5 353	22	0,58	0,38-0,90
Production de la vitamine A : procédé Navas	4 047	20	0,77	0,49-1,21
Production de la vitamine A : procédé Vivas	11 942	115	1,13	0,91-1,39
Production de la vitamine E	6 329	44	0,94	0,69-1,28
Production de la méthionine/acides aminés	15 134	162	1,10	0,91-1,33
Formulation/conditionnement	8 681	104	1,11	0,89-1,37
Production non précisé	10 859	150	1,03	0,85-1,25
Autres	9 555	106	1,05	0,85-1,30
Non connu	3 504	36	1,31	0,93-1,84
Catégorie d'emploi				
Ingénieur/cadre	7 076	38	0,45	0,32-0,63
Technicien	6 817	30	0,53	0,36-0,76
Agent de maîtrise	6 174	48	0,65	0,48-0,88
Employé	7 606	75	1,14	0,89-1,46
Ouvrier	38 350	389	1,66	1,33-2,08
Non connu	2 127	10	1,14	0,59-2,09

PA : personne-années / n : nombre de décès.

RR : Risque relatif ajusté sur âge / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

TABLEAU 6 I

Risques relatifs de décès par grandes catégories en fonction des secteurs et catégorie d'emploi chez les hommes (1968-2006)

	Tumeurs malignes				Maladies cardio-vasculaires				Maladies digestives				
	PA	n	RR ^a	IC 95 %	n	RR ^b	IC 95 %	n	RR ^b	IC 95 %	n	RR ^b	IC 95 %
	PA= 50 255 / n= 166				PA=50 255 / n=124				PA=50 255 / n=47				
Secteur													
Administration	7 536	24	0,73	0,47-1,12	19	0,79	0,49-1,29	8	0,91	0,42-1,95			
Maintenance/utilités	9 833	29	0,93	0,62-1,39	27	1,26	0,82-1,92	10	1,18	0,59-2,38			
Laboratoire	5 150	8	0,56	0,27-1,14	4	0,44	0,16-1,20	1	0,25	0,03-1,82			
Production de la vitamine A : procédé Navas	4 047	11	1,03	0,55-1,91	4	0,73	0,27-1,98	1	0,36	0,05-2,61			
Production de la vitamine A : procédé Vivas	11 678	45	1,23	0,87-1,74	24	0,92	0,59-1,44	9	0,83	0,40-1,72			
Production de la vitamine E	6 329	18	1,00	0,61-1,64	8	0,72	0,35-1,48	4	0,82	0,30-2,31			
Production de la méthionine/acides aminés	14 785	58	1,11	0,81-1,53	43	1,18	0,82-1,72	20	1,62	0,91-2,89			
Formulation/conditionnement	8 484	44	1,41	1,00-2,00	21	0,81	0,51-1,29	11	1,25	0,63-2,45			
Production non précisé	9 387	54	1,27	0,91-1,77	37	0,90	0,61-1,33	14	1,06	0,56-2,01			
Autres	9 343	35	0,97	0,67-1,41	26	0,97	0,63-1,50	15	1,77	0,96-3,27			
Non connu	3 242	7	0,84	0,39-1,79	12	1,65	0,90-3,00	2	0,75	0,18-3,10			
Catégorie d'emploi													
Ingénieur/cadre	6 722	11	0,36	0,19-0,66	15	0,75	0,44-1,28	0					
Technicien	6 709	11	0,50	0,27-0,93	7	0,51	0,24-1,10	1	0,17	0,02-1,20			
Agent de maîtrise	5 906	18	0,69	0,42-1,12	15	0,84	0,49-1,45	4	0,56	0,20-1,57			
Employé	7 330	19	0,76	0,47-1,23	18	1,07	0,65-1,77	7	1,06	0,48-2,37			
Ouvrier	36 176	138	2,09	1,39-3,14	93	1,23	0,82-1,85	42	3,50	1,39-8,85			
Non connu	2 031	3	0,98	0,31-3,10	3	1,51	0,48-4,80	1	1,06	0,14-7,79			

PA : personne-années / n : nombre de décès.

RR : Risque relatif ajusté / IC 95% : Intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur âge et période / ^bAjusté sur âge.

I TABLEAU 7 I

Risques relatifs de décès en fonction des secteurs et catégories d'emploi chez les femmes

	Toutes causes de décès (1960-2006) PA=17 379 / n=87				Décès par tumeurs malignes (1968-2006) PA=15 981 / n=23			
	PA	n	RR ^a	IC 95 %	PA	n	RR ^b	IC 95 %
Secteur								
Administration	9 547	51	0,86	0,56-1,33	9 193	9	0,39	0,17-0,90
Laboratoire	5 344	22	0,83	0,51-1,36	4 994	9	1,47	0,64-3,40
Autres	3 462	15	0,69	0,40-1,21	3 182	6	1,27	0,50-3,24
Non connu	2 181	12	1,54	0,83-2,85	1 946	4	1,83	0,62-5,41
Catégorie d'emploi								
Ingénieur / cadre, technicien	4 467	12	0,70	0,38-1,32	4 292	6	1,09	0,43-2,77
Employé	9 523	31	0,98	0,62-1,57	8 888	9	0,81	0,34-1,93
Ouvrier	5 149	47	1,17	0,75-1,84	4 601	11	1,35	0,57-3,20
Non connue	1 450	7	1,55	0,72-3,38	1 376	1	0,70	0,09-5,32

PA : personne-années / n : nombre de décès.

RR : Risque relatif ajusté / IC 95% : Intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur âge et période / ^bAjusté sur âge.

4.1.3.4 Description des caractéristiques professionnelles des personnes décédées de/avec un cancer du rein

Il n'a pas été possible de calculer des risques relatifs de décès par cancer du rein en raison des faibles effectifs. Une description des caractéristiques professionnelles des personnes dont le certificat de décès mentionne un cancer du rein a été réalisée (tableau 8).

L'examen de la cause initiale du décès a permis d'identifier 4 décès chez les hommes et 3 décès chez les femmes pour la période 1968-2006. Le cancer du rein était mentionné parmi les causes associées de décès chez 1 homme. Chez les 3 femmes décédées de cancer du rein, l'étude de leur historique professionnel à partir des données administratives permet d'éliminer un poste à la production de la vitamine A utilisant le procédé Navas. Chez les 5 hommes ayant la mention « cancer du rein » en cause initiale ou causes associées, l'étude de leur historique professionnel ne retrouve aucun poste d'ouvrier de production de la vitamine A avec le procédé Navas, 2 d'entre eux ont travaillé à la maintenance mais avant l'introduction du procédé Navas.

I TABLEAU 8 I

Description des caractéristiques des personnes décédées d'un cancer du rein (cause initiale ou associée) identifiées par la recherche des causes de décès

Sexe	Année de décès	Âge au décès	Période d'emploi dans la cohorte	Secteurs d'activité	Catégorie d'emploi
Féminin	1971	60-64 ans	1960-1971	Production non précisée puis production TUPIC	Ouvrière
Féminin	1978	45-49 ans	1960-1963	Administratif	Femme de ménage
Féminin	2004	85-89 ans	1960-1975	Administratif	Employée
Masculin	1981	55-59 ans	1970-1980	Production Vivas puis maintenance	Ouvrier
Masculin	2000	50-59 ans	1973-1999	Production de la méthionine	Ouvrier
Masculin	2003	75-79 ans	1961-1983	Laboratoire	Technicien puis ingénieur
Masculin	2003	50-54 ans	1973-1975	Production de la méthionine	Ouvrier
Masculin	2004	80-84 ans	1974-1981	Production Vivas puis approvisionnement/expédition	Ouvrier

4.2 ÉTUDE DE LA MORBIDITÉ PAR CANCER DU REIN DANS LA COHORTE RECONSTITUÉE

Une recherche active de cas de cancer du rein supplémentaires parmi les salariés et ex-salariés de l'usine a été conduite. Cette recherche active a porté sur la période allant jusqu'à fin 2003. À partir de janvier 2004, les nouveaux cas de cancer du rein ont été identifiés, soit par des signalements au service de santé au travail de l'usine, soit par la découverte de décès par cancer du rein lors de la recherche du statut vital et des causes de décès. L'étude de la morbidité par cancer du rein à l'intérieur de la cohorte reconstituée a été planifiée *a posteriori*.

L'étude de l'incidence de cancer du rein dans la population de salariés et d'ex-salariés de l'usine comparée à celle la population française par le calcul du SIR a été présentée dans le rapport intermédiaire publié en 2007 [108] et n'est pas reproduite dans ce rapport final.

4.2.1 Objectifs

Les objectifs de l'étude de morbidité par cancer du rein dans la cohorte reconstituée sont les suivants :

- identifier en incidence d'éventuels cas de cancer du rein inconnus jusqu'alors par croisement de la liste des personnes incluses dans la cohorte avec celle des personnes atteintes de cancer du rein ;
- repérer par des comparaisons internes à la cohorte des secteurs d'activité ou des catégories d'emploi plus à risque de survenue de cancer du rein.

4.2.2 Matériel et méthodes

La population est constituée par la cohorte décrite précédemment.

4.2.2.1 Recensement des personnes atteintes de cancer du rein

La recherche de cas supplémentaires de cancer du rein a reçu un avis favorable du CCTIRS et l'autorisation de la Cnil (demande d'autorisation n° 903470 en date du 17 décembre 2003 (annexe 3)).

En l'absence de registres de cancer dans les départements de résidence des salariés de l'usine (Allier, Puy-de-Dôme et dans une moindre mesure Creuse), un dispositif *ad hoc* de recherche loco-régionale des personnes atteintes de cancer du rein a été mis en place.

La recherche des cas s'est faite en deux étapes :

- recensement des personnes atteintes de cancer du rein auprès de l'assurance maladie et des différentes structures de soin et de diagnostic des malades atteints de cancer du rein ;
- croisement des listes de malades avec la liste de salariés et ex-salariés de l'usine.

Afin de réaliser un recensement exhaustif, plusieurs sources de données ont été utilisées :

- les données conservées par les établissements de soin susceptibles de prendre en charge les personnes atteintes de cancer du rein ;
- les comptes-rendus d'anatomo-pathologie diagnostiquant un cancer du rein ;
- les ALD pour cancer du rein pris en charge par le régime général de sécurité sociale de la région Auvergne ;
- les causes de décès mentionnées sur les certificats de décès ;
- les informations recueillies par le service de santé au travail de l'usine.

Afin de cibler les établissements de soin à enquêter, une exploitation de la base de données nationale anonyme du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été menée pour la période 1997-2001 permettant de décrire les filières locorégionales de soin des personnes atteintes de cancer du rein. Les quatre principaux établissements intervenant dans la prise en charge médicale des habitants de la zone de Commeny-Montluçon atteints de cancer du rein ont ainsi été repérés. Il s'agit de :

- la clinique St François St Antoine de Désertines (Allier) ;
- le Centre hospitalier (CH) de Montluçon (Allier) ;
- le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme) ;
- le Centre régional de lutte contre le cancer (CRLCC) Jean Perrin de Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme).

En novembre 2003, l'InVS a pris contact avec chacun de ces quatre établissements de soin (courriers au directeur de l'établissement, au président de la commission médicale d'établissement et au responsable du département d'information médicale). Dans un premier temps, dans chaque établissement, l'identité des personnes ayant séjourné

dans l'établissement et pour lesquelles était mentionné un diagnostic principal, relié ou associé de cancer du rein ou une intervention pour néphrectomie, a été extraite de la base de données du PMSI. Pour les années antérieures à l'existence d'un PMSI exhaustif et de bonne qualité, les services dans lesquels les patients sont diagnostiqués ou traités pour cancer du rein (services de chirurgie et d'urologie) ont été contactés afin d'analyser la disponibilité des archives médicales pouvant servir de base au recensement des personnes atteintes de cancer du rein. Au CH de Montluçon et à la clinique de Désertines, une saisie des archives hospitalières a été réalisée.

Tous les laboratoires d'anatomo-pathologie du département de l'Allier et de Clermont-Ferrand ont été contactés au premier semestre 2004 par l'intermédiaire du président de la fédération française des Centres de regroupement informatique et statistique de données en anatomie et cytologie pathologiques. Les laboratoires d'anatomo-pathologie ont transmis à l'InVS l'identité des personnes pour lesquelles un diagnostic de cancer du rein avait été établi (codes de l'Association pour le développement de l'informatique en cytologie et anatomo-pathologie OHURA7 et BHURA7).

La liste nominative de toutes les personnes prises en charge en ALD pour cancer du rein (catégorie C64 de la CIM10) par le régime général de la sécurité sociale et domiciliées dans l'Allier ou le Puy-de-Dôme a été transmise à l'InVS au premier semestre 2004. Le service de santé au travail de l'usine a également transmis à l'InVS les coordonnées des personnes atteintes de cancer du rein dont le médecin du travail avait eu connaissance.

Du fait de la variabilité des données recueillies, une définition de cas opérationnelle à plusieurs niveaux a été utilisée :

- cas certain : personnes ayant subi une néphrectomie pour cancer du rein et dont le diagnostic a été confirmé par un compte-rendu anatomo-pathologique ;
- cas probable : personnes pour lesquelles les archives consultées font état d'un cancer du rein ou d'une néphrectomie élargie ;
- cas possible : personnes pour lesquelles les archives consultées font état d'une néphrectomie sans autre indication.

Pour chacune des sources citées ci-dessus, le niveau de définition de cas retenu, le nombre de cas de cancer du rein recensés et le type d'archives exploitées figurent dans le tableau 9. Pour chaque source exploitée, une liste nominative a été constituée comprenant tout ou partie des informations suivantes : nom, prénom, sexe, date de naissance complète ou à défaut âge au diagnostic, adresse, circonstances de diagnostic, date et libellé du diagnostic histologique ou à défaut nature et date de l'acte chirurgical pratiqué, coordonnées du médecin traitant.

TABLEAU 9 I

Sources de données exploitées pour le recensement complémentaire de personnes atteintes de cancer du rein

Sources de données	Date de début du recueil	Date de fin du recueil	Nombre de cas certains / probables / possibles
Laboratoires d'anatomo-pathologie			
Laboratoire de Montluçon	Janvier 1989	Décembre 2003	67
Laboratoire de la Pardieu à Clermont-Ferrand	Avril 1988	Décembre 2003	899
Laboratoire République à Clermont-Ferrand	Juin 1988	Décembre 2003	106
Laboratoire du CHU de Clermont-Ferrand	Septembre 1985	Janvier 2004	497
Laboratoire de Vichy	Novembre 1995	Janvier 2004	118
PMSI			
CH de Montluçon	Janvier 1996	Décembre 2003	105
CHU de Clermont-Ferrand	Jan 1997	Jan 2004	478
Archives hospitalières			
Clinique Saint François de Désertines	Janvier 1973	Décembre 2003	468
CRLCC Jean Perrin à Clermont-Ferrand	Janvier 1975	Décembre 2003	780
Service d'urologie du CHU de Clermont-Ferrand	Avril 1972	Décembre 1996	510
CH de Montluçon	1977	Avril 2004	197

I TABLEAU 9 (SUITE) I

Sources de données exploitées pour le recensement complémentaire de personnes atteintes de cancer du rein

Sources de données	Date de début du recueil	Date de fin du recueil	Nombre de cas certains / probables / possibles
Autres			
Régime général d'assurance maladie			450
Médecine du travail	1994	2004	15
Causes de décès	Janvier 1968	Novembre 2007	8

Les listes de malades ont été confrontées à la liste des personnes incluses dans la cohorte pour identifier des salariés ou ex-salariés atteints de cancer du rein non connus auparavant. Le croisement de bases de données a concerné chacune des variables d'identification suivantes seules ou en combinaison : nom, prénom et date de naissance. Pour les cas probables ou possibles de cancer du rein repérés chez des salariés (actuels ou passés) de l'usine, une consultation du dossier médical a permis de confirmer l'identité de la personne et de certifier le diagnostic de cancer du rein. Pour les cancers du rein opérés, la date de diagnostic est la date mentionnée sur le compte-rendu anatomo-pathologique. Pour les cancers du rein n'ayant pas fait l'objet d'une intervention chirurgicale, c'est la date du scanner qui est retenue comme date de diagnostic. Pour les cancers du rein qui ont été repérés à partir des causes de décès et pour lesquelles aucun dossier clinique n'a pu être consulté, seule la date de décès est connue.

Pour les cas survenus à partir de janvier 2004, seule une recherche passive a pu être réalisée avec la recherche du statut vital et des causes de décès parmi les salariés et les ex-salariés de l'usine et les signalements spontanés par les malades faits au service de santé au travail.

4.2.2.2 Recueil des données concernant les échographies annuelles de dépistage

Le DST de l'InVS a souhaité pouvoir décrire le plus précisément possible la population ayant bénéficié de cet examen échographique afin d'essayer de tenir compte de son impact sur les analyses statistiques.

Dans un premier temps, un épidémiologiste du DST de l'InVS aidé du service de santé au travail de l'usine a effectué, de janvier à juin 2005, la saisie des examens échographiques réalisés pour chaque salarié de l'usine à partir des dossiers médicaux conservés par le Service de santé au travail.

Les principales informations recueillies étaient les suivantes :

- identifiant du salarié ;
- date de l'échographie ;
- lieu de l'échographie ;
- anomalies concernant le rein ;
- anomalies concernant les autres organes et vaisseaux de la cavité abdominale ;
- observations.

Toutes les échographies réalisées entre le 10 juin 1986 et le 31 décembre 2003 et dont le compte-rendu figurait dans le dossier médical du salarié ont fait l'objet d'une saisie. Dans un deuxième temps, ont été écartées toutes les échographies réalisées dans un cadre diagnostique et non de dépistage. Les comptes-rendus des échographies réalisées dans le cadre du suivi médical post-professionnel chez les personnes exposées au CVM et prises en charge par la Caisse primaire d'assurance maladie n'ont pas été adressés de façon systématique au service de santé au travail et ne figurent donc pas tous dans la base de données des échographies.

Pour la période comprise entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007, les données des examens échographiques ont été extraites de la base de données du service de santé au travail. Ces données ont été ajoutées aux données saisies par le DST mais les informations recueillies sont moins complètes ; elles comprennent :

- l'identifiant du salarié ;
- la date de l'échographie ;
- la présence ou non d'une anomalie échographique, sans précision sur le type d'anomalie.

En revanche, il n'a pas été possible de procéder à des vérifications minutieuses sur ces données qui auraient nécessité la consultation des dossiers médicaux.

Une description des données du programme de dépistage (jusqu'en 2003) est disponible dans le rapport intermédiaire de février 2007 [108].

4.2.2.3 Analyses statistiques

› Comparaisons internes à la cohorte

Comme pour les comparaisons internes de la mortalité, l'analyse de morbidité par cancer du rein en fonction des caractéristiques professionnelles a été restreinte aux 2 476 personnes (1 920 hommes et 556 femmes) ayant intégré l'entreprise jusqu'au 31 décembre 2001.

Pour rechercher dans la cohorte des associations entre la survenue du cancer du rein, la catégorie d'emploi et le secteur d'activité, les risques relatifs ont été estimés par des modèles de régression de Poisson [106]. Afin de prendre en compte les autres facteurs pouvant influencer sur la morbidité, les analyses ont systématiquement été ajustées sur l'âge et pour certains modèles sur la période calendaire.

Pour cette partie d'analyse, il était important de pouvoir tenir compte de dépistage systématique par échographie abdominale. En effet, le dépistage par échographie abdominale permet un diagnostic précoce du cancer du rein avant l'apparition de signes cliniques, pouvant conduire à l'observation d'une incidence plus élevée chez les sujets bénéficiant du dépistage par rapport à ceux n'en bénéficiant pas. D'autre part, le programme de dépistage dans l'usine était destiné particulièrement, tout au moins à certaines périodes, aux salariés exposés au CVM et au chloracétal C5. Or, l'exposition à ces produits est associée à certains secteurs d'activité : production de la vitamine A utilisant le procédé Navas pour le chloracétal C5 et production de la vitamine A et de la vitamine E pour le CVM ; et à certaines catégories d'emploi : ouvriers et techniciens.

Par conséquent, des risques relatifs élevés de cancer du rein, associés aux secteurs d'activité et aux catégories d'emploi, s'ils étaient observés, pourraient être au moins partiellement expliqués par la pratique du dépistage.

Pour prendre en compte le dépistage par échographie abdominale, un ajustement a été réalisé sur le fait d'avoir bénéficié d'un examen de dépistage.

Cependant, la prise en compte de la pratique d'un examen de dépistage pouvait conduire à un surajustement. De ce fait, il a été décidé de réaliser dans un premier temps des analyses sans ajustement sur le dépistage puis avec ajustement.

En raison d'un faible effectif de cancer du rein chez les femmes, les analyses ont été réalisées chez les hommes, d'une part et chez les hommes et les femmes ensemble, d'autre part.

De plus, pour le calcul de personnes-années, deux périodes ont été considérées : 1960-2007 correspondant à la période de suivi de toute la cohorte et 1980-2007 correspondant à la période pour laquelle la recherche loco-régionale de cas supplémentaires a été sinon exhaustive, au moins effective.

Pour réaliser les comparaisons selon les secteurs d'activité et les catégories d'emploi, il a été nécessaire de regrouper davantage certaines catégories afin de disposer d'un nombre de cas et de personnes-années suffisants dans chaque catégorie.

4.2.3 Résultats

4.2.3.1 Recensement des personnes atteintes de cancer du rein

Entre 1968 et 2007, 27 cas de cancer du rein ont été recensés parmi les sujets inclus dans la cohorte. Le nombre de sources par cas varie entre 1 et 4. Il est en moyenne de 2,3 sources par cas (écart-type 1,2). Quarante pour cent des cas n'ont été signalés que par une seule source. Pour les 3 cas les plus anciens (survenus avant 1984) et 2 des cas survenus en 2004, les causes de décès sont l'unique source de donnée à l'origine du repérage. Le taux de confirmation histologique est de 78 %. Une des personnes présentait un cancer trop avancé et sa tumeur a fait l'objet d'un diagnostic par scanner seul. Pour les 2 cas identifiés par la recherche des causes de décès en 2004, leur diagnostic a été porté également sur les résultats de scanner seul.

La description clinique des cancers du rein diagnostiqués chez les personnes incluses dans la cohorte fait l'objet du tableau 10. Parmi ces personnes, on compte 4,4 fois plus d'hommes que de femmes. Pour les 24 personnes dont le diagnostic de cancer a fait l'objet d'une confirmation clinique ou anatomopathologique, l'âge moyen au diagnostic est d'environ 61 ans. La tumeur mesure en moyenne 4,2 cm et il s'agit majoritairement d'adénocarcinomes à cellules claires. Douze personnes (44 % des personnes atteintes de cancer du rein) ont bénéficié du programme de dépistage par échographie abdominale mis en place par le service de santé au travail de l'entreprise. C'est sur la période calendaire 1999-2003 que le plus grand nombre de cas ont été diagnostiqués (figure 3).

I TABLEAU 10 I

Description clinique des cancers du rein diagnostiqués

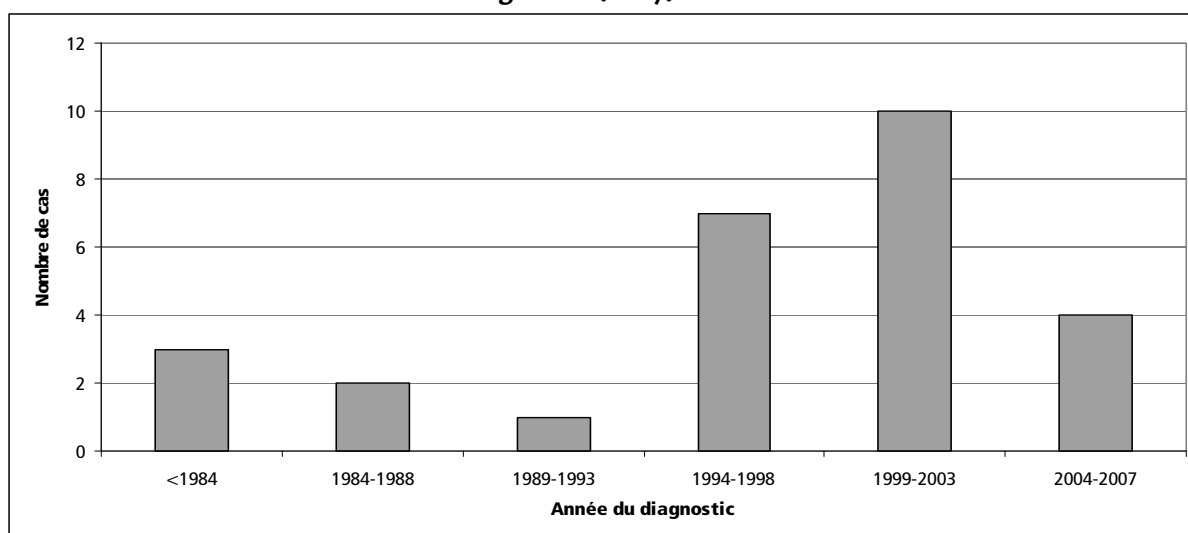
	Effectif	Estimation
Sex-ratio	22H/5F	4,4
Age au diagnostic en années : moyenne (écart-type) ^a	24	60,7 (12,5)
Taille de la tumeur au diagnostic en cm : moyenne (écart-type) ^b	21	4,2 (3,1)
Type anatomopathologique^b		
Adénocarcinome à cellules claires	17	81 %
Adénocarcinome papillaire	4	19 %
Dépistage par le service de santé au travail	12	44 %

^aConnu uniquement pour 24 cas.

^bConnu uniquement pour 21 cas.

I FIGURE 3 I

Distribution des cas selon l'année de diagnostic (n=27)



Bien que la différence ne soit pas significative, les personnes ayant participé au programme de dépistage par échographie abdominale mis en place par le service de santé au travail de l'entreprise sont en moyenne plus jeunes au diagnostic que les personnes n'y ayant pas participé (tableau 11). Au diagnostic, la tumeur a une taille moyenne de 3,3 cm chez les personnes ayant bénéficié du programme du dépistage et de 5,3 cm chez les personnes non dépistées (différence non statistiquement significative). Au 31 décembre 2007, 10 personnes sont décédées chez les non-dépistés tandis qu'un seul décès est observé chez les dépistés.

I TABLEAU 11 I

Comparaison de l'âge au diagnostic et de la taille de la tumeur selon la participation au programme de dépistage mis en place par le service de santé au travail de l'entreprise

	Cas dépistés		Cas non dépistés		p
	n	Moyenne (écart-type)	n	Moyenne (écart-type)	
Âge au diagnostic	12	56,7 (9,5)	15	62,8 (14,2)	ns
Taille de la tumeur en cm ^a	11	3,3 (1,7)	10	5,3 (4,0)	ns

^aConnu uniquement pour 21 cas.

4.2.3.2 Morbidité par cancer du rein selon le secteur d'activité et la catégorie d'emploi

Pour la période 1960-2006, les 1 920 hommes ont totalisé 54 627 personnes-années et on observe 22 cas de cancer du rein.

Dans une analyse sans ajustement sur le dépistage, le fait d'avoir travaillé au moins une fois dans le secteur maintenance/utilité multiplie par trois le risque du cancer du rein (RR=2,83 ; IC 95 % [1,21-6,63]). Pour la production de la vitamine A utilisant le procédé Navas, le RR est de 2,67 mais le seuil de signification statistique n'est pas atteint (IC 95 % [0,95-7,47]) (tableau 12).

L'ajustement sur le dépistage montre un RR de survenue de cancer du rein toujours significativement élevé pour le secteur maintenance/utilité qui diminue peu par rapport au RR non ajusté. Pour le secteur de la production de la vitamine A selon le procédé Navas, le RR observé diminue après ajustement sur le dépistage.

Concernant les catégories d'emploi, le fait d'avoir été ouvrier est associé à un RR significativement élevé de 4,55 (IC 95% [1,06-19,49]) sans ajustement sur le dépistage. L'ajustement sur le dépistage fait baisser les risques relatifs aux alentours de 3,5 et la signification statistique disparaît.

Les analyses réalisées chez les hommes et les femmes ensemble montrent des résultats similaires (tableau 13). L'inclusion des femmes dans les analyses permet d'avoir un nombre de cas de cancer et un effectif de personnes-années plus importants (72 393 personnes-années et 27 cas de cancer du rein).

Les résultats pour la période 1980-2007 diffèrent peu de ceux obtenus pour la période 1960-2007 (résultats non présentés).

TABLEAU 12 I

Risques relatifs de survenue de cancer du rein en fonction des secteurs et catégories d'emploi chez les hommes (1960-2007)

	PA	n	RR ^a	IC 95 %	RR ^b	IC 95 %
Secteur						
Administration	8 125	1	0,20	0,03-1,50	0,28	0,04-2,11
Maintenance/utilités	10 120	9	2,83	1,21-6,63	2,54	1,08-5,99
Laboratoire	5 511	2	0,83	0,19-3,56	0,85	0,20-3,63
Production de la vitamine A : procédé Navas	4 183	5	2,67	0,95-7,47	1,59	0,54-4,65
Production de la vitamine A : procédé Vivas	12 131	7	1,53	0,62-3,79	1,28	0,51-3,19
Production de la vitamine E	6 522	2	0,63	0,15-2,72	0,33	0,08-1,48
Production de la méthionine/acides aminés	15 420	7	1,09	0,44-2,68	1,05	0,43-2,59
Formulation/conditionnement	8 936	1	0,19	0,03-1,43	0,18	0,02-1,31
Production non précisée	11 000	1	0,19	0,03-1,45	0,20	0,03-1,55
Autres	9 840	1	0,17	0,02-1,28	0,19	0,03-1,44
Catégorie d'emploi						
Ingénieur/cadre	7 299	2	0,48	0,11-2,07	0,79	0,18-3,55
Technicien	7 054	5	1,55	0,57-4,27	1,24	0,45-3,45
Agent de maîtrise	6 333	3	0,92	0,27-3,13	0,72	0,21-2,46
Employé	7 806	1	0,25	0,03-1,82	0,25	0,03-1,87
Ouvrier	39 065	20	4,55	1,06-19,49	3,35	0,77-14,63

PA : personnes-années / n : nombre de cas de cancer du rein.

RR^a : risque relatif ajusté sur âge et période / RR^b : risque relatif ajusté sur âge, période et dépistage.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

I TABLEAU 13 I

Risques relatifs de survenue de cancer du rein en fonction des secteurs et catégories d'emploi chez les hommes et les femmes (1960-2007)

	PA	n	RR ^a	IC 95 %	RR ^b	IC 95 %
Secteur						
Administration	10 075	5	0,61	0,22-1,72	0,77	0,26-2,26
Maintenance / utilités	10 709	9	2,80	1,21-6,51	2,57	1,10-6,00
Laboratoire	10 988	2	0,46	0,11-1,98	0,44	0,10-1,92
Production de la vitamine A : procédé Navas	4 234	5	3,03	1,09-8,46	1,73	0,59-5,05
Production de la vitamine A : procédé Vivas	12 159	7	1,56	0,63-3,83	1,30	0,53-3,23
Production de la vitamine E	6 560	2	0,67	0,16-2,89	0,33	0,08-1,48
Production de la méthionine/acides aminés	15 530	7	1,07	0,44-2,64	1,06	0,43-2,60
Formulation/conditionnement	9 473	1	0,19	0,03-1,41	0,17	0,02-1,28
Production non précisée	12 102	2	0,34	0,08-1,46	0,36	0,08-1,58
Autres	12 411	3	0,50	0,15-1,66	0,55	0,17-1,84
Catégorie d'emploi						
Ingénieur/cadre	8 226	2	0,47	0,11-1,99	0,73	0,17-3,20
Technicien	10 271	5	1,19	0,44-3,18	0,97	0,36-2,62
Agent de maîtrise	7 968	3	0,79	0,24-2,63	0,64	0,19-2,14
Employé	17 530	4	0,56	0,18-1,73	0,57	0,18-1,76
Ouvrier	44 291	23	3,94	1,30-11,96	3,20	1,03-9,98

PA : personnes-années / n : nombre de cas de cancer du rein.

RR^a : risque relatif ajusté sur âge et période / RR^b : risque relatif ajusté sur âge, période et dépistage.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

5. Étude cas-témoins

5.1 OBJECTIF

L'objectif général de l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte des salariés et ex-salariés de l'usine chimique est de repérer les caractéristiques professionnelles associées à l'excès de risque de cancer du rein. Plus spécifiquement, il s'agit de :

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

L'étude cas-témoins a reçu un avis favorable du CCTIRS et l'autorisation de la Cnil (demande d'autorisation N°904436 en date du 29 décembre 2004 (annexe 3)).

5.2 MATÉRIEL ET MÉTHODES

5.2.1 Sélection des cas

5.2.1.1 Définition d'un cas

Dans cette étude, ont été incluses les personnes nées à partir de 1925 et ayant travaillé sur le site de l'usine chimique pour une durée minimale de six mois à partir de 1960 (date de début de reconstitution de la cohorte) et pour lesquelles un diagnostic de cancer du rein a été porté entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 décembre 2003.

Tous les cas de cancer du rein ont été retenus pour l'inclusion dans l'étude, que le diagnostic soit posé sur un compte-rendu anatomopathologique, sur un scanner abdominal (pour les cancers très évolués qui n'ont pas fait l'objet d'une intervention chirurgicale) ou qu'il figure explicitement sur un certificat de décès en cause initiale (code 189.0 pour la 9^e révision de la CIM ou code C64 pour la 10^e révision de la CIM).

5.2.1.2 Recensement complémentaire des cas

Dix cas confirmés constituaient le cluster initial. Afin d'identifier d'éventuels cas de cancer du rein inconnus jusqu'alors parmi les personnes incluses dans la cohorte, un dispositif de recensement des personnes atteintes de cancer a été mis en place à l'échelon local et régional. Ce dispositif est décrit précisément dans le chapitre 4.2.2.1.

5.2.2 Sélection des témoins

5.2.2.1 Définition d'un témoin

Les témoins ont été appariés aux cas selon deux critères : le sexe et l'âge (plus ou moins 2,5 ans). Un témoin est défini comme une personne de la cohorte non décédée, indemne de cancer du rein à la date de diagnostic du cas auquel il est apparié et ayant commencé à travailler dans l'usine avant cette date.

5.2.2.2 Tirage au sort des témoins

Un calcul de puissance *a priori* avait permis de constater qu'au-delà de 4 ou 5 témoins par cas, la puissance n'augmentait que faiblement. Par conséquent, il a été décidé de choisir 5 témoins par cas. Les témoins ont été tirés au sort dans la cohorte par une méthode en densité d'incidence [109]. Pour chaque cas, une strate de risque a été définie, elle est constituée par toutes les personnes incluses dans la cohorte, de même sexe, de même âge (à plus ou moins deux ans et demi) et à risque de développer un cancer du rein à la date de diagnostic du cas (c'est-à-dire non décédées et non atteintes de cancer à cette date). Un nombre aléatoire a été généré pour chaque personne de la liste et un classement a été effectué par ordre croissant du nombre aléatoire. Les cinq premières personnes ont été incluses dans la liste principale de témoins. Afin de tenir compte des perdus de vue et des refus potentiels, une liste complémentaire a été constituée par les cinq personnes suivantes dans l'ordre de la liste.

5.2.3 Le questionnaire d'enquête

5.2.3.1 Choix des variables figurant dans le questionnaire

Le questionnaire mis au point devait permettre, d'une part d'évaluer l'exposition aux composés chimiques présents sur le site de l'usine chimique au cours des quarante dernières années, et d'autre part, de renseigner l'exposition à différents facteurs de risque connus ou supposés de cancer du rein susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de confusion. Devant la plausibilité de l'origine professionnelle de l'agrégat observé et la multiplicité des facteurs de risque supposés de cancer du rein, il a été nécessaire de limiter le nombre de questions relatives à des facteurs extra-professionnels.

En termes de facteurs de risques professionnels de cancer du rein, le questionnaire a été bâti de façon à renseigner l'exposition aux produits ou familles de produits suivants :

- CVM ;
- chloracétal C5 ;
- trichloroéthylène et solvants chlorés ;
- solvants pétroliers ;
- solvants oxygénés ;
- amiante ;
- cadmium et composés minéraux ;
- plomb minéral et poussières de plomb ;
- fumées de soudage à l'arc ;
- fumées de soudage au chalumeau ;
- fumées de brasage / fumées de plomb ;
- fluides de coupes (huiles entières et fluides aqueux, y compris d'origine pétrolière ou synthétique) ;
- lubrifiants, fluides hydrauliques et autres huiles minérales d'origine pétrolière ;
- HAP ;
- source de rayonnements ionisants ;
- produits phytosanitaires.

En termes de facteurs de risque extraprofessionnels de cancer du rein, le questionnaire comprend des questions relatives à :

- l'hypertension ;
- l'obésité ;
- le tabagisme ;
- les antécédents personnels de cancer ;
- les antécédents personnels de maladie, malformation ou anomalie du rein ou de l'appareil urinaire ;
- les antécédents familiaux de maladie, de malformation ou anomalie du rein ;
- les antécédents de migraine et leur traitement ;
- les antécédents familiaux de cancer ;
- les antécédents familiaux de maladie, de malformation ou anomalie du rein.

Certains facteurs de risque extraprofessionnels ont été délibérément écartés du questionnaire. Il s'agit notamment de :

- la consommation d'alcool : l'effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool sur le risque de cancer du rein était en 2004 encore peu documenté dans la littérature ;
- l'exposition à l'arsenic à travers l'eau de boisson : en effet, on sait que l'Auvergne est la région de France où la teneur en arsenic de l'eau de boisson est la plus élevée [110]. L'étude de la littérature montre que la relation entre l'exposition à l'arsenic et le risque de cancer du rein est essentiellement décrite dans des études écologiques sujettes à de nombreux biais. L'évaluation de l'exposition à l'arsenic par l'eau de boisson aurait nécessité d'introduire dans le questionnaire un jeu de questions assez important (historique des lieux de résidence, fréquence et quantité d'eau du robinet consommée, fréquence et quantité d'eau de puits consommée, consommation de poissons pêchés localement) ;
- l'exposition à la phénacétine : la phénacétine est un antalgique qui a été utilisé jusque dans la moitié des années 1980 puis interdit à la vente. En France, ce principe actif était fréquemment utilisé en association dans des médicaments à visée antalgique. Plus de 70 spécialités à base de phénacétine ont ainsi été mises sur le marché.

À l'interdiction de la vente de phénacétine, la formulation des cocktails antalgiques a été modifiée mais, bien souvent, les noms de spécialité n'ont pas été changés. Dans les années 1960 et 1970, les laboratoires pharmaceutiques qui jouxtaient le site de l'usine chimique assuraient notamment la formulation et la commercialisation de suppositoires de Salgydal à l'Amidopyrine®. Il apparaissait donc particulièrement difficile d'interroger les personnes incluses dans l'étude cas-témoins sur leur consommation de près de 70 médicaments qui existent parfois encore aujourd'hui mais qui ne contiennent plus de phénacétine depuis près de 20 ans. L'effort

aurait été important et la qualité des données recueillies discutable. Seules quelques questions portant sur les antécédents de migraine, leur fréquence et les médicaments consommés à cette occasion ont été conservées dans le questionnaire. Une question portant sur l'utilisation de suppositoires de Salgydal à l'Amidopyrine® a également été maintenue.

5.2.3.2 Architecture du questionnaire

Le questionnaire d'enquête, donné en annexe 5 de ce rapport, est composé de quatre volets :

- un volet sociodémographique ;
- un volet professionnel ;
- un volet activités générales ;
- un volet médical.

5.2.3.3 Le volet sociodémographique

Le volet sociodémographique relève les informations suivantes :

- numéro d'anonymat constitué du numéro d'enquêteur et d'un numéro d'ordre ;
- données d'identification et coordonnées de la personne incluse dans l'étude ;
- en cas de décès de la personne, données d'identification et coordonnées des proches et des collègues interrogés en lieu et place de la personne ;
- situation familiale de la personne incluse ;
- diplôme le plus élevé obtenu.

Après passation du questionnaire, la feuille comportant les données nominatives a été détachée du questionnaire et archivée séparément.

5.2.3.4 Le volet professionnel

Le volet professionnel est de loin la partie la plus importante du questionnaire. Dans un premier temps, un historique professionnel complet est renseigné décrivant brièvement les différents emplois occupés par la personne à l'usine et en dehors de l'usine. L'historique professionnel recueille les dates de début et de fin des emplois, les intitulés des emplois et les différentes entreprises où le sujet a travaillé. Dans un second temps, chaque emploi est détaillé dans un module spécifique selon qu'il s'agissait d'un emploi au sein de l'usine chimique, d'un emploi au sein de l'usine de fabrication de PVC ou d'un emploi autre. Chaque descriptif professionnel comprend des questions fermées, mais aussi des questions ouvertes pour permettre au sujet des descriptions libres de ses tâches, produits, ambiances de travail, etc.

› Questionnaire professionnel hors de l'usine

Ce questionnaire détaille les emplois effectués avant ou après le passage dans l'usine. Il recueille pour chaque épisode professionnel : les dates, l'intitulé de l'emploi, le secteur d'activité, le nom de l'entreprise et les principales tâches effectuées dans cet emploi. Le questionnaire spécifique aux emplois tenus dans l'usine de fabrication et de transformation de matières plastiques comporte différentes questions sur les expositions professionnelles au CVM.

› Questionnaire professionnel dans l'usine

Ce questionnaire détaille les différents emplois tenus au sein de l'usine chimique. Il recueille entre autres, pour chaque emploi, les dates, les intitulés des postes, le service, la production, les phases de production et les tâches effectuées.

5.2.3.5 Le volet activité générale

Ce questionnaire permet de recueillir les informations sur des expositions éventuelles à des facteurs de risque suspectés au cours d'activités exercées dans un cadre professionnel ou non (peinture, entretien de joints, entretien de véhicules, calorifugeage, etc.).

5.2.3.6 Le volet médical

Il recueille les informations sur les antécédents médicaux personnels et familiaux de pathologies ainsi que sur les habitudes tabagiques. L'historique des échographies avec les circonstances de réalisation ont été recueillis pour chaque sujet.

5.2.3.7 Modalités de passation du questionnaire

Les personnes incluses dans l'étude cas-témoins ont reçu un courrier, puis ont été contactées par téléphone. Après prise de rendez-vous au service de médecine du travail de l'usine ou à leur domicile, elles ont été interrogées en face à face entre juillet 2005 et mai 2006 par l'un des quatre enquêteurs de l'InVS.

Pour les personnes décédées, une personne de la famille proche a été contactée pour remplir les modules de questionnaire portant sur les caractéristiques sociodémographiques, l'historique professionnel et le questionnaire

médical. Un ou plusieurs collègues de travail ont également été interrogés pour recueillir la description détaillée de chaque épisode professionnel au sein de l'usine.

La durée de passation des questionnaires variait de 30 minutes à 5 heures, selon la longueur de l'historique professionnel.

5.2.4 Saisie et qualité des données

La saisie des questionnaires a été réalisée avec le logiciel Access®. La qualité de remplissage dépendait fortement des items : les données sociodémographiques et de consommation tabagique comportent peu de données manquantes ; en revanche, les informations sur les antécédents médicaux personnels et familiaux étaient souvent manquantes, en particulier les âges au diagnostic.

Concernant l'historique des échographies, les circonstances de réalisation ainsi que les dates exactes ont été très partiellement renseignées. Or, il était important de prendre seulement en compte les examens échographiques réalisés dans le cadre du dépistage systématique. Les informations sur les examens échographiques issues du questionnaire n'étant pas très précises, elles ont été recherchées directement dans le fichier des personnes ayant bénéficié d'examens échographiques de dépistage (paragraphe 4.2.2.2).

L'historique de carrière était en général bien renseigné, à l'exception des mois de début ou fin d'emploi. Pour les questionnaires professionnels spécifiques et le volet activité générale, seules les dates, libellés et réponses aux questions fermées ont été saisis. Les tâches et les activités étaient décrites précisément mais ces données n'ont pas été saisies, elles ont été utilisées lors des évaluations des expositions professionnelles.

5.2.5 L'évaluation des expositions professionnelles

L'évaluation des expositions professionnelles des sujets inclus dans l'étude cas-témoins s'appuie sur les informations recueillies à l'aide des questionnaires professionnels et permet de mieux cerner l'ensemble du parcours professionnel. L'évaluation a été réalisée à l'aveugle vis-à-vis du statut cas ou témoin de la personne.

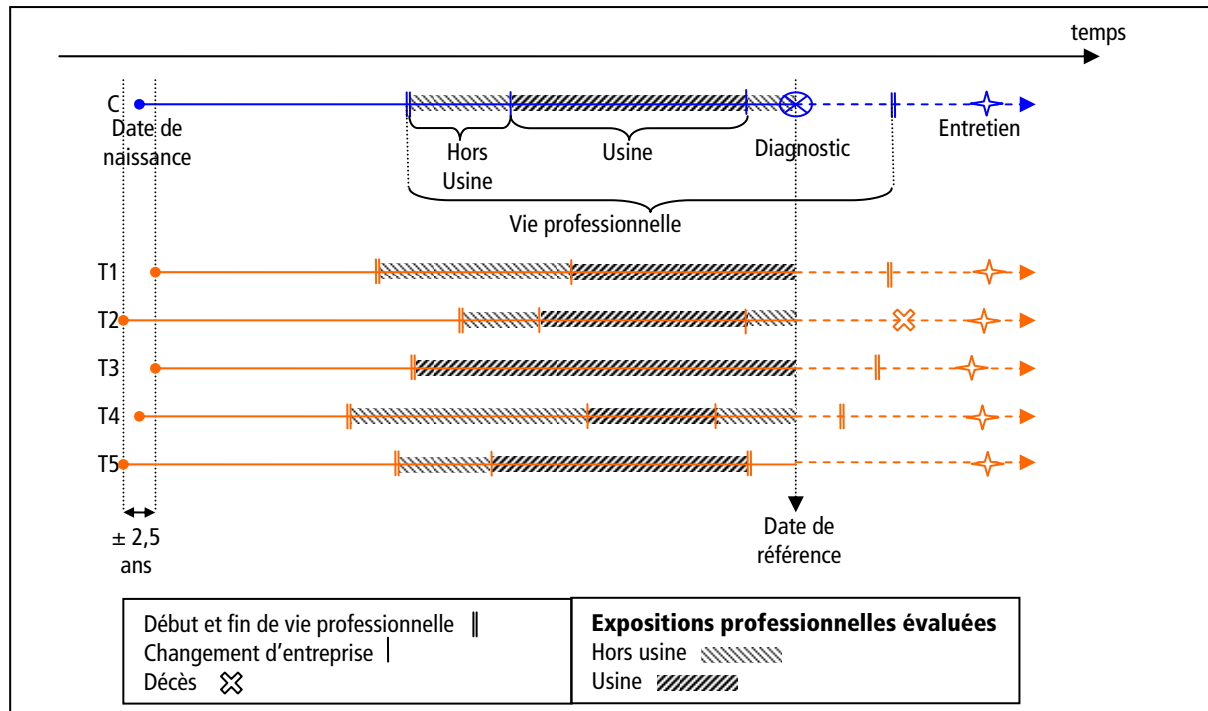
5.2.5.1 Expositions professionnelles évaluées

Pour chaque individu de l'étude cas-témoins, une date de référence est définie. Pour les cas, il s'agit de la date du diagnostic, pour les témoins, il s'agit de la date de diagnostic du cas auquel il est apparié. Les expositions professionnelles des cas et des témoins doivent être prises en compte uniquement jusqu'à cette date.

La figure 4 donne l'exemple fictif d'un cas (C) et de ses 5 témoins (T1 à T5). Le cas a débuté sa carrière dans une entreprise extérieure, il a ensuite intégré l'usine mais a été diagnostiqué après l'avoir quitté pour une autre entreprise. À la date de référence, les témoins 1 et 3 étaient toujours présents dans l'usine ; le témoin 5 l'avait quitté pour partir à la retraite et les témoins 2 et 4 pour une autre entreprise. Le témoin 2 est décédé entre la date de référence et la date de l'entretien.

FIGURE 4

Exemple de suivi d'un cas et de ses témoins



5.2.5.2 Évaluation des expositions professionnelles spécifiques de l'usine

L'évaluation des expositions professionnelles spécifiques de l'usine a été réalisée par un groupe d'évaluateurs composé de deux hygiénistes industriels, deux épidémiologistes et une statisticienne du DST de l'InVS. Elle a été réalisée à l'aide des informations individuelles recueillies dans le questionnaire et des documents techniques de l'usine. Des précisions supplémentaires ont été recherchées auprès du groupe de travail (précisions dans les dates ou techniques) ou du service de santé au travail (attestations d'expositions) si nécessaire. Une méthodologie d'expertise a été élaborée *a priori* afin de faire une évaluation homogène d'un sujet à l'autre. L'évaluation de chaque emploi a été faite de manière hiérarchique, en s'intéressant successivement aux :

- **secteurs** : repérage de l'appartenance à un des grands secteurs de l'usine (Vivas, Navas, Vitamine E, Méthionine, Acides Aminés, Formulation-conditionnement, Régénération des solvants, Maintenance, Utilités, Laboratoires-pilotes, Administratif, Autres secteurs) ;
- **bâtiments** : repérage des différents bâtiments ou parcs fréquentés (environ 80 bâtiments ou parcs) ;
- **phases** : identification des phases de travail (phases chimiques en production, affectations hors production) sur lesquelles ou à côté desquelles le sujet a travaillé (environ 250 phases) ;
- *a posteriori* un niveau intermédiaire entre « bâtiments » et « phases » a été introduit, correspondant au **groupement des phases** (25 groupements) ayant une logique de travail, donc des expositions en commun ;
- **produits** : identification des produits utilisés dans l'usine (environ 600 produits).

Tous les épisodes professionnels spécifiques de l'usine ont été regroupés par secteur, afin d'évaluer dans un même temps les emplois de l'ensemble des sujets ayant travaillé dans un même secteur. Ensuite, secteur par secteur, chaque épisode professionnel a été évalué.

Certains épisodes professionnels ont été redécoupés *a posteriori* en plusieurs parties, soit parce que la personne a décrit un même emploi dans différents secteurs de production, soit que les documents techniques aient signalé un changement notable dans les phases de production. Ces différentes parties d'un emploi sont appelées des postes-périodes.

5.2.5.2.1 Les indices d'exposition

Les circonstances d'exposition dans l'usine sont extrêmement différentes d'une situation professionnelle à l'autre : même en production, avec un opérateur intervenant sur une seule réaction chimique et faisant l'introduction de toutes les matières premières, solvants de phases, etc. il est quasi impossible de définir pour l'ensemble des composants chimiques lequel a entraîné une véritable exposition qui est fonction aussi bien des circonstances de l'utilisation que des propriétés physico-chimiques du produit. Il est encore moins possible de quantifier un niveau d'exposition, faute

d'information suffisante pour les centaines de produits utilisés car seules des mesures d'ambiance concernant certains produits particuliers comme le chloracétal C5, l'AOIP, le CVM ont été effectuées dans l'usine. Enfin, la fréquence d'exposition est elle aussi très variable selon les tâches et catégories de personnels.

C'est donc la seule présence d'un procédé, d'une phase de réactions chimiques ou d'un produit que l'on a cherché à signifier par le terme général « exposition », sachant que cette présence entraîne une probabilité plus ou moins importante d'une véritable exposition des travailleurs. Cette exposition a été caractérisée par deux indices : probabilité et fréquence d'exposition.

La « **probabilité d'exposition** » a été évaluée en trois classes :

- aucune présence de travail sur ou à côté d'une phase chimique ou d'un produit chimique n'a pu être mise en évidence : dans ce cas, l'exposition est considérée comme « nulle » ;
- d'après les réponses au questionnaire et/ou les éléments techniques dont on dispose, il apparaît que le sujet a effectivement ou très certainement travaillé sur la phase chimique ou avec le produit considéré : dans ce cas, l'exposition est considérée comme « certaine » ;
- d'après les réponses au questionnaire et/ou les éléments techniques dont on dispose, il apparaît que le sujet a potentiellement travaillé dans un environnement proche de la phase chimique ou avec le produit considéré, mais il est impossible de l'affirmer : dans ce cas, l'exposition est considérée comme « possible ».

La « **fréquence d'exposition** » a été définie en pourcentage du temps de travail, moyenné sur une semaine habituelle de l'emploi considéré. Toutes les expositions « exceptionnelles », c'est-à-dire dont la durée cumulée est inférieure à un mois n'ont pas été prises en compte.

Les différents personnels techniques de l'usine peuvent intervenir en production, laboratoire ou maintenance, avec des circonstances de travail sensiblement différentes (d'un lieu de travail unique à une multiplicité d'ateliers visités, du suivi d'une réaction chimique unique à une multiplicité de synthèses chimiques expérimentées), aussi les règles d'attribution des deux indices d'exposition ont été adaptées à ces trois grands types de situations : des règles générales ont été élaborées pour attribuer les expositions selon le niveau de responsabilité dans les emplois techniques, en particulier pour prendre en compte les temps passés en tâches administratives. Pour tous les autres secteurs d'activité ou types d'emplois, les évaluations ont été faites au cas par cas en raison du faible nombre d'épisodes.

Compte tenu de l'hypothèse sur le rôle du chloracétal C5, une attention particulière a été apportée à son évaluation et des règles adaptées ont été élaborées afin d'obtenir une évaluation semi-quantitative des niveaux d'exposition (paragraphe 5.2.5.2.5).

Un récapitulatif hiérarchisé des indices d'exposition est présenté dans le paragraphe 5.2.5.2.6.

5.2.5.2.2 Evaluation des expositions en ateliers de production

Dans les ateliers de synthèse (des vitamines A et E, de la méthionine, et de différents acides aminés), pratiquement toutes les productions suivent un schéma similaire :

- réaction A (RA) : réaction entre Matières Premières A (MPs A) → Intermédiaire A (IA) chargé de traces des réactifs A ;
- réaction RB : Intermédiaire IA (+ impuretés de RA) + MPs B → Intermédiaire IB ;
- étape de réaction finale : RF → produit final ;
- étapes de purification (éventuellement séchage, etc.) du produit final.

Chaque étape intermédiaire comporte donc en même temps l'utilisation des nouveaux produits de son étape et celle de l'intermédiaire obtenu à la synthèse précédente chargé des impuretés venant des étapes antérieures. En règle générale, les différentes phases d'une même fabrication sont réunies dans un ou plusieurs ateliers dédiés à cette fabrication, mais plusieurs fabrications peuvent se retrouver dans un atelier commun à cause de l'utilisation d'une même matière première ou autre.

L'affectation d'un sujet à une phase de fabrication entraîne donc la certitude de présence à cette phase avec les produits qu'elle utilise ou génère, plus une possibilité de présence par voisinage des autres phases de travail présentes dans tout l'atelier.

Les règles d'attribution des indices d'expositions en production sont les suivantes :

- probabilité de présence / exposition :
 - lorsqu'un sujet a déclaré avoir travaillé sur une phase, sa présence à cette phase et aux produits de cette phase est définie comme « certaine »,
 - lorsque les déclarations ne précisent que le bâtiment de travail, sans détailler les phases auxquelles le sujet participait, la présence effective sur chacune des phases de ce bâtiment n'est que possible : toutes les phases / produits de ce bâtiment sont évalués comme « possible »,

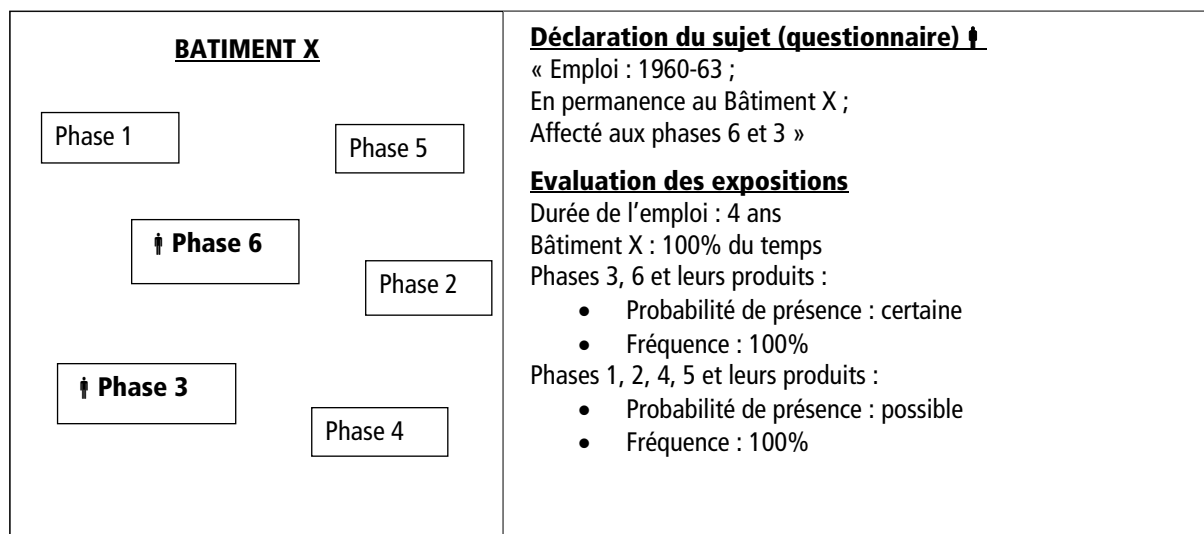
- lorsqu'un sujet n'a pas travaillé dans un secteur / un bâtiment, il est considéré comme « non exposé » à toutes les phases / produits de ce bâtiment (probabilité nulle),
- enfin, l'exposition à tout produit supplémentaire rajouté explicitement par le sujet dans le questionnaire a été évaluée comme « certaine » si cette information était cohérente avec le reste de la description, ou « possible », voire « nulle » si cet ajout était incompatible avec les autres éléments décrits dans le questionnaire. Cette règle s'applique aussi bien aux produits pour lesquels une question spécifique a été posée dans le descriptif de l'emploi, qu'à tout produit décrit en texte libre par les sujets ;
- fréquence de présence / exposition : elle correspond au temps passé, rapporté à un poste de huit heures et est exprimée en pourcentage :
 - la fréquence de présence dans les bâtiments : elle est issue de l'information directement renseignée dans le questionnaire. En son absence, une évaluation est faite au prorata des différents bâtiments où le sujet a déclaré avoir travaillé,
 - la fréquence attribuée pour les phases est la même fréquence que celle affectée au bâtiment dans lequel elles se trouvent,
 - la fréquence attribuée pour les produits utilisés ou générés par les phases est la même fréquence que celle affectée aux phases dont ils sont issus.

Ceci peut être schématisé de la manière suivante dans la figure 5.

Exemple d'un agent de production décrivant un travail de 1960 à 1963 dans le bâtiment X à un poste affecté aux phases 3 et 6 : pour les années décrites, il a été mis en présence des produits utilisés ou générés dans les phases 3 et 6, mais il a aussi pu être exposé à l'ambiance créée par certaines des autres phases de l'atelier (phases de production 1, 2, 4, 5).

FIGURE 5

Exemple d'attribution des indices d'exposition en fonction des déclarations du sujet



Ces règles ne s'appliquent directement qu'aux catégories des ouvriers et techniciens qui, de manière générale, travaillent directement sur les phases ou procédés et sont exposés plus longuement et souvent plus fortement que les cadres techniques (agent de maîtrise, ingénieur). Pour ces derniers, la probabilité d'exposition a été diminuée d'un niveau (tableau 14).

I TABLEAU 14 I

Règles d'évaluation des probabilités de présence des expositions pour les emplois en production

Bâtiment	Type d'emploi	Phases des bâtiments → probabilité de présence	Produits des phases → probabilité de présence
Tous les bâtiments déclarés	Ouvrier, technicien	Déclarées → certaine	Tous produits → certaine
		Non déclarées → possible	Tous produits → possible
		Exclues (dates) → nulle	Tous produits → nulle
	Agent de maîtrise, ingénieur	Déclarées → possible	Tous produits → possible
		Non déclarées → nulle	Tous produits → nulle
		Exclues (dates) → nulle	Tous produits → nulle

5.2.5.2.3 Évaluation des expositions dans le secteur maintenance

Pour les emplois en maintenance, des règles générales n'ont été définies que pour les emplois d'ouvrier ou de technicien ; les agents de maîtrise et ingénieurs, peu nombreux, ont été évalués au cas par cas. Enfin, l'exposition à tout produit supplémentaire rajouté explicitement par le sujet dans le questionnaire a été attribuée comme « certaine » si cette information est cohérente avec le reste de la description, ou « possible », voire « nulle » si cet ajout est incompatible avec les autres éléments décrits dans le questionnaire. Cette règle s'applique aussi bien aux produits pour lesquels une question spécifique a été posée dans le descriptif de l'emploi, qu'à tout produit décrit en texte libre par les sujets.

Les attributions des personnels de la maintenance étaient très différentes selon les productions, les époques et les qualifications :

- certains étaient en charge d'un aspect particulier du matériel dans toute l'usine, ou dans tout un secteur de production (par exemple, des mécaniciens d'entretien des pompes) ; ceux-là étaient basés sur l'atelier de maintenance (bâtiment 5) avec une fréquence évaluée variant de 20 % à 80 % selon les emplois, tandis que les bâtiments dans lesquels ils avaient à intervenir leur ont été attribués à partir du secteur d'intervention déclaré et au prorata du temps de travail restant (temps hors bâtiment 5). Les phases (et les produits) de ces bâtiments leur ont été attribuées avec une probabilité « possible » et fréquence identique à celle évaluée pour le bâtiment. Lorsqu'ils n'étaient pas affectés à un secteur en particulier mais appelés à intervenir dans l'usine entière, l'ensemble des bâtiments qui existaient aux dates de l'emploi leur a été attribué au prorata du temps de travail restant ;
- certains étaient en charge d'un seul bâtiment, et ont été considérés comme des ouvriers de production de ce bâtiment pour l'évaluation de leurs expositions (voir ci-dessus : évaluation en production).

Enfin, ces emplois de maintenance impliquent à la fois des expositions typiques de la chimie de l'usine (dues à l'entretien de matériels souillés) et des expositions typiques de métiers « en population générale » (expositions classiques des chaudronniers par exemple), mais seules les expositions aux produits typiques de la chimie de l'usine ont été évalués dans cette partie du travail : les aspects généraux des métiers d'entretien ont été évalués dans la partie « évaluation des expositions non spécifiques de l'usine » pour les expositions retenues, de manière à traiter de façon uniforme des métiers/expositions identiques.

5.2.5.2.4 Évaluation des expositions en laboratoire et pilotes

Le travail en laboratoire ou pilote entraîne une multitude d'expositions impossible à répertorier de manière exhaustive. Il était en particulier totalement impossible d'identifier les expositions liées à des essais qui n'ont pas eu d'avenir dans l'usine.

En ce qui concerne les tâches relatives à des procédés qui sont ensuite passés à un niveau industriel, elles ont pu entraîner les mêmes expositions que lors des productions. Pour pouvoir analyser en un groupe homogène tous ces sujets potentiellement exposés aux mêmes produits, que ce soit *via* le laboratoire ou *via* la production, ils ont été associés aux phases et expositions des bâtiments de production correspondants, bien qu'ils ne les aient pas fréquentés. Sauf description explicite, l'exposition aux phases et produits de ces bâtiments a été évaluée comme « possible », car il était difficile de dire avec certitude sur quelles phases portaient les travaux au laboratoire/pilotes à un moment donné.

Au niveau des solvants, les personnels de laboratoire pouvaient bien entendu être exposés aux solvants spécifiques de toutes les réactions sur lesquelles ils travaillaient, mais aussi à quelques solvants présents de manière systématique et

spécifique dans les différents laboratoires de l'usine : le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'oxyde de styrène et l'acétonitrile qui ont donc été introduits dans l'évaluation des expositions dans ce secteur. D'autres solvants, plus utilisés pour des tâches annexes comme le nettoyage de la verrerie, ont été pris en compte selon les descriptifs.

Pour les emplois de cadres techniques en laboratoires ou pilotes, des évaluations au cas par cas ont été faites, en gardant le même principe de baisser la présence et la possibilité d'exposition aux produits pour tenir compte des tâches administratives. Enfin, tout produit supplémentaire rajouté explicitement par le sujet dans le questionnaire est attribué avec une probabilité « certaine » si cette information est cohérente avec le reste de la description, ou « possible », voire « nulle » si cet ajout est incompatible avec les autres éléments décrits dans le questionnaire. De même, cette règle s'applique tant aux produits pour lesquels une question spécifique a été posée qu'à tout produit décrit en texte libre par les sujets.

5.2.5.2.5 Évaluation de l'exposition au chloracétal C5

Dans la mesure où le rôle du chloracétal C5 était une hypothèse forte dans cette étude, doublée d'une exposition pour certains personnels, son évaluation a été faite de la manière la plus précise possible.

En premier lieu, il convient de préciser que c'est l'exposition à la fois au chloracétal C5 et à ses divers produits de dégradation qui est évaluée, dans la mesure où il est impossible de les séparer dans la plupart des situations professionnelles de l'usine.

Dans un premier temps, l'ensemble des bâtiments, phases chimiques et tâches de travail susceptibles d'exposer au chloracétal C5 ou à ses produits de dégradation a été répertorié : en effet, cette exposition peut toucher non seulement les postes sur les phases de la vitamine A / Navas au bâtiment 41 (mise au point du procédé, postes de production, d'entretien et de nettoyage du matériel), mais aussi les postes de travail voisins (matières premières potentiellement contaminées, régénération des solvants, ou traitement des résidus).

Une attention particulière a aussi été portée aux dates : même si officiellement la production de vitamine A / Navas a démarré qu'en 1981 au bâtiment 41, des premières mises au point se sont échelonnées selon les bâtiments entre mai 1979 (laboratoire 8), juillet 1979 (Labo/pilote 3), janvier 1980 (Pilote 6) et enfin production au bâtiment 41, qui passera par plusieurs phases (essais des équipements à l'eau, etc.) avant de démarrer vraiment en novembre 1981.

Contrairement aux évaluations des autres produits, une évaluation semi quantitative des niveaux d'exposition a été introduite, pour repérer :

- des niveaux potentiellement forts (une réelle exposition lors de mises au point, des postes de production jusqu'en 1984, des tâches de débouchage et nettoyage des matériels, etc.) ;
- des niveaux moyens (une exposition moindre à des époques plus automatisées, avec des procédés plus au point et des produits plus purs) ;
- des niveaux faibles (qui témoignent plutôt de la présence de chloracétal C5 dans le matériel sur lequel le sujet travaille, comparé à d'autres personnels de l'usine, mais avec des procédés de travail qui impliquent une exposition potentielle extrêmement faible à cause des protections mises en place) ; ces types d'exposition correspondent plutôt aux périodes de travail après 1990 et uniquement lors de la réalisation de certaines tâches.

Enfin, les probabilités d'exposition ont pu être détaillées en cinq classes de probabilité :

- très probable à certaine (>80 %) ;
- probable (50-80 %) ;
- possible (20-50 %) ;
- douteuse (1-20 %) ;
- nulle.

La fréquence d'exposition est exprimée en pourcentage du temps de travail.

5.2.5.2.6 Récapitulatif de l'évaluation professionnelle spécifique de l'usine

TABLEAU 15 I

Récapitulatif des indices d'exposition attribués dans l'évaluation des expositions spécifiques de l'usine

Niveau d'évaluation	Durée du poste-période dates de l'emploi	Fréquence % du temps de travail	Probabilité	Niveau faible moyen fort
Secteur	x	x		
Bâtiment	x	x		
Phase de production	x	x	x	
Produits	x	x	x	
Chloracétal C5	x	x	x	x

Pour un même épisode professionnel technique dans l'usine, l'évaluation permet donc de hiérarchiser différents niveaux d'analyse, avec selon les cas, un, deux ou trois indices (tableau 15).

5.2.5.3 Évaluation des expositions non spécifiques de l'usine

Cette partie de l'évaluation des expositions porte sur les métiers exercés avant et/ou après les emplois dans l'usine et sur les activités extraprofessionnelles. Les nuisances (ou groupes de nuisances) prises en compte sont l'ensemble des nuisances professionnelles reconnues ou suspectées comme étant des facteurs de risque de cancer du rein. Cependant, certains produits repérés dans l'usine (CVM, solvants) pouvaient être retrouvés dans les emplois exercés en dehors de l'usine et ont donc été évalués pour ces emplois. De la même façon, certaines expositions (ex : amiante, produits phytosanitaires), non spécifiques de la chimie de l'usine, ont été évaluées pour l'ensemble des emplois exercés par les sujets de l'étude, y compris pour les emplois exercés dans l'usine.

L'évaluation aux expositions professionnelles non spécifiques à l'usine a été réalisée par deux hygiénistes industriels du DST de l'InVS.

Pour ce faire, on dispose de trois types d'informations :

- informations recueillies à l'aide des questionnaires professionnels spécifiques à l'usine et hors usine et de questionnaires sur les activités générales des sujets ;
- données de la littérature concernant les expositions aux nuisances concernées ;
- données obtenues par l'intermédiaire de la Cram Auvergne portant sur les niveaux d'exposition de certains produits utilisés dans des entreprises situées dans la région.

Comme pour l'évaluation à des nuisances spécifiques de l'usine, seules les expositions cumulées de plus de 30 jours ont été prises en compte dans cette partie.

5.2.5.3.1 Substances évaluées

Les produits ayant fait l'objet de cette évaluation sont les suivants :

- amiante ;
- cadmium minéral ;
- CVM ;
- fluides de coupe (huiles entières et fluides aqueux) ;
- fumées de brasage / fumées de plomb ;
- fumées de soudage à l'arc ;
- fumées de soudage au chalumeau ;
- HAP ;
- lubrifiants, fluides hydrauliques et autres huiles minérales d'origine pétrolière ;
- plomb minéral et poussières de plomb ;
- produits phytosanitaires ;
- solvants chlorés (chaque solvant individuellement et en particulier le trichloroéthylène et aux solvants chlorés globalement) ;

- solvants oxygénés (chaque solvant individuellement et aux solvants oxygénés globalement) ;
- solvants pétroliers (chaque solvant individuellement et aux solvants pétroliers globalement) ;
- proximité d'une source de rayonnement ionisant.

5.2.5.3.2 Les indices d'exposition

Les indices d'exposition estimés sont les suivants :

- Probabilité : en quatre classes, selon que l'exposition était :
 - certaine (>80 %),
 - probable (30 à 80 %),
 - possible (5 à 30 %),
 - nulle (<5 %).

Pour les nuisances ou tâches faisant l'objet de questions spécifiques dans le questionnaire, la probabilité d'exposition à une nuisance est attribuée suivant les informations déclarées par les sujets et suivant la cohérence de cette déclaration avec les emplois ou activités décrits. Dans les autres cas, la probabilité d'exposition est attribuée seulement par expertise des emplois et activités déclarés.

- Fréquence : en pourcentage du temps de travail : Elle est calculée à partir des fréquences de réalisation de la tâche exposante et des durées de réalisation, recueillies dans les questionnaires.
- Niveau en trois classes :
 - faible,
 - moyen,
 - fort.

Pour un emploi ou une activité donnés, le niveau d'exposition à une nuisance a été évalué en considérant l'ensemble des tâches exposantes réalisées pendant l'emploi ou l'activité.

- Période :

Par ailleurs, pour une nuisance donnée, lorsque des changements ont été observés au cours d'un emploi, plusieurs périodes d'exposition ont été définies à partir de la période d'emploi et évaluées.

Pour l'évaluation des expositions aux produits phytosanitaires, seules la probabilité et la fréquence d'exposition ont été attribuées. En ce qui concerne les sources de rayonnement ionisant, seule la probabilité d'exposition a été évaluée.

5.2.5.3.3 Méthode d'évaluation

Une méthode commune pour l'évaluation à l'ensemble des expositions a été élaborée et utilisée.

L'évaluation de l'exposition pour les emplois non spécifiques de l'usine et les activités extraprofessionnelles est basée sur l'expertise des questionnaires et a été réalisée en trois temps :

- Évaluation par sujet : Les dossiers de chaque sujet de l'étude ont été vus en globalité, avec une attention particulière pour les questionnaires relatifs :
 - à l'historique professionnel pour repérer les épisodes non spécifiques de l'usine et repérer les éventuelles incohérences de périodes,
 - aux activités générales liées à l'utilisation de produits phytosanitaires, d'amiante, et aux activités de soudage, de peinture et de mécanique,
 - aux épisodes professionnels hors usine pour évaluer l'exposition à l'ensemble des produits,
 - aux épisodes professionnels spécifiques de l'usine pour repérer l'exposition aux produits non spécifiques de l'usine.

Les indices d'exposition sont attribués par produit pour chacun des épisodes professionnels concernés par l'évaluation et pour chaque activité extraprofessionnelle.

- Validation par épisode : l'ensemble des épisodes professionnels a été classé par regroupement professionnel d'activité (ex : travailleurs du bois, du BTP, etc.), afin de valider l'homogénéité des évaluations au sein d'un même groupe.
- Validation par produit : l'évaluation réalisée sur les différents épisodes a été revue par produit, de façon à réajuster les éventuels écarts observés sur les indices d'exposition.

5.2.6 Analyses statistiques

5.2.6.1 Méthode

Les analyses ont été réalisées par régression logistique non-conditionnelle ajustée sur le sexe et l'âge, considéré en variable continue. Elles ont été effectuées avec la procédure « proc logistic » du logiciel SAS® version 9.1.

La force de l'association entre le cancer du rein et le facteur étudié est mesurée par l'OR, qui estime le RR et son IC 95 %.

Pour les analyses sur des variables ordinales, des tests de tendance ont été réalisés en transformant la variable ordinale en variable numérique. Le résultat du test est présenté dans la colonne p_{tendance} .

5.2.6.2 Plan d'analyse

5.2.6.2.1 Facteurs de risque non professionnels

Les facteurs de risque non professionnels connus ou suspectés de cancer du rein ont été recueillis. Pour chacune de ces variables (sociodémographiques, antécédents personnels et familiaux, tabac), une analyse ajustée sur le sexe et l'âge a été réalisée. À la suite de cette étape, les variables associées au cancer du rein au seuil de 25 % ont été prises en compte dans les analyses des indices d'exposition professionnelle afin d'obtenir des OR ajustés sur ces facteurs.

5.2.6.2.2 Expositions professionnelles non spécifiques de l'usine

Les indicateurs d'expositions attribués lors de l'évaluation sont rappelés dans le tableau 16. Pour chaque catégorie, la valeur numérique utilisée pour les analyses est précisée entre parenthèses.

TABLEAU 16 I

Récapitulatif des indicateurs d'exposition attribués dans l'évaluation des expositions non spécifiques de l'usine

Durée du poste-période	Fréquence	Probabilité	Niveau
années	en % du temps de travail	nulle (0) possible (0,18) probable (0,55) certaine (0,9)	faible (1) moyen (2) fort (4)

Des analyses ajustées sur le sexe, l'âge et les facteurs de risque non professionnels retenus ont été réalisées en comparant les personnes ayant été exposées au moins une fois au cours de leur carrière professionnelle (quelle que soit la probabilité d'exposition) à celles n'ayant jamais été exposées (probabilité nulle).

5.2.6.2.3 Dépistage par échographie abdominale

Le dépistage étant lié à certaines expositions professionnelles, comme cela a été fait pour l'analyse de cohorte, il était souhaitable de prendre en compte le fait d'avoir bénéficié d'un dépistage dans les analyses. Ainsi, afin de quantifier l'impact du dépistage, l'OR associé au fait d'avoir bénéficié d'une échographie de dépistage et ajusté sur le sexe et l'âge a été calculé.

5.2.6.2.4 Expositions professionnelles spécifiques de l'usine

5.2.6.2.4.1 Exposition au chloracétal C5

Les indicateurs attribués lors de l'évaluation des expositions au chloracétal C5 sont rappelés dans le tableau 17. Pour chaque classe, la valeur numérique utilisée lors des analyses est précisée entre parenthèses. À partir de ces indicateurs, un indicateur d'exposition cumulée a été calculé de la manière suivante :

$$\sum_{\text{poste-période}} (\text{durée} \times \text{fréquence} \times \text{probabilité} \times \text{niveau})$$

Pour les analyses, il a été catégorisé en trois classes.

I TABLEAU 17 I

Récapitulatif des indices d'exposition attribués dans l'évaluation de l'exposition au chloracétal C₅

Durée du poste-période	Fréquence	Probabilité	Niveau	Indicateur cumulé
années	en % du temps de travail	nulle (0)	faible (1) moyen (2) fort (6)	<Médiane (0,01) [Médiane;75 ^e percentile] (0,73) ≥75 ^e percentile (2,34)
		douteuse (0,1) possible (0,35) probable (0,65) très probable à certaine (0,9)		

Les analyses ont été réalisées en utilisant les indices suivants :

- l'exposition en oui/non ;
- la probabilité maximale d'exposition ;
- le niveau maximal d'exposition ;
- l'indice d'exposition cumulé.

Dans tous les cas, la classe de référence étant constituée par les personnes non exposées.

Pour chaque indicateur d'exposition, deux modèles ont été construits :

- modèle 1 : ajusté sur le sexe, l'âge et les facteurs de risque non professionnels retenus ;
- modèle 2 : réalisé en introduisant le fait d'avoir bénéficié d'un examen de dépistage par échographie abdominale comme facteur d'ajustement supplémentaire.

5.2.6.2.4.2 Exposition aux autres produits spécifiques de la chimie de l'usine

Pour explorer les hypothèses secondaires de l'étude cas-témoins et repérer les éventuelles autres nuisances associées à l'excès de risque de cancer du rein, une liste limitative de substances d'intérêt a été établie *a priori*, parmi l'ensemble des produits spécifiques de la chimie de l'usine. Il s'agit des produits classés par le Circ : 1 (cancérogène pour l'homme) ; 2A (probablement cancérogène pour l'homme) ; 2B (cancérogène possible pour l'homme) ; classés 3 (ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme) si, pour ces derniers, au moins une étude évoquait une cancérogénicité pour le rein chez l'animal. Par ailleurs, l'INRS a effectué une recherche bibliographique sur les produits utilisés ou synthétisés au cours de la production de la vitamine A utilisant le procédé Navas afin d'identifier ceux qui n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation toxicologique sur leur pouvoir mutagène ou cancérogène. Pour cinq produits de ce type, des tests de génotoxicité ont été réalisés à partir de 2005 (annexe 2). Ces produits ont été étudiés dans l'étude cas-témoins même si leur pouvoir cancérogène n'est pas connu. Les substances de l'usine analysées dans l'étude cas-témoins figurent dans le tableau 18.

I TABLEAU 18 I

Produits spécifiques de l'usine retenus pour les analyses

Produit chimique	N° cas	Classement Circ / justification
Benzène	71-43-2	1
CVM	75-01-4	1
Formaldéhyde	50-00-0	1
1,3-butadiène	106-99-0	2A
Diméthylsulfate	77-78-1	2A
Epichlorhydrine	106-89-8	2A
Oxyde de styrène	96-09-3	2A
Chlorure de benzyle	100-44-7	2A en mélange avec le chlorure de benzyle
Chlorure de benzyle	98-88-4	2A en mélange avec le chlorure de benzyle
Acrylonitrile	107-13-1	2B
Dichloroéthane	107-06-2	2B
Acétaldéhyde	75-07-0	2B
Chloroforme	67-66-3	2B

I TABLEAU 18 (SUITE) I

Produits spécifiques de l'usine retenus pour les analyses

Produit chimique	N° cas	Classement Circ / justification
Chlorure de méthylène	75-09-2	2B
Nickel	7440-02-0	2B
Styrène	100-42-5	2B
Thiourée	62-56-6	2B
Hydroquinone	123-31-9	3 et au moins une étude évoquant la cancérogénicité pour le rein chez l'animal
Pyridine	110-86-1	3 et au moins une étude évoquant la cancérogénicité pour le rein chez l'animal
Dicyclohexyle	92-51-3	test récent/mutagène <i>in vitro</i>
Orthovanadate de cyclohexyle	37353-31-4	test récent/mutagène <i>in vitro</i>
Phénylsulfinate de sodium	873-55-2	test récent/mutagène <i>in vitro</i>
Sulfochlorure de benzène	98-09-9	test récent/mutagène <i>in vitro</i>
Cyclohexène	110-83-8	test récent

Pour les différents produits, les indices attribués lors de l'évaluation ainsi que leur codage sont rappelés dans le tableau 19.

I TABLEAU 19 I

Récapitulatif des indices d'exposition attribués dans l'évaluation de l'exposition aux substances de l'usine

Durée du poste-période	Fréquence	Probabilité
en années	en % du temps de travail	nulle (0) possible (0,2) certaine (1)

Pour chaque substance, les OR ont été calculés en fonction de la probabilité maximale d'exposition, la classe de référence étant constituée par les personnes non exposées.

De même, deux modèles ont été construits, l'un ajusté sur les facteurs non professionnels, l'autre ajusté en plus sur le dépistage.

5.2.6.2.4.3 Autres paramètres professionnels spécifiques de l'usine

L'étude cas-témoins avait pour objectif de repérer l'ensemble des caractéristiques professionnelles (activités, lieux...) associées au cancer du rein.

Ainsi, les analyses ont été réalisées selon une démarche progressive, en commençant par examiner le paramètre le plus général pour aller vers le plus spécifique. Par ailleurs, afin de limiter la multiplicité des analyses, elles ont parfois été restreintes. Plus précisément, les analyses ont été réalisés pour :

- tous les services ou ateliers ;
- tous les bâtiments (les résultats sont présentés en annexe 6) ;
- les 25 groupements de phases ;
- les phases qui n'avaient pas été regroupées et lorsqu'un risque significativement augmenté a été observé au seuil de 10 %, pour un groupement, les analyses ont également été réalisées pour l'ensemble des phases de ce groupement.

Les indicateurs attribués lors de l'évaluation ainsi que leur codage sont rappelés dans le tableau 20.

I TABLEAU 20 I

Récapitulatif des indicateurs d'exposition attribués dans l'évaluation des autres paramètres professionnels spécifiques de l'usine

Indicateur	Durée du poste-période	Fréquence	Probabilité
Secteur d'activité	en années	en % du temps de travail	
Bâtiment	en années	en % du temps de travail	
Groupements de phase	en années	en % du temps de travail	Probabilité maximale ^a des phases du groupement nulle (0) possible (0,2) certaine (1)
Phase de production	en années	en % du temps de travail	nulle (0) possible (0,2) certaine (1)

^a La probabilité maximale est la probabilité la plus forte attribuée parmi toutes les phases de ce groupement.

Pour chaque paramètre professionnel, les OR ont été calculés pour différents indicateurs d'exposition.

Ainsi, pour les services et bâtiments, ils ont été calculés pour l'exposition en oui/non : en comparant les personnes ayant travaillé au moins une fois dans ce service/bâtiment, à celles qui n'y avaient jamais travaillé. Pour les groupements de phases et les phases, les OR ont été calculés en fonction de la probabilité maximale d'exposition. La classe de référence étant constituée par les personnes non exposées. Comme pour les substances, deux modèles différents ont été construits : l'un ajusté sur les facteurs non professionnels, l'autre ajusté en plus sur le dépistage.

5.2.6.2.5 Exposition au chlorure de vinyle monomère

Classé 1 par le Circ, le CVM est un produit spécifique de la chimie de l'usine mais est également utilisé en dehors de l'usine. Un certain nombre de salariés, notamment, avaient préalablement travaillé dans l'usine de fabrication et de transformation de matières plastiques qui utilisait massivement le CVM, ce qui avait conduit à la mise en place du programme de dépistage, il a semblé indispensable de prendre en compte l'exposition au CVM spécifique de l'usine, non spécifique de l'usine mais également l'exposition « vie entière ». Ainsi, les OR associés à l'exposition non spécifique et spécifique de l'usine ont été calculés comme détaillées respectivement dans les paragraphes 5.2.6.2.2 et 5.2.6.2.4.2 mais également pour l'exposition « vie entière ». Cependant, les indicateurs d'expositions étant différents et non superposables entre l'évaluation spécifique et l'évaluation non spécifique de l'usine, cette exposition vie entière n'a pu être définie que de façon globale, c'est-à-dire en comparant les personnes exposées aux personnes non exposées. Les deux modèles décrits précédemment ont été construits.

5.3 RÉSULTATS

5.3.1 Inclusion des cas et témoins

Les 18 cas répondant aux critères ont été inclus dans l'étude cas-témoins. Il n'a pas été possible d'interroger le nombre de témoins prévu initialement (5 témoins par cas, soit 90 témoins), seuls 82 ont pu être inclus ce qui a nécessité la recherche de 127 personnes. Parmi elles, 16 (12,6 %) n'ont pas été retrouvées et 29 (22,8 %) ont refusé de participer.

Parmi les motifs de refus invoqués par les personnes qui n'ont pas souhaité participer (ou par leurs proches s'il s'agissait des personnes décédées), le plus fréquemment invoqué (34,5 % des refus) est celui de la maladie ou du décès de la personne ou de l'un de ses proches ; le manque d'intérêt pour l'étude et le sentiment de ne pas avoir été exposé concernent respectivement 20,7 % et 10,3 % des non-participants.

Au final, pour 13 cas, 5 témoins ont pu être interrogés, pour 4 cas (22,2 %), seuls 4 témoins ont été interrogés et pour 1 des cas (5,6 %), un seul témoin a pu être interrogé.

Sur les 18 cas et 82 témoins inclus dans l'étude cas-témoins, 13 personnes étaient décédées au moment de l'entretien. Pour ces personnes, un proche a systématiquement été interviewé pour la partie générale du questionnaire et la partie

professionnelle concernant les emplois hors usine. Pour les emplois au sein de l'usine, l'objectif était d'interviewer au moins un collègue, ce qui a pu être fait pour 12 de ces personnes.

5.3.2 Comparaison des témoins participants et non participants

Les témoins ayant participé à l'étude ont été comparés aux témoins potentiels qui n'ont pas participé (personnes perdues de vue ou ayant refusé de participer) sur la base des données de la cohorte (tableau 21).

TABLEAU 21 I

Comparaison des témoins participants et non participants

	Participants (n=82)	Non participants (n=45)	p ^a
Sexe féminin %	7,3	22,2	<0,02
Âge moyen à la date de référence en années (écart-type)	55,8 (9,5)	60,0 (8,1)	<0,02 ^b
Décédé au moment de l'étude %	9,8	13,3	0,54
Participant au programme de dépistage %	23,2	8,9	<0,05
Durée d'activité moyenne dans l'usine en années (écart-type)	18,6 (9,9)	14,6 (10,3)	<0,05 ^c
Catégories d'emploi, avoir été :			
Ouvrier %	68,3	68,9	0,95
Employé %	23,2	22,2	0,90
Technicien %	17,1	11,1	0,37
Agent de maîtrise %	15,9	6,7	0,14
Secteurs d'activité, avoir travaillé en :			
Administratif/commercial %	22,0	37,8	0,06
Maintenance/utilités %	22,0	24,4	0,75
Production %	61,0	44,4	0,07
Vivas %	28,1	13,3	0,06
Navas %	14,6	4,4	0,08
Vitamine E %	13,4	2,2	0,06 ^c
Méthionine ou acides aminés %	26,8	17,8	0,25
Formulation/conditionnement %	19,5	11,1	0,22
Laboratoire/pilote %	20,7	6,7	<0,05

^a χ^2 de Pearson sauf si indication contraire.

^b Test exact de Fischer.

^c Test de comparaison de moyenne avec variance égale.

Les témoins qui n'ont pas participé à l'enquête (refus et perdus de vue) sont le plus souvent des femmes, en moyenne plus âgées que les participants. La proportion de personnes décédées n'est pas significativement différente chez les participants et les non-participants. Le pourcentage de personnes ayant bénéficié du programme de dépistage par échographie abdominale mis en place par le service de santé au travail est significativement plus élevé chez les personnes ayant participé à l'étude (23,2 %) que chez les personnes qui n'y ont pas participé (8,9 %). Les participants ont une durée moyenne d'activité dans l'usine plus longue et ont plus souvent travaillé dans les secteurs production et laboratoire/pilote que les non-participants.

5.3.3 Vérification des critères d'appariement

Au seuil de 5 %, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les cas et les témoins concernant la répartition par sexe et l'âge moyen à la date de référence (tableau 22). Les critères d'appariement sont donc bien respectés.

I TABLEAU 22 I

Répartition des cas et témoins selon le sexe et l'âge

		Cas (n=18) n (%)	Témoins (n=82) n (%)	p
Sexe	Masculin	16 (88,9)	76 (92,7)	0,63 ^a
	Féminin	2 (11,1)	6 (7,3)	
Âge	Moyenne (écart-type)	55,6 (9,6)	55,3 (9,5)	0,91 ^b
	Minimum	38	38	
	Médiane	56,5	54,5	
	Maximum	74	76	

^aTest exact de Fischer.

^bTest de comparaison de moyenne avec variance égale.

5.3.4 Facteurs de risque non professionnels

5.3.4.1 Variables sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques sont recueillies à la date de l'entretien (ou à la date de décès). Au seuil de 5 %, le statut matrimonial et le niveau d'études sont significativement liés au cancer du rein (tableau 23). A la date de l'entretien, on observe significativement plus de décès (toutes causes confondues) chez les cas que chez les témoins. Bien qu'associés significativement au cancer du rein, ces facteurs n'ont pas été pris en compte dans les analyses des facteurs professionnels. En effet, les facteurs d'ajustement ont été limités en raison des faibles effectifs.

I TABLEAU 23 I

Risque de cancer du rein selon les caractéristiques sociodémographiques

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		OR	IC 95 %
	n	%	n	%		
Marié ou vivant maritalement						
Non	7	38,9	10	12,2	1,0	
Oui	11	61,1	72	87,8	0,2	0,1-0,7
Diplôme le plus élevé obtenu^a						
Sans qualification	10	55,6	24	29,3	1,0	
CAP/BEP ou plus élevé	8	44,4	57	69,5	0,3	0,1-1,0
Statut vital						
Vivant	13	72,2	74	90,2	1,0	
Décédé	5	27,8	8	9,8	3,6	1,0-13,0

OR : odds ratio ajusté sur sexe et âge / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aDiplôme non renseigné chez un témoin.

5.3.4.2 Antécédents personnels

Chez les cas, il n'existe aucun antécédent personnel de cancer. L'hypertension artérielle apparaît comme significativement liée au cancer du rein avec un OR de 3,2 (IC 95 % [1,1-9,4]). Le risque de cancer du rein augmente de façon statistiquement significative lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) augmente, le test de tendance étant statistiquement significatif.

Bien qu'associé à un OR de 2,4, le statut tabagique n'est pas significativement lié au cancer du rein (tableau 24). On ne retrouve pas non plus de gradient avec le statut non fumeur, ex-fumeur et fumeur ni avec la quantité de tabac fumée en paquets-année (résultats non présentés).

Pour les analyses des facteurs professionnels, les facteurs de risque personnels pour lesquels le degré de signification est inférieur à 25 % (IMC, hypertension artérielle et statut tabagique) ont été conservés comme facteurs d'ajustement.

I TABLEAU 24 I

Risque de cancer du rein selon les antécédents personnels

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		OR	IC 95 %	P _{tendance}
	n	%	n	%			
IMC							<0,05
Normal (IMC<25)	3	16,7	29	35,4	1,0		
Surpoids (25≤IMC<30)	9	50,0	40	48,8	2,2	0,6-9,1	
Obésité(IMC≥30)	6	33,3	13	15,9	4,8	1,0-23,3	
Cancer							
Non	18	100	78	95,1	-		
Oui	0	0	4	4,9	-	-	
Hypertension artérielle							
Non	8	44,4	58	70,7	1,0		
Oui	10	55,6	24	29,3	3,2	1,1-9,4	
Diabète							
Non	15	83,3	72	87,8	1,0		
Oui	3	16,7	10	12,2	1,5	0,4-6,3	
Malformation rénale^a							
Aucune	14	77,8	70	85,4	1,0		
Au moins une	4	22,2	12	14,6	1,7	0,5-6,1	
Maladie rénale^b							
Aucune	15	83,3	60	73,2	1,0		
Au moins une	3	16,7	22	26,8	0,6	0,1-2,2	
Cystite							
Non	16	88,9	74	90,2	1,0		
Oui	2	11,1	8	9,8	1,0	0,2-5,8	
Statut tabagique							
Non fumeur	4	22,2	27	32,9	1,0		
Fumeur ou ex-fumeur	14	77,8	55	67,1	2,4	0,6-10,0	

OR : odds ratio ajusté sur sexe et âge / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aKystes, polykystose rénale ou rein en fer à cheval.

^bCalcul rénal, colique néphrétique ou pyélonéphrite.

5.3.4.3 Antécédents médicaux familiaux

Les antécédents médicaux familiaux qui ont été analysés concernent uniquement les ascendants (grands-parents et parents) et les frères et sœurs. On n'observe aucune augmentation statistiquement significative du risque de cancer du rein selon les antécédents familiaux (tableau 25).

I TABLEAU 25 I

Risque de cancer du rein selon les antécédents médicaux familiaux

	Cas (n=18)		Témoins ^a (n=82)		OR	IC 95 %
	n	%	n	%		
Cancer						
Non	7	38,9	31	37,8	1,0	
Oui	11	61,1	48	58,5	1,0	0,4-3,0
Cancer du rein						
Non	17	94,4	74	90,2	1,0	
Oui	1	5,6	5	6,1	0,9	0,1-8,3
Maladie ou malformation rénale^b						
Aucune	17	94,4	76	92,7	1,0	
Au moins une	1	5,6	3	3,7	1,6	0,2-16,3

OR : odds ratio ajusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAntécédents familiaux non renseignés ou non connus pour 3 témoins.

^bCalcul rénal, colique néphrétique, pyélonéphrite, kystes, polykystose rénale ou rein en fer à cheval.

5.3.5 Expositions non spécifiques de l'usine

Le tableau 26 présente les OR associés au fait d'avoir été exposé à chacune des familles de produits étudiée (quelle que soit la probabilité), la classe de référence est constituée par les sujets non exposés. On n'observe pas d'augmentation statistiquement significative du risque de cancer du rein associée à une exposition non spécifique de l'usine.

I TABLEAU 26 I

Risque de cancer du rein selon les expositions non spécifiques de l'usine

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		OR	IC 95 %
	n	%	n	%		
Tout solvant oxygéné	2	11,1	29	35,4	0,3	0,1-1,3
Tout solvant chloré	6	33,3	27	32,9	1,1	0,4-3,6
dont trichloroéthylène	4	22,2	21	25,6	0,9	0,2-3,4
Tout solvant pétrolier	9	50,0	43	52,4	1,0	0,3-2,9
Amiante	8	44,4	35	42,7	1,2	0,4-3,9
Cadmium	1	5,6	3	3,7	4,5	0,4-55,5
Fluides de coupe	4	22,2	13	15,9	2,0	0,5-7,8
Fumées de brasage et fumées de plomb	2	11,1	8	9,8	1,0	0,2-5,8
Fumées de soudage à l'arc	1	5,6	12	14,6	0,5	0,1-4,3
Fumées de soudage au chalumeau	5	27,8	14	17,1	2,4	0,6-9,2
HAP	4	22,2	33	40,2	0,5	0,1-1,7
Lubrifiants	2	11,1	21	25,6	0,3	0,1-1,8
Plomb minéral et poussières de plomb	1	5,6	8	9,8	0,9	0,1-8,4
Produits phytosanitaires	1	5,6	14	17,1	0,3	0,0-2,5
Source de rayonnement ionisant	2	11,1	6	7,32	1,5	0,3-9,5

OR : odds ratio ajusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

5.3.6 Échographie de dépistage

L'OR chez les personnes ayant bénéficié d'au moins une échographie de dépistage (quelle que soit l'antériorité du dépistage) est de 5,0 (IC 95 % [1,6-15,8]) (tableau 27).

I TABLEAU 27 I

Risque de cancer du rein selon la participation au programme de dépistage par échographie abdominale

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		OR	IC 95 %
	n	%	n	%		
Dépistage						
Non	8	44,4	63	76,8	1,0	
Oui	10	55,6	19	23,2	5,0	1,6-15,8

OR : odds ratio ajusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

5.3.7 Expositions professionnelles spécifiques de l'usine

5.3.7.1 Description des expositions

Quatre-vingt-neuf pour cent des cas et 83 % des témoins sont exposés à au moins un produit. Globalement, les cas sont exposés à un plus grand nombre de produits (tableau 28).

TABLEAU 28

Nombre d'individus exposés et nombre de produits auxquels ils sont exposés globalement et selon le statut (cas ou témoins)

	Nombre d'individus exposés		Nombre de produits		
	n	%	Médiane	Minimum	Maximum
Cas (n=18)	16	88,9	102	1	466
Témoins (n=82)	68	82,9	88	1	469
Ensemble (n=100)	84	84,0	90	1	469

5.3.7.2 Exposition au chloracétal C₅

La classe de référence est toujours constituée par les sujets non exposés. Quel que soit l'indicateur d'exposition pris en compte (exposition globale, probabilité maximale, niveau maximal ou indicateur d'exposition cumulée), si l'on ne prend pas en compte l'ajustement sur le dépistage, on observe une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du rein notamment pour les classes supérieures de la probabilité maximale, du niveau maximal et de l'indice d'exposition cumulée avec une tendance statistiquement significative.

En revanche, lorsque l'on ajuste sur le dépistage, l'augmentation des OR subsiste mais la tendance n'est plus statistiquement significative (tableau 29).

TABLEAU 29

Risque de cancer du rein selon l'exposition au chloracétal C₅

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a			Modèle 2 ^b		
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	p _{tendance}	OR	IC 95 %	p _{tendance}
Exposition au C₅										
Non	7	38,9	55	67,1	1,0			1,0		
Oui	11	61,1	27	32,9	3,8	1,1-12,8		2,1	0,5-8,2	
- probabilité maximale							<0,05			0,38
Douteuse / Possible	1	5,6	3	3,7	3,8	0,3-49,5		3,1	0,2-43,5	
Probable	3	16,7	7	8,5	3,4	0,6-19,4		2,0	0,3-15,0	
Certaine	7	38,9	17	20,7	4,0	1,0-15,2		2,0	0,5-8,9	
- niveau maximal							<0,05			0,36
Faible	3	16,7	8	9,8	3,6	0,6-20,1		2,7	0,4-17,2	
Moyen	3	16,7	11	13,4	2,8	0,5-14,7		1,3	0,2-8,9	
Fort	5	27,8	8	9,8	5,1	1,1-23,4		2,4	0,5-12,6	
- indice d'exposition cumulée							<0,05			0,12
<Médiane	4	22,2	15	18,3	2,5	0,6-11,3		1,7	0,3-9,2	
[Médiane;75 ^e percentile[2	11,1	8	9,8	2,6	0,4-17,5		1,2	0,2-9,2	
≥75 ^e percentile	5	27,8	4	4,9	10,5	1,9-57,8		4,7	0,8-29,8	

OR : odds ratio / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage.

5.3.7.3 Exposition aux autres produits spécifiques de l'usine

Dans le tableau 30, chaque classe de la probabilité d'exposition est comparée à la classe non exposée. Si les effectifs ne permettent pas de distinguer les deux classes de probabilité, elles sont regroupées et cela revient donc à comparer les personnes exposées aux non exposées.

Sans ajustement sur le dépistage, on observe une tendance statistiquement significative entre cancer du rein et expositions au cyclohexène, à l'orthovanadate de cyclohexyle, au chlorure de méthylène, au phénylsulfinate de sodium et au dicyclohexyle. Après ajustement sur le dépistage, aucune association ne reste statistiquement significative.

I TABLEAU 30 I

Risque de cancer du rein selon l'exposition aux substances de l'usine

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a			Modèle 2 ^b		
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	p _{tendance}	OR	IC 95 %	p _{tendance}
Benzène							0,61			0,81
Possible	1	5,6	7	8,5	0,6	0,1-5,9		0,4	0,0-5,9	
Certaine	4	22,2	15	18,3	1,4	0,4-5,4		0,8	0,2-3,9	
Formaldéhyde										
Possible	3	16,7	7	8,5	1,5	0,3-6,7		0,8	0,1-5,0	
Certaine	0	0,0	3	3,7						
1,3-butadiène							0,44			0,89
Possible	8	44,4	31	37,8	1,6	0,5-5,3		0,6	0,1-2,8	
Certaine	2	11,1	7	8,5	2,1	0,3-14,4		0,8	0,1-6,9	
Diméthylsulfate^c										
Possible	5	27,8	21	25,6	1,2	0,3-4,0		0,5	0,1-2,4	
Epichlorhydrine^c										
Possible	5	27,8	21	25,6	1,2	0,3-4,0		0,5	0,1-2,4	
Oxyde de styrène							0,07			0,44
Possible	3	16,7	19	23,2	1,1	0,2-4,7		0,3	0,1-2,1	
Certaine	5	27,8	8	9,8	3,8	0,9-16,1		1,4	0,3-7,4	
Chlorure de benzyle										
Possible	5	27,8	18	22,0	1,3	0,4-4,4		0,6	0,1-2,7	
Certaine	0	0,0	1	1,2						
Chlorure de benzoyle^c										
Possible	5	27,8	19	23,2	1,4	0,4-5,0		0,6	0,1-2,8	
Acrylonitrile^c										
Possible	5	27,8	19	23,2	1,4	0,4-5,0		0,6	0,1-2,8	
Dichloroéthane							0,74			0,74
Possible	2	11,1	9	11,0	0,7	0,1-4,6		0,5	0,1-4,2	
Certaine	4	22,2	18	22,0	1,2	0,3-4,7		0,8	0,2-3,5	
Acétaldéhyde^c										
Possible	5	27,8	19	23,2	1,4	0,4-5,0		0,6	0,1-2,8	
Chloroforme							0,25			0,44
Possible	1	5,6	4	4,9	1,0	0,1-10,8		0,4	0,0-6,8	
Certaine	4	22,2	10	12,2	2,2	0,6-8,9		1,9	0,4-8,9	

OR : odds ratio / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage / ^cExposition possible pour tous les sujets.

I TABLEAU 30 (SUITE) I

Risque de cancer du rein selon l'exposition aux substances de l'usine

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a			Modèle 2 ^b		
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	p _{tendance}	OR	IC 95 %	p _{tendance}
Chlorure de méthylène							<0,05			0,42
Possible	2	11,1	5	6,1	2,4	0,3-17,0		1,3	0,2-10,9	
Certaine	7	38,9	18	22,0	3,9	1,0-14,3		1,9	0,4-8,5	
Nickel^f										
Possible	5	27,8	19	23,2	1,4	0,4-5,0		0,6	0,1-2,8	
Styrène										
Possible	2	11,1	6	7,3	1,7	0,3-10,1		0,4	0,1-3,4	
Certaine	0	0,0	1	1,2						
Thiouree^c										
Possible	5	27,8	19	23,2	1,3	0,4-4,4		0,6	0,1-2,7	
Hydroquinone							0,11			0,20
Possible	6	33,3	34	41,5	0,9	0,2-3,2		0,5	0,1-2,4	
Certaine	4	22,2	7	8,5	3,7	0,7-19,1		2,9	0,5-17,7	
Pyridine							0,41			0,97
Possible	3	16,7	20	24,4	0,5	0,1-2,7		0,2	0,0-1,7	
Certaine	8	44,4	30	36,6	1,4	0,4-5,1		0,7	0,2-3,0	
Dicyclohexyle							<0,05			0,15
Possible	6	33,3	20	24,4	2,2	0,6-7,7		1,1	0,3-4,5	
Certaine	2	11,1	1	1,2	17,7	1,0-304,2		14,6	0,4-537,7	
Orthovanadate de cyclohexyle							<0,05			0,20
Possible	7	38,9	20	24,4	2,5	0,7-8,4		1,2	0,3-4,8	
Certaine	1	5,6	1	1,2	14,4	0,6-324,5		13,1	0,3-618,5	
Phénylsulfinate de sodium							<0,05			0,19
Possible	7	38,9	17	20,7	3,3	0,9-11,8		1,5	0,3-6,9	
Certaine	2	11,1	3	3,7	8,2	1,0-68,8		4,3	0,5-38,0	
Sulfochlorure de benzène										
Possible	5	27,8	19	23,2	2,4	0,7-8,0		1,2	0,3-4,7	
Certaine	2	11,1	0	0,0						
Cyclohexène							<0,05			0,20
Possible	7	38,9	20	24,4	2,5	0,7-8,4		1,2	0,3-4,8	
Certaine	1	5,6	1	1,2	14,4	0,6-324,5		13,1	0,3-618,5	

OR : odds ratio / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage.

5.3.7.3.1 Autres paramètres professionnels spécifiques de l'usine

Sont présentés ici les résultats en fonction de la durée cumulée d'activité dans l'usine, des secteurs, des groupements de phases et de certaines phases. Les résultats en fonction des bâtiments de l'usine figurent en annexe 6.

5.3.7.3.1.1 Durée d'emploi et secteur

Avec les modèles 1 et 2, on n'observe aucune augmentation statistiquement significative du risque de cancer du rein avec la durée d'activité dans l'usine ni dans les différents secteurs (tableau 31). En revanche, si l'on ajuste sur le dépistage, le risque de cancer du rein est significativement augmenté chez les personnes qui ont travaillé au moins une fois en production/formulation d'acides aminés par rapport à celles qui n'y ont jamais travaillé. Cependant, l'IC est très important en raison des faibles effectifs.

Par ailleurs, lorsque les effectifs le permettaient, les OR ont été calculés en fonction de la durée cumulée dans chaque secteur (résultats non présentés). On n'observe aucune tendance statistiquement significative entre le risque de cancer et la durée cumulée passée dans un secteur.

I TABLEAU 31 I

Risque de cancer du rein selon la durée cumulée et les secteurs de l'usine

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b	
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
Durée cumulée dans l'usine								
≤20 ans	7	38,9	43	52,4	1,0		1,0	
>20 ans	11	61,1	39	47,6	1,7	0,6-5,2	1,1	0,3-3,7
Avoir travaillé au moins une fois								
Vivas	3	16,7	22	26,8	0,4	0,1-1,9	0,5	0,1-2,4
Navas	4	22,2	14	17,1	1,7	0,4-6,6	1,1	0,2-4,8
Régénération des solvants	2	11,1	8	9,8	1,0	0,2-5,8	0,8	0,1-4,9
Acides Aminés	2	11,1	4	4,9	4,6	0,6-32,9	9,3	1,0-82,9
Méthionine	6	33,3	23	28,1	1,4	0,4-4,6	2,6	0,7-9,9
Vitamine E	2	11,1	12	14,6	0,8	0,1-4,7	0,6	0,1-3,9
Formulation-conditionnement	2	11,1	13	15,9	1,0	0,2-5,2	1,3	0,2-7,2
Maintenance	5	27,8	13	15,9	2,1	0,6-7,5	0,8	0,2-4,1
Utilités	1	5,6	9	11,0	0,5	0,1-4,6	0,3	0,0-3,9
Administratif	3	16,7	16	19,6	0,4	0,1-2,2	0,4	0,1-2,8
Laboratoire-pilote	1	5,6	17	20,7	0,1	0,0-1,5	0,2	0,0-2,1
Autres secteurs	0	0,0	17	20,7	-	-	-	-

OR : odds ratio / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage.

5.3.7.3.1.2 Groupements de phases

Dans le tableau 32, la référence est constituée par la catégorie non exposée. Lorsque les effectifs ne permettent pas de distinguer les deux classes de probabilité, elles ont été regroupées et cela revient donc à comparer les personnes exposées à celles non exposées.

Sans prendre en compte l'ajustement sur le dépistage, les expositions aux groupements de phases acides aminés, VE/phases géranyl acétone et VA/phases Navas sont associées positivement au risque de cancer du rein avec une tendance statistiquement significative. Le risque est notamment significativement plus élevé chez les exposés de façon « certaine » par rapport aux non-exposés. Lorsque que l'on ajuste sur le dépistage, la tendance reste statistiquement significative pour les groupements VA/phases Navas et acides aminés, même si pour ce dernier la tendance n'est plus statistiquement significative mais le risque reste significativement plus élevé dans la classe de probabilité maximale.

I TABLEAU 32 I

Risque de cancer du rein selon l'exposition aux groupements de phases

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a			Modèle 2 ^b		
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	p _{tendance}	OR	IC 95 %	p _{tendance}
VE / phases ex-citral^c										
Possible	4	22,2	7	8,5	3,4	0,7-15,4		1,8	0,3-10,4	
VE / phases géranyl acétone										
Possible	4	22,2	22	26,8	1,2	0,3-4,5	<0,05	0,6	0,1-2,7	0,11
Certaine	2	11,1	1	1,2	23,0	1,4-367,9		10,8	0,7-160,7	
VE / phases TMHQ										
Possible	6	33,3	28	34,2	1,1	0,3-3,7	0,15	0,4	0,1-1,9	0,51
Certaine	2	11,1	4	4,9	4,9	0,6-38,8		2,1	0,2-18,2	

OR : odds ratio / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage /^cExposition possible pour tous les sujets.

I TABLEAU 32 (SUITE) I

Risque de cancer du rein selon l'exposition aux groupements de phases

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a			Modèle 2 ^b		
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	p _{tendance}	OR	IC 95 %	p _{tendance}
VE / phases synthèse acétate de VE					0,81			0,59		
Possible	6	33,3	26	31,7	1,1	0,3-3,7		0,5	0,1-2,2	
Certaine	2	11,1	10	12,2	1,2	0,2-7,8		0,5	0,1-4,1	
VA / phases Vivas					0,36			0,52		
Possible	6	33,3	28	34,2	0,9	0,2-3,1		0,5	0,1-2,2	
Certaine	3	16,7	8	9,8	2,1	0,4-10,8		1,5	0,3-8,2	
VA / phases Navas					<0,01			<0,05		
Possible	5	27,8	22	26,8	1,4	0,4-5,0		0,6	0,1-3,0	
Certaine	3	16,7	2	2,4	19,1	2,1-172,2		10,6	1,0-109,8	
VA / phases communes rétinol					0,21			0,28		
Possible	7	38,9	34	41,5	1,0	0,3-3,6		0,6	0,1-2,5	
Certaine	3	16,7	7	8,5	3,0	0,5-17,5		2,6	0,4-17,1	
VA / phases communes esters de VA					0,70			0,70		
Possible	9	50,0	35	42,7	1,6	0,5-5,7		1,0	0,2-3,9	
Certaine	2	11,1	10	12,2	1,5	0,2-10,0		1,4	0,2-10,0	
VA / phases communes bétaionone					0,63			0,60		
Possible	5	27,8	17	20,7	1,4	0,4-5,0		0,7	0,1-3,0	
Certaine	1	5,6	4	4,9	1,6	0,1-19,6		0,5	0,0-7,8	
Méthionine / phases en discontinu					0,68			0,56		
Possible	3	16,7	9	11,0	1,3	0,3-5,8		0,5	0,1-2,8	
Certaine	1	5,6	8	9,8	0,6	0,1-5,8		0,5	0,0-7,7	
Méthionine / phases en continu					0,95			0,97		
Possible	8	44,4	29	35,4	1,8	0,5-6,0		1,8	0,5-6,9	
Certaine	1	5,6	5	6,1	0,8	0,1-8,3		0,8	0,1-10,7	
Méthionine / phases de purification					0,23			0,08		
Possible	7	38,9	26	31,7	2,2	0,6-8,5		2,2	0,5-9,5	
Certaine	4	22,2	10	12,2	2,9	0,6-14,2		5,3	0,9-33,2	
Méthionine / phases de traitement des eaux mères					0,77			0,84		
Possible	7	38,9	29	35,4	1,3	0,4-4,3		1,3	0,3-5,0	
Certaine	2	11,1	7	8,5	1,3	0,2-8,8		0,8	0,1-6,4	
Formulations-conditionnement / de VA					0,95			0,87		
Possible	6	33,3	23	28,1	1,3	0,4-4,4		0,7	0,2-2,9	
Certaine	1	5,6	10	12,2	0,9	0,1-8,5		0,9	0,1-9,4	
Formulations-conditionnement / de VE					0,50			0,62		
Possible	6	33,3	21	25,6	1,6	0,5-5,8		0,8	0,2-3,6	
Certaine	2	11,1	9	11,0	1,8	0,3-11,5		1,6	0,2-10,5	
Formulations-conditionnement / de méthionine					0,46			0,17		
Possible	5	27,8	18	22,0	1,7	0,5-6,4		0,7	0,1-3,4	
Certaine	3	16,7	9	11,0	1,8	0,4-9,0		3,8	0,7-21,4	
Formulations-conditionnement / de tucpic^c										
Possible	3	16,7	7	8,5	2,3	0,5-11,1		1,7	0,3-10,0	
Formulations-conditionnement / de produits autres					0,08			0,12		
Possible	5	27,8	21	25,6	1,2	0,3-4,2		0,4	0,1-2,0	
Certaine	1	5,6	1	1,2	20,0	0,9-457,6		54,1	2,0-∞	

OR : odds ratio / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac / ^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage.

^cExposition possible pour tous les sujets.

I TABLEAU 32 (SUITE) I

Risque de cancer du rein selon l'exposition aux groupements de phases

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a			Modèle 2 ^b		
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	p _{tendance}	OR	IC 95 %	p _{tendance}
Copolymère pour smartamine^c										
Possible	2	11,1	7	8,5	1,7	0,3-10,1		0,4	0,1-3,4	
Acides aminés							<0,05			0,08
Possible	5	27,8	23	28,1	1,2	0,3-4,3		0,6	0,1-2,7	
Certaine	2	11,1	2	2,4	13,1	1,4-125,5		10,6	1,0-109,9	
Régénération des solvants							0,15			0,46
Possible	6	33,3	26	31,7	1,5	0,4-5,5		0,7	0,2-3,3	
Certaine	3	16,7	7	8,5	3,6	0,6-21,2		1,9	0,3-11,7	
Chaudières et incinérateurs							0,37			0,94
Possible	3	16,7	10	12,2	1,5	0,3-7,1		0,7	0,1-4,8	
Certaine	2	11,1	4	4,9	2,3	0,3-15,9		0,9	0,1-8,7	
Produits autres / œstrogènes^c										
Possible	4	22,2	9	11,0	2,3	0,6-9,2		1,1	0,2-6,1	
Produits autres / squalane-squalène^c										
Possible	6	33,3	15	18,3	2,1	0,6-7,2		1,0	0,2-4,5	

OR : odds ratio / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage / ^cExposition possible pour tous les sujets.

5.3-7-3.1.3 Phases

Toutes les phases n'ont pas été examinées : les analyses ont été limitées aux phases qui n'avaient pas été regroupées et à celles pour lesquelles le groupement d'appartenance est apparu comme significativement associé au cancer du rein (au seuil de 10 %). Ce qui correspond aux groupements acides aminés, formulations-conditionnement de produits autres, géranyl acétone et rétinène Navas, qui représentent en tout 64 phases.

En raison des faibles effectifs, il n'a pas été possible de calculer les OR pour toutes les phases. Ne sont donc présentées que les phases pour lesquelles une association statistiquement significative a été observée.

Si l'on s'intéresse aux OR calculés pour les différentes classes de probabilités, sans ajustement sur le dépistage on observe une tendance positive statistiquement significative entre risque de cancer du rein et l'exposition aux phases chloracétal C5, préнал et géranyl acétone. Après ajustement sur le dépistage, les tendances ne sont plus significatives (tableau 33).

I TABLEAU 33 I

Risque de cancer du rein selon les différentes circonstances d'exposition au CVM

	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a			Modèle 2 ^b		
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	p _{tendance}	OR	IC 95 %	p _{tendance}
Phase chloracétal C5							<0,05			0,07
Possible	6	33,3	20	24,4	2,1	0,6-7,4		1,0	0,2-4,3	
Certaine	2	11,1	1	1,2	27,1	1,8-404,9		20,4	0,8-544,0	
Phase géranyl acétone							<0,05			0,09
Possible	4	22,2	21	25,6	1,3	0,3-4,8		0,7	0,1-3,0	
Certaine	2	11,1	1	1,2	23,4	1,5-373,3		11,5	0,8-170,2	
Phase préнал							<0,05			0,20
Possible	7	38,9	20	24,4	2,5	0,7-8,4		1,2	0,3-4,8	
Certaine	1	5,6	1	1,2	14,4	0,6-324,5		13,1	0,3-618,5	

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac / ^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage.

5.3.7.3.2 Exposition au CVM

Que l'on prenne en compte l'exposition non spécifique de l'usine, l'exposition spécifique de l'usine ou l'exposition vie entière au CVM, on n'observe aucune association significative avec le cancer du rein (tableau 34).

TABLEAU 34 |

Risque de cancer du rein selon les différentes circonstances d'exposition au CVM

CVM	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a			Modèle 2 ^b		
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	p _{tendance}	OR	IC 95 %	p _{tendance}
Exposition non spécifique	3	16,7	9	11,0	2,7	0,5-13,2				
Exposition spécifique							0,34			0,34
Possible	5	27,8	21	25,6	1,6	0,4-6,6		0,7	0,1-3,9	
Certaine	6	33,3	20	24,4	2,1	0,5-8,4		0,4	0,1-2,6	
Exposition vie entière	12	66,6	44	53,7	2,3	0,7-8,0		0,8	0,2-3,9	

OR : odds ratio / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage.

6. Récapitulatif des investigations épidémiologiques

Un récapitulatif des différentes investigations mises en place par la DST ainsi que leurs principaux résultats sont présentés dans le tableau 35.

TABLEAU 35 |

Récapitulatif et résultats des investigations épidémiologiques

Investigations	Objectifs	Méthodes	Population	Période d'étude	Nombre de cas	Résultats
Etude de cohorte	Mortalité globale Mortalité par causes Population de référence : - française - auvergnate	SMR	Salariés et ex-salariés de l'usine ayant travaillé 6 mois ou plus entre 1960 et 2003	1968-2006	Nb total de décès avec causes identifiées : Hommes : 468 Femmes : 84	<u>Comparaison à mortalité de la population française 1968-2006 :</u> <u>Hommes :</u> - pas d'excès de décès pour l'ensemble des causes ; - pas d'excès de décès par cancers - excès de décès par maladies digestives. <u>Femmes :</u> - pas d'excès de décès pour l'ensemble des causes étudiées ; - excès de décès par cancer du rein. <u>Comparaison à la mortalité de la population auvergnate (1975-2006) :</u> - pas d'excès de décès observé pour l'ensemble des analyses.
	Mortalité globale Mortalité par causes Selon : - secteur - catégorie d'emploi	RR	Salariés et ex-salariés de l'usine ayant travaillé 6 mois ou plus entre 1960 et 2003	Mortalité globale : 1960-2006 Mortalité par causes : 1968-2006	Nb total de décès : Hommes : 487 Femmes : 87	<u>Hommes :</u> - décès par cancers : risque relatif élevé pour le secteur formulation / conditionnement ; - décès toutes causes et par cancers : gradient socio-économique selon la catégorie socioprofessionnelle. <u>Femmes :</u> - aucun résultat significatif.
	Morbidity par cancer du rein Selon : - secteur - catégorie d'emploi	RR Ajustement dépiage : - avec - sans	Salariés et ex-salariés de l'usine ayant travaillé au moins 6 mois entre 1960 et 2003. Cas : cas recensés par recherche active (jusqu'en 2003), signalements spontanés (2003-2007), recherche des causes de décès (jusqu'en 2007)	1960-2007	Hommes/ femmes : 27 cas Hommes : 22 cas	<u>Hommes + femmes :</u> - risques relatifs élevés pour les secteurs maintenance/utilités et Navas sans ajustement sur le dépiage ; - risques relatifs élevés pour les mêmes secteurs mais non significatif pour la Navas après ajustement sur le dépiage ; - gradient socio-économique selon la catégorie d'emploi. <u>Hommes :</u> - risques relatifs élevés pour le secteur maintenance/utilités ; - gradient socio-économique selon la catégorie d'emploi.

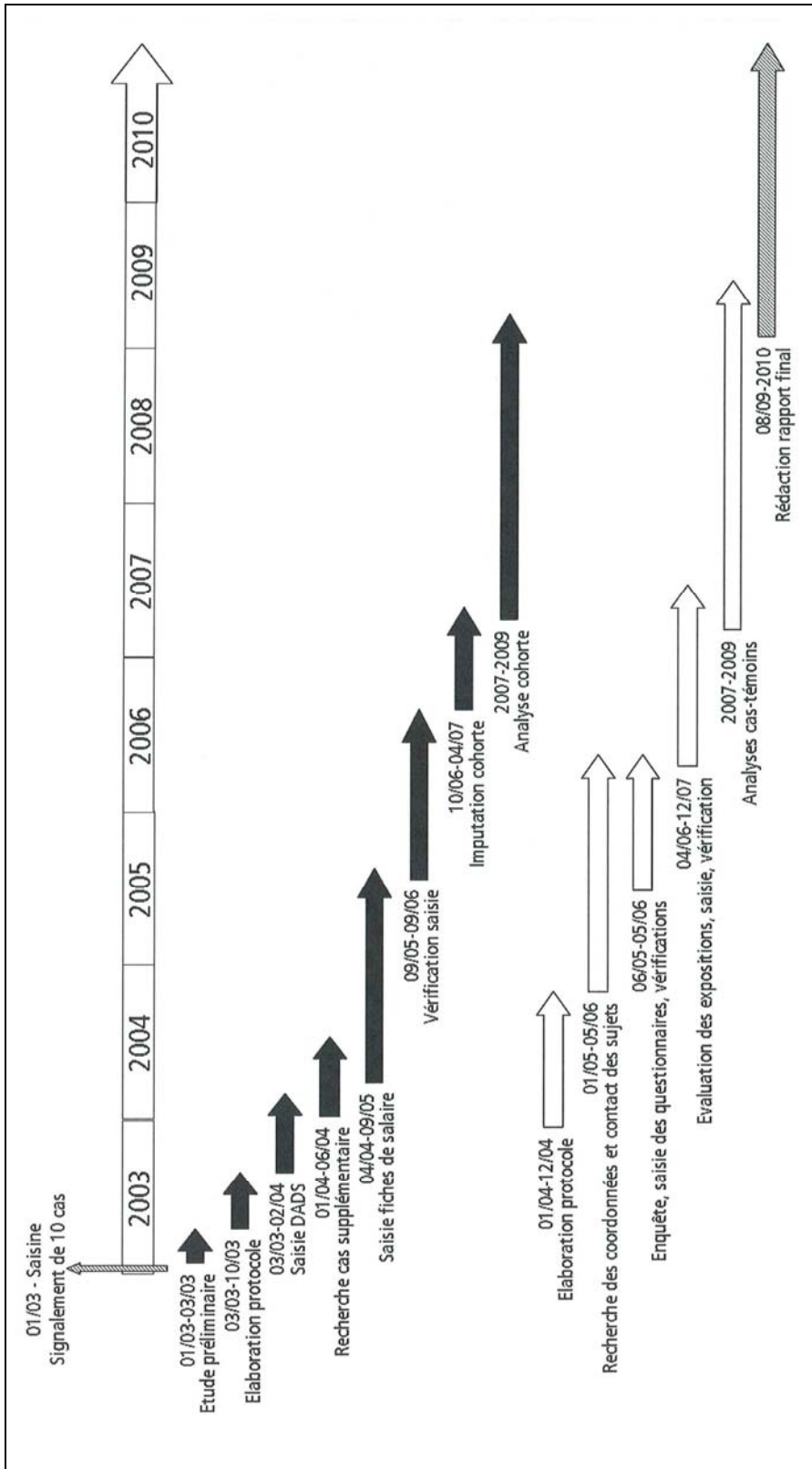
Récapitulatif et résultats des investigations épidémiologiques

Investigations	Objectifs	Méthodes	Population	Période d'étude	Nb de cas	Résultats
Etude cas-témoins	Associations cancer du rein et : - chloracetal C5 - autres paramètres professionnelles	OR Ajustement dépitage : - avec - sans	Cas survenus entre 1988 et 2003 et nés après 1925 5 témoins/cas appariés sur le sexe et l'âge		18 cas	<u>Chloracetal C5</u> : - relation dose-effet avec exposition cumulée sans ajustement sur le dépitage. <u>Autres paramètres professionnels</u> : <u>Produits</u> : - tendance significative avec la probabilité d'exposition à 5 substances (chlorure de méthylène, dicyclohexyle, orthovanadate de cyclohexyle, phénylsulfinate de sodium, cyclohexène) sans ajustement sur le dépitage. <u>Secteurs</u> : - association significative avec le secteur Acides aminés avec ajustement sur le dépitage. <u>Groupements de phases</u> : - tendance significative avec la probabilité d'exposition aux groupements : VE / phases géranyl acétone, VA / phases Navas, Acides aminés sans ajustement sur le dépitage ; - tendance significative avec la probabilité d'exposition aux groupements VA / phases Navas avec ajustement sur le dépitage.

La réalisation de ces investigations a nécessité de nombreuses années, le calendrier détaillé des différentes tâches réalisées et présentés dans la figure 6.

FIGURE 6

Calendrier des investigations épidémiologiques



7. Discussion

L'hypothèse principale avant la mise en place des investigations épidémiologiques était celle d'un lien entre la survenue de cancer du rein et une exposition professionnelle au chloracétal C5 synthétisé au cours de la production de vitamine A par le procédé Navas. Toutefois, les investigations ne se sont pas limitées à l'étude de l'association entre le chloracétal C5 et le cancer du rein. En effet, les données disponibles sur la toxicité du chloracétal C5 étaient au départ restreintes. En revanche, plusieurs substances cancérigènes avérées étaient présentes sur le site. De plus, la pratique du dépistage annuel par échographie abdominale était susceptible d'expliquer en partie l'incidence élevée de cancer du rein observée dans cette usine.

Il a été décidé de réaliser une étude de mortalité avec une reconstitution de la cohorte des salariés et ex-salariés de l'usine et une étude cas-témoins nichée au sein de cette cohorte. L'étude de cohorte permettait d'avoir un indicateur global de l'état de santé par analyse de la mortalité dans cette usine, d'étudier la mortalité par cancer et d'identifier les sujets devant être inclus dans l'étude cas-témoins. Une étude de morbidité par cancer du rein dans cette cohorte a secondairement été réalisée.

Les principaux résultats des investigations épidémiologiques entreprises sont les suivants :

- l'étude de mortalité rétrospective a montré un excès de décès par cancer du rein chez les femmes et un excès de décès par maladies digestives chez les hommes ;
- l'étude de la mortalité par tous cancers a montré un excès de décès pour le secteur formulation/conditionnement chez les hommes ;
- l'étude de l'incidence du cancer du rein en fonction des paramètres professionnels dans la cohorte a montré un risque élevé de cancer du rein chez les sujets ayant travaillé dans le secteur de la maintenance et des utilités et dans la production de la vitamine A utilisant le nouveau procédé Navas ;
- l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte a permis d'examiner de façon approfondie les associations entre des nuisances particulières et la survenue de cancer du rein dans cette usine. Elle a montré une association significative entre l'exposition au chloracétal C5 et le cancer du rein avec observation d'une relation dose-réponse. Un risque élevé a également été observé pour la production des acides aminés.

Comme dans toute étude épidémiologique, il convient de discuter des sources de biais qui peuvent influencer les résultats observés. Les investigations réalisées comportent trois parties : étude de mortalité rétrospective dans la cohorte ; étude de morbidité par cancer du rein dans la cohorte ; étude cas-témoins nichée dans la cohorte. Certaines sources de biais sont communes à ces différentes études et d'autres sont spécifiques au type d'étude réalisée. En premier lieu, afin d'éviter des redondances, les sources de biais communes sont discutées. Les sources de biais spécifiques à chaque étude sont développées dans des paragraphes spécifiques.

7.1 SOURCES DE BIAIS COMMUNES AUX ÉTUDES RÉALISÉES

7.1.1 Exhaustivité du recueil des cas

Il est important de discuter de l'exhaustivité du recueil des cas dans cette étude car un défaut d'exhaustivité peut influencer les estimations des risques relatifs de cancer du rein dans la cohorte reconstituée et des OR dans l'étude cas-témoins.

En plus des 10 cas du cluster initial, une recherche complémentaire de malades parmi les salariés et les ex-salariés de l'usine a été entreprise afin de mener à bien l'étude de morbidité dans la cohorte et l'étude cas-témoins. En l'absence de registre de cancers en Auvergne, cette recherche a été réalisée à partir de diverses sources de données régionales. Par conséquent, les sujets ayant développé un cancer du rein après leur départ de la région Auvergne ne peuvent pas être repérés. En revanche, l'ensemble des sujets de la cohorte décédés de cancer du rein a pu être identifié à partir du fichier national des causes de décès. Mais la mortalité par cancer du rein étant bien inférieure à l'incidence de ce cancer, la recherche des causes de décès ne permet pas d'obtenir l'ensemble des cas. Par ailleurs, le recensement des cas incidents dans la région Auvergne ne peut être considéré comme exhaustif qu'entre 1989 et 2003, période pendant laquelle les différentes sources sollicitées disposaient des données recherchées. Pour la période entre janvier 2004 et décembre 2007, les cas ont été repérés à partir des causes de décès et des signalements spontanés au service de santé au travail de l'usine.

On peut distinguer trois périodes entre 1968 et 2007 selon le niveau d'exhaustivité du recueil dans la région Auvergne :

- 1968-1988 : la recherche des cas n'avait pas de caractère multi-source du fait de l'absence de données archivées pour certaines sources de données (laboratoires d'anatomo-pathologie, PMSI, ALD) ;
- 1989-2003 : recensement de type multi-sources avec une bonne exhaustivité locale ;
- après 2003 : le recensement consistait en un recueil passif des signalements spontanés et la recherche des causes de décès.

Une sous-identification des cas est probable sur toute la période d'étude conduisant à une sous-estimation des risques relatifs. Mais le déficit d'exhaustivité peut dans certains cas être lié à des paramètres professionnels et, de ce fait, modifier les résultats et entraîner des biais. En effet, les personnes ayant quitté la région Auvergne sont probablement plus fréquemment des ingénieurs/cadres potentiellement moins exposés aux produits chimiques comparativement aux ouvriers de maintenance ou de fabrication. Après 2003, il est possible que les cas portés à notre connaissance par signalement spontané soient des personnes potentiellement plus exposées à des nuisances chimiques et en conséquence, mieux suivies par un dépistage régulier par échographie abdominale, et se sentant plus concernées après la médiatisation du cluster en 2003. Pour ces raisons, les erreurs de classement selon le statut malade/non malade affectent probablement en proportion plus grande les personnes non exposées à des substances chimiques et peuvent conduire à un biais de classement différentiel et à une surestimation de certains risques relatifs. Pour la période 1968-1988, le défaut d'exhaustivité de la recherche des cas n'est *a priori* pas lié à une exposition des sujets à des nuisances professionnelles, puisqu'il s'agit d'une non-disponibilité de données. Une sous-identification des sujets malades pendant cette période conduirait plutôt à une erreur non différentielle et, par conséquent, à une sous-estimation des risques relatifs observés.

7.1.2 Programme de dépistage par échographie abdominale

Le dépistage par échographie abdominale devait être pris en compte dans l'étude de morbidité par cancer du rein dans la cohorte et dans l'étude cas-témoins. En effet, si ce dépistage était initialement proposé aux personnes exposées au CVM, à partir de 1992, il a été étendu aux sujets exposés au chloracétal C5 en production ou dans les emplois transversaux comme la maintenance. Le dépistage est susceptible de conduire à un diagnostic précoce s'il est pratiqué au cours de la période pré-clinique de la maladie, voire à un surdiagnostic, et de ce fait, d'augmenter le nombre de cas identifiés pendant la période de l'étude. Par ailleurs, le fait que la pratique de ce dépistage ait été liée à l'exposition au CVM et au chloracétal C5 impliquait qu'un lien observé entre ces substances ou d'autres facteurs associés et le cancer du rein pouvait être en partie expliqué par la pratique du dépistage.

La modalité de prise en compte du dépistage a fait l'objet de nombreuses discussions méthodologiques au sein du comité scientifique mis en place lors de ces investigations. Plus qu'un facteur de confusion, la pratique du dépistage doit être considérée comme un biais de diagnostic dont on sait qu'ils sont particulièrement difficiles à prendre en compte [106]. Pour l'étude de l'incidence comme pour l'étude cas-témoins, il aurait sûrement été intéressant de réaliser des analyses stratifiées sur la pratique du dépistage, mais les faibles effectifs n'ont pas permis de réaliser cette analyse.

Finalement, la prise en compte du dépistage a été faite par des techniques d'ajustement [111]. Cependant, cela n'est pas complètement satisfaisant dans la mesure où le dépistage a été associé à certains types d'expositions professionnelles, ce qui peut conduire à des phénomènes de surajustement pour les nuisances ciblées par le programme de dépistage. S'il y a surajustement, il conduit à émousser les mesures d'association avec un risque de conclure à tort à l'absence d'association alors que cette dernière existe réellement. A l'inverse, si l'ajustement sur le dépistage n'est pas réalisé, les mesures d'association peuvent être artificiellement augmentées d'où un risque de conclure à tort à l'existence d'une association qui n'existe pas réellement. La vraie valeur de l'OR ou du RR se situe vraisemblablement entre la valeur ajustée sur le dépistage et la valeur non ajustée.

Le dépistage par échographie abdominale ne permet de repérer des tumeurs que s'il a lieu au cours de la période asymptomatique de la maladie [111]. Pour tenter de prendre en compte cette durée, des analyses supplémentaires ont été réalisées. Elles consistent à ne prendre en compte que les échographies de dépistage qui ont eu lieu au cours de cette période asymptomatique. En se basant sur les estimations de la durée asymptomatique du cancer du rein obtenues dans l'étude de Fenton et Weiss [21], seules les échographies réalisées respectivement dans les deux, cinq et huit dernières années ont été considérées dans ces analyses. En réalité, les salariés qui sont entrés dans ce programme ont été suivis très régulièrement pendant leur carrière professionnelle à l'usine et la prise en compte des différentes fenêtres de temps a conduit à des résultats très similaires. De ce fait, seul le fait d'avoir bénéficié d'un dépistage au moins une fois dans le passé a été utilisé pour l'ajustement.

7.1.3 Reconstitution de l'historique professionnel au sein de l'usine

L'historique professionnel reconstitué à partir de données administratives disponibles à l'usine a été utilisé pour comparer entre eux les sujets de la cohorte.

Pour chaque personne incluse dans la cohorte, son historique professionnel au sein de l'usine a été reconstitué à partir des Dads et des bulletins de paie archivés. Concernant les Dads, on peut supposer que le repérage des années travaillées dans l'usine est exhaustif, l'ensemble des documents papier étant conservé sur le site et les données ayant été saisies spécifiquement pour l'étude. En revanche, les libellés d'emploi des Dads sont manquants dans la majorité des cas, entre 1963 et 1968.

Les bulletins de paie permettaient en principe d'obtenir le service d'affectation et le libellé d'emploi. En réalité, pour la période antérieure à 1984, plusieurs difficultés se sont présentées pour l'utilisation de ces bulletins de paie. Premièrement, il n'a pas été possible de consulter l'ensemble des bulletins, une partie archivée en dehors de l'usine n'ayant pu être localisée. Deuxièmement, les codes services inscrits sur les bulletins de paie ne permettaient pas d'identifier le service d'affectation car il n'existait pas de correspondance entre code et libellé de service. Cependant, la correspondance a pu être en partie réalisée à partir de la consultation de fiches cartonnées, disponibles pour certains sujets, sur lesquelles figurait cette correspondance. Ce travail a permis d'attribuer une catégorie et des sous-catégories de service à un certain nombre de périodes. Enfin, pour les périodes restantes, un travail d'imputation d'un service ou d'un poste suivant une méthodologie logique a été réalisé. Au final, l'exactitude du service et de l'emploi attribués aux périodes antérieure à 1984 pourrait être discutée. Cependant, les analyses statistiques ont été réalisées sur des catégories de service ou d'emploi largement groupées et on peut ainsi supposer que les erreurs de classification à l'intérieur de ces grandes catégories sont peu nombreuses.

7.2 ÉTUDE DE MORTALITÉ

7.2.1 Validité des données de mortalité

7.2.1.1 Statut vital

La saisie des données d'identification des sujets inclus dans la cohorte à partir des Dads entre 1960 et 2003 a été systématique et a fait l'objet d'une vérification minutieuse. Parmi les sujets répondant au critère d'inclusion (présence minimum de six mois en cumulé sur le site de l'usine), 19 personnes n'ont pas été identifiées avec suffisamment de précision pour que la recherche du statut vital puisse être réalisée.

La recherche du statut vital a suivi la procédure décrite dans le décret 98-37 du 16 janvier 1998 qui autorise l'accès aux données relatives au décès des personnes inscrites au Rnipp. Il a été montré que pour les personnes nées hors France métropolitaine, il existe un manque d'exhaustivité des données sur le statut vital. Pour ces raisons, les analyses ont également été réalisées en excluant les personnes nées hors France métropolitaine. Les résultats étant sensiblement identiques, seuls les résultats sur la totalité de la cohorte sont présentés.

7.2.1.2 Causes de décès

Les causes de décès sont connues seulement à partir de 1968. Ainsi, pour 34 décès survenus entre 1960 et 1967, les analyses par causes de décès n'ont pas pu être réalisées.

Les causes de décès ont été identifiées par le CépiDC dans 99 % des 559 décès survenus entre 1968 et 2006. Cependant, les 7 décès pour lesquels la cause n'a pas pu être déterminée sont inclus dans les analyses de mortalité toutes causes dans les comparaisons internes.

7.2.2 Résultats des comparaisons de la mortalité à une population de référence

Chez les hommes, l'étude de la mortalité de la cohorte comparée à une population de référence (population française ou population auvergnate) par le calcul de SMR n'a pas montré d'excès de décès par cancer du rein. Le taux de mortalité par cancer du rein étant bien inférieur au taux d'incidence [4], la mortalité n'est pas un bon indicateur de l'incidence pour cette pathologie. De plus, la pratique du dépistage échographique dans l'entreprise accentue possiblement ce phénomène du fait d'une prise en charge médicale rapide à un stade infra-clinique.

En revanche, un excès de décès par cancer du rein a été observé chez les femmes lorsque la mortalité dans la cohorte est comparée à celle de la population française. Cependant, cette observation porte sur un petit nombre de cas : 3 décès observés pour 0,57 attendu. De ce fait, le SMR est estimé avec un large IC. Un suivi prolongé de la cohorte est nécessaire pour confirmer ou infirmer ce résultat. L'examen de l'historique professionnel des trois femmes décédées de cancer du rein permet d'éliminer une exposition aux nuisances de la production de vitamine A utilisant le procédé Navas.

Chez les hommes, un excès de décès par maladies digestives a été observé lorsque la mortalité dans la cohorte est comparée à celle de la population française. La plupart des décès par maladies digestives sont dues à des cirrhoses hépatiques. Cependant, dans cette cohorte, il n'est pas observé d'excès de décès pour d'autres pathologies liées à une consommation excessive d'alcool comme les cancers de l'œsophage, des voies aéro-digestives supérieures ou du foie.

L'augmentation de la mortalité par maladies digestives dans la cohorte est à mettre en parallèle avec l'excès de décès par maladie chronique du foie constaté dans le projet Cosmop (Cohorte pour la surveillance de la mortalité par profession) [112] chez les hommes ayant travaillé dans le secteur de la chimie de base et de la production de fils et de fibres artificiels et synthétiques (RR=1,48 ; IC 95 % [1,03-2,11]). La généralisation de cette observation pourrait être liée à une exposition professionnelle à des nuisances fréquentes dans le secteur de l'industrie chimique ou à une sociologie particulière à cette branche.

La plupart des études de cohorte en milieu professionnel, et notamment celles menées dans le secteur de l'industrie, montrent une mortalité toutes causes diminuée par rapport à celle de la population générale attribuable à l'effet du travailleur sain [113,114]. Ce phénomène est la résultante de différents mécanismes de sélection conduisant à l'embauche et au maintien en activité d'une population globalement en bonne santé. Dans l'usine chimique qui fait l'objet de ce rapport, pour la période 1968-2006, on n'observe pas d'effet du travailleur sain, la mortalité toutes causes étant comparable à celle de la population générale. Ce résultat peut être partiellement expliqué par la longueur de la période d'observation (pas loin de 40 années de suivi de la mortalité). Des facteurs d'origine professionnelle peuvent également jouer un rôle.

7.2.3 Résultats des comparaisons internes de la mortalité selon les secteurs d'activité et catégories d'emploi

Un excès significatif de décès par cancers a été observé pour le secteur « formulation et conditionnement » chez les hommes. Il est cependant difficile d'interpréter ce résultat isolé : d'une part, l'exposition à des nuisances chimiques semble être moins importante dans les phases de formulation et de conditionnement car il s'agit de manipulation de produits finis ; d'autre part, ces décès par tumeur maligne concernent diverses localisations de cancer.

Les analyses selon les catégories d'emploi ont montré un gradient social attendu, avec des risques relatifs qui augmentent avec la catégorie sociale.

7.3 ÉTUDE DE LA MORBIDITÉ PAR CANCER DU REIN DANS LA COHORTE RECONSTITUÉE

L'objectif de cette analyse était d'examiner s'il y avait un lien entre les paramètres professionnels recueillis à partir de l'historique professionnel à l'usine et la survenue de cancer du rein.

Un risque élevé de cancer du rein a été observé chez les sujets ayant travaillé dans le secteur de la maintenance et des utilités et dans la production de vitamine A utilisant le procédé Navas. Il a également été observé un gradient socio-économique en fonction de la catégorie socioprofessionnelle.

Dans cette analyse, l'ajustement sur le dépistage diminue de façon substantielle le RR de cancer du rein lié à la production de la vitamine A utilisant le procédé Navas. Cependant, le RR lié à ce secteur reste élevé, aux alentours de 2,5 après ajustement. Comme il en a été discuté plus en amont, l'ajustement sur le dépistage peut conduire à un surajustement, rendant le lien statistiquement non significatif. Le RR lié au secteur maintenance et utilités reste significatif après ajustement sur le dépistage.

Pour approfondir les résultats observés, il aurait été intéressant de pouvoir étudier la variation du RR selon la date de début d'emploi à la Navas en distinguant les périodes 1981-1984, 1985-1992 et 1993-2002 correspondant à une diminution de l'exposition au chloracétal C5. Cette analyse n'a pas pu être réalisée car l'ensemble des 5 cas ayant

travaillé au moins une fois à la Navas a commencé à travailler dans ce secteur pendant la période 1981-1984. De la même façon, les 9 cas observés dans le service maintenance/utilité ont tous commencé à travailler dans ce secteur pendant la période 1960-1980, de sorte que l'analyse par période de début d'emploi dans des services spécifiques n'a pu être réalisée.

En conclusion, les résultats de l'étude de morbidité dans la cohorte doivent être considérés comme un complément à l'étude cas-témoins qui a pour but d'étudier de façon approfondie les associations entre des nuisances spécifiques, en particulier le chloracétal C5, et les cancers du rein observés dans cette usine.

7.4 ÉTUDE CAS-TÉMOINS NICHÉE DANS LA COHORTE

Dans cette partie, les biais classiques des études cas-témoins sont discutés : biais de sélection, biais d'information et prise en compte de facteurs de confusion. Puis, les résultats observés dans cette étude seront discutés en rapport avec la littérature.

7.4.1 Biais de sélection

7.4.1.1 Sélection des cas

Le protocole avait prévu d'inclure l'ensemble des cas survenus entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 décembre 2003. Après le début des entretiens individuels, il s'est avéré très difficile de trouver des témoins âgés de plus de 80 ans qui acceptent de participer. Pour cette raison, il a été décidé en cours d'étude de ne pas inclure les 2 cas qui auraient été âgés de plus de 80 ans au moment de l'étude (c'est-à-dire nés avant 1925). Les 2 cas non inclus étaient des hommes ayant travaillé à l'usine entre 1970 et 1980 pour l'un, et entre 1965 et 1976 pour le second ; ils ont tous deux occupé des emplois d'ouvrier dans les secteurs de production et maintenance/utilités à l'usine. Du fait de leur période d'emploi, il est peu probable qu'ils aient été exposés au chloracétal C5. Comme il a été discuté par ailleurs, la méthode choisie pour la recherche de cas complémentaire en vue de réaliser l'étude cas-témoins a probablement sous-identifié les cas peu ou non exposés. Ceci peut contribuer à augmenter artificiellement la relation entre chloracétal C5 et cancer du rein (paragraphe 7.1.1).

7.4.1.2 Sélection des témoins

Les 82 témoins ayant participé à l'étude ont été comparés (avec les données dont on disposait dans la cohorte) aux 45 témoins potentiels ayant refusé de participer ou n'ayant pas pu être localisés. Comparés aux non-participants, les participants ont une durée moyenne d'emploi dans l'usine plus longue, ont bénéficié plus fréquemment du dépistage par échographie abdominale et ont travaillé plus dans les secteurs de la production et du labo/pilote. Sur la base de ces observations, il est possible que les témoins participants présentent une probabilité plus importante d'être exposés à des nuisances chimiques de l'usine que les témoins non participants. Par conséquent, les relations observées entre nuisances chimiques et cancer ont pu être affaiblies de façon artificielle.

7.4.2 Biais d'information

7.4.2.1 Qualité des informations recueillies dans le questionnaire professionnel

Concernant la qualité des informations, il est possible que les cas et principalement les 10 cas à l'origine du cluster initial ont fourni des données plus précises sur leurs emplois que le reste des sujets, en particulier sur leurs expositions au chloracétal C5. Il s'agit d'un biais de déclaration classiquement observé dans les études cas-témoins pouvant entraîner une surestimation des OR entre exposition au chloracétal C5 et cancer du rein. Cependant, ce biais peut être atténué car les soupçons portant sur le chloracétal C5 et l'écho médiatique dont a bénéficié cette hypothèse ont pu conduire l'ensemble des sujets interrogés à mettre en avant une possible exposition à cette nuisance. Un tel mécanisme peut conduire à une sous-estimation de la mesure d'association. Le recours à une évaluation des expositions par expertise des questionnaires, en aveugle du statut cas ou témoin, tend cependant à gommer l'influence de ces facteurs.

7.4.2.2 Qualité de l'évaluation des expositions

L'évaluation des expositions professionnelles a été réalisée en s'appuyant sur un document technique élaboré par l'ingénieur process de l'usine. S'il peut être considéré comme exhaustif pour les produits entrant dans la synthèse chimique ; il est peut-être moins précis pour les produits utilisés en dehors de la synthèse chimique proprement dite.

La probabilité d'exposition aux phases et produits attribuée lors de l'évaluation est détaillée en trois classes :

- non exposé ;
- exposition certaine. Elle correspond à une situation facilement repérable à partir du questionnaire et du document technique utilisé ;
- exposition possible. Cette catégorie est très hétérogène. En effet, elle correspond à des situations diverses selon les secteurs d'activité : pour la production, elle correspond à une exposition de voisinage ou à une déclaration imprécise des phases sur lesquelles le sujet a vraiment travaillé ; pour le secteur de la maintenance, cette catégorie correspond aux expositions subies lors des interventions dans les secteurs déclarés par les sujets ; pour le secteur des laboratoires/pilotes, cette catégorie correspond à des phases de production sur lesquelles les sujets ont déclaré avoir travaillé.

Les erreurs résultant de cette évaluation sont *a priori* de type non différentiel car l'évaluation des expositions aux produits a été réalisée en aveugle du statut cas ou témoin à partir d'un document technique réalisé par l'usine indépendamment de l'étude épidémiologique. Néanmoins, une erreur différentielle peut subsister si l'historique professionnel est d'une qualité meilleure chez les cas que chez les témoins.

Concernant l'exposition au chloracétal C5, une évaluation plus précise a été réalisée à partir de l'ensemble des informations disponibles. En particulier, le groupe de travail a donné une évaluation semi-quantitative du niveau d'exposition au chloracétal C5 en fonction des périodes. De plus, le chloracétal C5 étant synthétisé au cours d'une seule phase, l'évaluation de l'exposition au chloracétal C5 et à ses résidus en a été facilitée.

Concernant l'exposition aux substances non spécifiques de l'usine, l'évaluation a été réalisée par expertise des dossiers au cas par cas. Pour les emplois dans certaines grosses entreprises de la région, des informations complémentaires ont été obtenues auprès de l'ingénieur conseil de la CRAM Auvergne.

7.4.3 Choix de la modélisation

La régression logistique conditionnelle est habituellement utilisée pour analyser les enquêtes cas-témoins réalisées avec appariement. Cependant, en raison du faible nombre de sujet, la présence de données manquantes est vite pénalisante avec l'utilisation de la régression conditionnelle car elle peut entraîner l'exclusion de plusieurs sujets. Par ailleurs, il a été montré que si les critères d'appariement sont caractérisés par des variables explicites, le modèle de régression logistique non conditionnelle ajusté sur les critères d'appariement donne des résultats très proches [106]. C'est pourquoi les analyses ont été réalisées par régression logistique non conditionnelle ajustée sur le sexe et l'âge.

7.4.4 Puissance de l'étude

Malgré les calculs de puissance réalisés *a priori* (sur l'hypothèse principale du chloracétal C5), il convient de souligner le manque de puissance de l'étude.

La première raison à ce manque de puissance est le faible nombre de sujets inclus dans l'étude cas-témoins. Par ailleurs, les effectifs entre les groupes comparés sont parfois déséquilibrés et ne permettent pas toujours de calculer les OR. En ce qui concerne les expositions peu fréquentes, les éventuelles erreurs de classement peuvent avoir des conséquences importantes sur les OR calculés, en raison du faible nombre d'exposés.

Par ailleurs, le fait de s'intéresser à de multiples expositions et donc de multiplier les tests statistiques, augmente le risque de trouver des tests significatifs, simplement en raison du hasard, et donc de conclure à tort à un effet de certaines expositions.

7.4.5 Principaux facteurs de confusion pris en compte

L'étude cas-témoins retrouve une association avec les facteurs de risque personnels de cancer du rein les plus constamment observés dans la littérature épidémiologique : obésité et hypertension artérielle [91]. Pour le tabagisme, un OR élevé bien que non statistiquement significatif a été observé dans cette étude. Ces résultats sont en faveur de la bonne qualité de l'échantillonnage et des informations recueillies. Les analyses de relations entre les nuisances professionnelles et le cancer du rein ont été systématiquement ajustées sur ces trois facteurs.

7.4.6 Expositions professionnelles

7.4.6.1 Chloracétal C5

Il a été incriminé dès le départ par certains experts. Cette suspicion était étayée par un test d'Ames positif observé au début des années 1990. De plus, lors de la phase de mise au point du procédé Navas après sa phase pilote au début des années 1980, ce produit a été à l'origine d'interventions multiples par les ouvriers de la production et de la maintenance pour le débouchage des tuyaux ayant entraîné des expositions signalées comme élevées à ce produit ou à ses produits de décomposition thermique. Cette suspicion a été renforcée par le fait que 9 des 10 sujets qui composaient le cluster initial, étaient susceptibles d'avoir été exposés à ce produit. Enfin, des tests *in vivo* réalisés en 2005 sur des rats observent un effet génotoxique du chloracétal C5 sur le matériel génétique des cellules rénales.

Les résultats de l'étude cas-témoins ont montré une relation dose-effet significative entre l'indice d'exposition cumulée et le cancer du rein. Même si la tendance n'était plus statistiquement significative après ajustement sur le dépistage, la classe d'exposition la plus élevée présentait un OR élevé. Comme il a été discuté précédemment, l'ajustement sur le dépistage conduit probablement à un surajustement ayant comme effet de diminuer de façon artificielle la force d'une relation entre un facteur de risque potentiel et la maladie. La vraie valeur de l'OR se situe probablement entre l'OR ajusté sur le dépistage et l'OR non ajusté sur cette variable.

Les éléments en faveur d'une relation causale entre l'exposition au chloracétal C5 et le cancer du rein sont avant tout la plausibilité biologique (effet mutagène *in vivo*) et l'observation d'une relation dose-effet avec l'exposition cumulée au chloracétal C5. Il est néanmoins difficile de conclure de façon ferme et définitive du fait de la difficulté à séparer l'exposition au chloracétal C5 de celle d'autres produits utilisés dans la même phase de synthèse chimique. Il est par ailleurs exclu de pouvoir mener des études épidémiologiques sur une autre population, le produit étant tout à fait spécifique de l'usine. Enfin, la démonstration épidémiologique d'un lien entre l'exposition au chloracétal C5 et la survenue de cancer du rein porte au moins partiellement sur les données ayant servi à générer l'hypothèse.

7.4.6.2 Autres expositions professionnelles spécifiques de l'usine

Pour quelques autres produits utilisés ou synthétisés dans l'usine, des tendances positives avec la survenue du cancer du rein ont été observées.

Sans ajustement sur le dépistage, le cyclohexène, l'orthovanadate de cyclohexène, le chlorure de méthylène, le phénylsulfinate de sodium et le dicyclohexyle ont montré une tendance statistiquement significative. Après ajustement sur le dépistage, la tendance significative disparaît. La plupart de ces produits sont utilisés dans la production de vitamine A qui constitue l'une des populations ciblées par le dépistage.

Concernant le choix des produits de l'usine à analyser dans l'étude cas-témoins, seuls 24 produits sur environ 600 utilisés dans l'usine ont été choisis. Le choix a été fait *a priori* sur les classifications du Circ. Pour ne pas multiplier le nombre de tests statistiques, il n'a pas été réalisé d'autres analyses sur les produits même si une phase particulière présentait un OR élevé.

Il est à noter qu'une association statistiquement significative a été observée entre la production d'acides aminés et le cancer du rein après ajustement sur le dépistage. Aucune phase étudiée séparément n'était cependant liée statistiquement au cancer du rein, ce qui n'est pas étonnant puisque les productions d'acides aminés étaient très diversifiées, avec différentes productions réalisées par campagne dans le même atelier, et sans qu'il soit possible rétrospectivement de dater les différentes fabrications. La caractéristique commune à l'ensemble des productions de ce secteur était le recours fréquent aux solvants oxygénés (éthanol, méthanol, éther éthylique).

Il est possible que certaines associations observées soient apparues par hasard en raison de la multiplication des analyses et des tests statistiques.

7.4.6.3 Expositions professionnelles non spécifiques de l'usine

Pour ce qui est des facteurs de risque professionnels non spécifiques à l'usine, aucune des nuisances ayant fait l'objet d'une évaluation n'est associée à un risque significativement augmenté de cancer du rein. Par ailleurs, les résultats épidémiologiques publiés sont actuellement peu probants sauf peut-être en ce qui concerne le trichloroéthylène [44,47] et dans une moindre mesure le cadmium [49,60,68], tous les deux soupçonnés d'augmenter le risque de cancer du rein. Dans la population étudiée, l'exposition au trichloroéthylène est essentiellement liée à l'activité de maintenance mécanique au sein de l'usine ou en dehors. L'exposition cumulée est bien inférieure à celle expérimentée par les personnes travaillant dans l'usinage des métaux pour lesquelles un risque augmenté de cancer du rein a été clairement identifié [46,115]. Dans l'étude cas-témoins, l'exposition au cadmium est associée à un risque non significativement augmenté de cancer du rein mais l'exposition est très rare.

L'exposition au CVM a été tout particulièrement étudiée dans la mesure où c'est elle qui a donné lieu à la campagne de dépistage par échographie abdominale mise en place dans l'usine. L'exposition est fréquente dans la population incluse dans l'étude puisque plus de la moitié des témoins et les deux tiers des personnes atteintes de cancer du rein ont été exposées au CVM au cours de leur vie professionnelle, dans et hors usine. Avant ajustement sur le dépistage, l'exposition au CVM est associée de façon non statistiquement significative à un risque augmenté de cancer du rein (OR=2,1). L'ajustement sur le dépistage ramène l'OR à une valeur proche de la valeur de référence. Ce résultat est cohérent avec les résultats des études de cohorte menées chez les travailleurs employés à la production et à la polymérisation du CVM qui n'observent pas de surmortalité ou de surincidence de cancer du rein [116]. La seule étude épidémiologique ayant noté un lien entre le cancer du rein et l'exposition au CVM est une étude cas-témoins en population générale [60].

8. Conclusion

L'investigation d'un cluster spatio-temporel est très souvent complexe et ne permet pas toujours d'aboutir à une conclusion du fait des limites méthodologiques [117]. Dans l'étude présentée ici, de nombreux éléments justifiant une investigation épidémiologique approfondie étaient réunis : signalement d'un nombre important de cas (10 cas signalés initialement) tous salariés ou ex-salariés d'une même entreprise d'effectif limité ; observation d'un risque élevé (13 fois plus de cancer du rein dans cette usine par comparaison à la population générale) ; pathologie unique (adénocarcinomes du parenchyme rénal) ; cancer rare (2,5 % des cancers incidents en 2005) ; possibilité de documenter les expositions professionnelles des sujets ; hypothèse étiologique suggérée avec le chloracétal C5 dont le caractère mutagène *in vitro* avait été montré dès 1990 ; et enfin, excellente coopération de l'entreprise et de ses salariés.

L'investigation épidémiologique de ce type de cluster dans une entreprise nécessite au minimum de connaître l'exhaustivité de la population de ses travailleurs et des postes qu'ils ont occupés pendant une longue période en raison d'un temps de latence élevé. En l'absence de données informatisées facilitant la reconstitution de la cohorte des travailleurs et la traçabilité des expositions professionnelles auxquelles ils ont été soumis, des moyens considérables sont nécessaires pour investiguer un cluster de cancer en entreprise. La réalisation de cette étude a montré l'importance de disposer localement au niveau des entreprises d'un historique professionnel sous format informatique avec des informations relativement simples et existantes dans l'entreprise : données sociodémographiques et différents emplois occupés par les sujets en termes de service d'affectation et de métiers. Si ces données avaient existé, l'identification des salariés et la reconstitution de leur parcours professionnel au sein de l'usine auraient été grandement facilitées et réalisées beaucoup plus rapidement [118].

Les investigations ont consisté d'une part à rechercher un éventuel excès de cancers en lien avec une ou plusieurs des activités de l'entreprise, et d'autre part à vérifier l'hypothèse avancée sur le rôle du chloracétal C5.

Si l'analyse de l'étude cas-témoins a montré une association significative entre l'exposition au chloracétal C5 et la survenue du cancer du rein dans cette usine, le nombre de sujets relativement faible et la difficulté à prendre en compte le dépistage par échographie abdominale ne permettent pas de conclure fermement en termes de causalité ; d'autant plus que le procédé de synthèse de la vitamine A utilisé dans cette usine étant unique au monde, il n'est pas possible d'étudier les associations observées dans d'autres populations. De plus, il est particulièrement difficile d'isoler l'effet propre d'un produit dans une phase de production mobilisant de nombreuses substances chimiques.

Toutefois, il convient de souligner la convergence des résultats des différentes investigations épidémiologiques, puisque outre les résultats de l'étude cas-témoins, l'analyse de la cohorte montrait une association entre la survenue de cancer du rein et certains secteurs d'activité (production de vitamine A utilisant le procédé Navas et le secteur de la maintenance et des « utilités » amenés à intervenir sur toute la production). De plus, les études expérimentales toxicologiques ont montré dès 1990 la génotoxicité de ce produit (*in vitro*) et de nouvelles études récentes réalisées en 2005 ont confirmé cette génotoxicité *in vivo* sur des cellules rénales de rat.

En conséquence, il serait légitime qu'un organisme compétent évalue la possibilité de classement de cette substance selon les critères de classification des produits chimiques en vigueur en Europe.

Les investigations épidémiologiques réalisées suite à la saisine des ministères chargés de la Santé et du Travail sont terminées. Cependant, un suivi au long cours de la population des salariés et ex-salariés de cette usine semble nécessaire.

En effet, l'apparition de nouveaux cas de cancer du rein chez les salariés et ex-salariés de l'usine et chez des salariés des entreprises extérieures intervenant sur le site de l'usine a été portée à la connaissance de l'InVS en 2008 et 2009 par le service de santé au travail de l'usine et l'Association des malades de la chimie. Il est important de poursuivre l'effort d'incitation des salariés et des ex-salariés de l'usine à signaler une éventuelle survenue de cancer du rein au service de santé au travail de l'usine ou à l'Association des malades de la chimie. Ceci permettrait des analyses ultérieures.

De plus, une surveillance régulière des causes de décès de la cohorte des travailleurs devrait être poursuivie. En effet, bien que la présente étude n'ait pas montré de surmortalité nette par cancers, un suivi à long terme permettrait de surveiller, dans cette usine, des risques de cancers en lien avec les expositions passées du fait du nombre important de produits dangereux qui ont été utilisés et de vérifier l'efficacité des mesures préventives mises en œuvre.

La mise en place de la surveillance de la mortalité est relativement simple à réaliser, puisque la cohorte des salariés et des ex-salariés a été constituée pour la présente étude. Il conviendra seulement d'enrichir cette cohorte avec les

salariés nouvellement embauchés et de poursuivre le traçage des postes de travail occupés. De cette façon, une analyse régulière et systématique des causes de décès des salariés et des ex-salariés de l'usine pourrait être effectuée périodiquement sans effort important. Les modalités pratiques de la mise en œuvre de cette surveillance seraient à définir.

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 CRRMP. 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 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.

Références bibliographiques

- [1] Richard S, Carrette MN, Beroud C, Ferlicot S, Imbernon E, Iwatsubo Y *et al.* High incidence of renal tumours in vitamins A and E synthesis workers: a new cause of occupational cancer? *Int J Cancer* 2004;108:942-4.
- [2] Imbernon E, Goldberg M, Iwatsubo Y. Agrégat de cancers du rein dans la population des salariés de l'usine Adisseo de Commentry (Allier). Rapport préliminaire. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2003. Disponible à partir de l'URL : www.invs.sante.fr
- [3] Iwatsubo Y, Garras L, Boutou O, Imbernon E, Goldberg M. Agrégat de cancers du rein dans la population des salariés de l'usine ADISSEO de Commentry (Allier). Etat d'avancement en juin 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004. 24 p. Disponible à partir de l'URL : www.invs.sante.fr
- [4] Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008.
- [5] Andre M, Helenon O, De FM, Correas J, Petit P, Bartoli J *et al.* Kidney tumors: clinical and pathological findings and detection. *J Radiol* 2002;83:773-83.
- [6] Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM *et al.* Survie des patients atteints de cancer en France : étude à partir des données des registres du réseau Francim. *Bull Epidémiol Hebd* 2007;66-9.
- [7] Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr., Chow WH. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:171-8.
- [8] Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995;27:319-23.
- [9] Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-31.
- [10] Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol* 2002;167:57-60.
- [11] Brant-Zawadzki M. CT screening: why I do it. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:319-26.
- [12] Filipas D, Spix C, Schulz-Lampel D, Michaelis J, Hohenfellner R, Roth S *et al.* Screening for renal cell carcinoma using ultrasonography: a feasibility study. *BJU Int* 2003;91:595-9.
- [13] Gluecker TM, Johnson CD, Wilson LA, Maccarty RL, Welch TJ, Vanness DJ *et al.* Extracolonic findings at CT colonography: evaluation of prevalence and cost in a screening population. *Gastroenterology* 2003;124:911-6.
- [14] Hara AK, Johnson CD, Maccarty RL, Welch TJ. Incidental extracolonic findings at CT colonography. *Radiology* 2000;215:353-7.
- [15] Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening--based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1033-9.
- [16] Spouge AR, Wilson SR, Wooley B. Abdominal sonography in asymptomatic executives: prevalence of pathologic findings, potential benefits, and problems. *J Ultrasound Med* 1996;15:763-7.
- [17] Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM *et al.* Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:508-13.
- [18] Tsuboi N, Horiuchi K, Kimura G, Kondoh Y, Yoshida K, Nishimura T *et al.* Renal masses detected by general health checkup. *Int J Urol* 2000;7:404-8.
- [19] Mitchell TL, Pippin JJ, Devers SM, Kimball TE, Gibbons LW, Cooper LL *et al.* Incidental detection of preclinical renal tumors with electron beam computed tomography: report of 26 consecutive operated patients. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:843-5.
- [20] Cancer incidence in five continents. Volume VII. IARC Sci Publ 1997;i-1240.
- [21] Fenton JJ, Weiss NS. Screening computed tomography: will it result in overdiagnosis of renal carcinoma? *Cancer* 2004;100:986-90.
- [22] Hajdu SI, Thomas AG. Renal cell carcinoma at autopsy. *J Urol* 1967;97:978-82.
- [23] Hellsten S, Johnsen J, Berge T, Linell F. Clinically unrecognized renal cell carcinoma. Diagnostic and pathological aspects. *Eur Urol* 1990;18 Suppl 2:2-3.
- [24] Kihira T, Shiraishi T, Yatani R, Roa I, Liu PI. Pathological features of renal cell carcinoma incidentally discovered at autopsy. *Acta Pathol Jpn* 1991;41:680-4.

- [25] Mindrup SR, Pierre JS, Dahmouh L, Konety BR. The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy. *BJU Int* 2005;95:31-3.
- [26] Wunderlich H, Schumann S, Jantitzky V, Moravek P, Podhola M, Kosmehl H *et al.* Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. *Eur Urol* 1998;33:538-41.
- [27] Carver BS, Zibari GB, McBride V, Venable DD, Eastham JA. The incidence and implications of renal cell carcinoma in cadaveric renal transplants at the time of organ recovery. *Transplantation* 1999;67:1438-40.
- [28] Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995;197:589-97.
- [29] Chawla SN, Crispin PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175:425-31.
- [30] Fujimoto N, Sugita A, Terasawa Y, Kato M. Observations on the growth rate of renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;2:71-6.
- [31] Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M, Tanguay S. Natural history of renal masses followed expectantly. *J Urol* 2004;171:111-3.
- [32] Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004;172:863-6.
- [33] Kouba E, Smith A, McRackan D, Wallen EM, Pruthi RS. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol* 2007;177:466-70.
- [34] Kunkle DA, Crispin PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* 2007;177:849-53.
- [35] Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004;64:909-13.
- [36] Oda T, Miyao N, Takahashi A, Yanase M, Masumori N, Itoh N *et al.* Growth rates of primary and metastatic lesions of renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001;8:473-7.
- [37] Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, Robinette M, Klotz LH, Thurston W *et al.* The natural history of small renal masses. *J Urol* 2000;164:1143-7.
- [38] Sowery RD, Siemens DR. Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. *Can J Urol* 2004;11:2407-10.
- [39] Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Irisawa M, Matsubara S. Renal cell carcinoma in acquired cystic kidney disease: volume growth rate determined by helical computed tomography. *Am J Kidney Dis* 2000;36:759-66.
- [40] Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100:738-45.
- [41] Wehle MJ, Thiel DD, Petrou SP, Young PR, Frank I, Karststadt N. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. *Urology* 2004;64:49-52.
- [42] Black WC. Overdiagnosis: An underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1280-2.
- [43] Andujar P. *Cancers du rein d'origine professionnelle. Mémoire de spécialité pour le diplôme d'études spécialisées de médecine du travail.* Paris, 2005.
- [44] Wartenberg D, Reyner D, Scott CS. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 2:161-76.
- [45] Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
- [46] Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin JL, Bergeret A. Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Ann Occup Hyg* 2006;50:777-87.
- [47] Scott CS, Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect* 2006;114:1471-8.
- [48] Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:473-91.
- [49] Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellempgaard A, Helmert U, Lindblad P *et al.* International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61:601-5.
- [50] Lynge E, Andersen A, Rylander L, Tinnerberg H, Lindbohm ML, Pukkala E *et al.* Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect* 2006;114:213-9.

- [51] Wong O, Raabe GK. A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;32:78-98.
- [52] Pukkala E. Cancer incidence among Finnish oil refinery workers, 1971-1994. *J Occup Environ Med* 1998;40:675-9.
- [53] Parent ME, Hua Y, Siemiatycki J. Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. *Am J Ind Med* 2000;38:609-18.
- [54] Lynge E, Andersen A, Nilsson R, Barlow L, Pukkala E, Nordlinder R *et al.* Risk of cancer and exposure to gasoline vapors. *Am J Epidemiol* 1997;145:449-58.
- [55] Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:160-5.
- [56] Partanen T, Heikkila P, Hernberg S, Kauppinen T, Moneta G, Ojajarvi A. Renal cell cancer and occupational exposure to chemical agents. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:231-9.
- [57] McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000;27:115-23.
- [58] Divine BJ, Hartman CM. A cohort mortality study among workers at a 1,3 butadiene facility. *Chem Biol Interact* 2001;135-136:535-53.
- [59] Greenland S, Salvan A, Wegman DH, Hallock MF, Smith TJ. A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:49-54.
- [60] Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Lond)* 2002;52:157-64.
- [61] Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 1997;8:444-72.
- [62] Bosetti C, Boffetta P, La VC. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol* 2007;18:431-46.
- [63] Goodman M, Morgan RW, Ray R, Malloy CD, Zhao K. Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999;10:453-65.
- [64] Sali D, Boffetta P. Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control* 2000;11:37-47.
- [65] Mattioli S, Truffelli D, Baldasseroni A, Risi A, Marchesini B, Giacomini C, *et al.* Occupational risk factors for renal cell cancer: a case-control study in northern Italy. *J Occup Environ Med* 2002;44:1028-36.
- [66] McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation. *Br J Ind Med* 1993;50:349-54.
- [67] Il'yasova D, Schwartz GG. Cadmium and renal cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:179-86.
- [68] Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol* 2000;29:1014-24.
- [69] Jarup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull* 2003;68:167-82.
- [70] Steenland K, Boffetta P. Lead and cancer in humans: where are we now? *Am J Ind Med* 2000;38:295-9.
- [71] Tapio S, Grosche B. Arsenic in the aetiology of cancer. *Mutat Res* 2006;612:215-46.
- [72] Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989;130:1123-32.
- [73] Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998;27:561-9.
- [74] Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997;8:545-50.
- [75] Enterline PE, Day R, Marsh GM. Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med* 1995;52:28-32.
- [76] Buzio L, Tondel M, De PG, Buzio C, Franchini I, Mutti A *et al.* Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case-control study. *Med Lav* 2002;93:303-9.
- [77] Schlehofer B, Heuer C, Blettner M, Niehoff D, Wahrendorf J. Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. *Int J Epidemiol* 1995;24:51-7.

- [78] Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007;168:1-64.
- [79] McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF. Renal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1996. pp. 1142-55.
- [80] Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Deddens JA *et al.* Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 2001;12:710-8.
- [81] Mundt KA, Dell LD, Austin RP, Luippold RS, Noess R, Bigelow C. Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup Environ Med* 2000;57:774-81.
- [82] Doll R. Effects of exposure to vinyl chloride. An assessment of the evidence. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:61-78.
- [83] Lock EA, Hard GC. Chemically induced renal tubule tumors in the laboratory rat and mouse: review of the NCI/NTP database and categorization of renal carcinogens based on mechanistic information. *Crit Rev Toxicol* 2004;34:211-99.
- [84] Pifer JW, Hearne FT, Swanson FA, O'Donoghue JL. Mortality study of employees engaged in the manufacture and use of hydroquinone. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:267-80.
- [85] Auperin A, Benhamou S, Ory-Paoletti C, Flamant R. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: a case-control study. *Occup Environ Med* 1994;51:426-8.
- [86] Chow WH, Devesa SS, Fraumeni JF. Epidemiology of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NL, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 2 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;2000:101-10.
- [87] Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005;114:101-8.
- [88] Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF Jr. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol* 1998;148:424-30.
- [89] Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2007;166:932-40.
- [90] Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TI. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer* 2007;97:112-4.
- [91] Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr., Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343:1305-11.
- [92] Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. *Epidemiology* 2001;12:690-4.
- [93] Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1999;81:542-8.
- [94] Chow WH, McLaughlin JK, Linet MS, Niwa S, Mandel JS. Use of analgesics and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 1994;59:467-70.
- [95] Rashidkhani B, Lindblad P, Wolk A. Fruits, vegetables and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *Int J Cancer* 2005;113:451-5.
- [96] Talamini R, Baron AE, Barra S, Bidoli E, La VC, Negri E *et al.* A case-control study of risk factor for renal cell cancer in northern Italy. *Cancer Causes Control* 1990;1:125-31.
- [97] Rashidkhani B, Akesson A, Lindblad P, Wolk A. Alcohol consumption and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *Int J Cancer* 2005;117:848-53.
- [98] Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Willett WC, Curhan GC. Total fluid intake and use of individual beverages and risk of renal cell cancer in two large cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1204-11.
- [99] Greving JP, Lee JE, Wolk A, Lukkien C, Lindblad P, Bergstrom A. Alcoholic beverages and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer* 2007;97:429-33.
- [100] Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, Bernstein L *et al.* Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:801-10.

- [101] Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Niwa S, Fraumeni JF Jr. Reproductive factors and the risk of renal cell cancer among women. *Int J Cancer* 1995;60:321-4.
- [102] Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2004;159:42-8.
- [103] Richard S, Joly D, Corréas JM, Chrétien Y, Vasiliu V, Benoît G *et al.* Prédilections héréditaires au cancer rénal. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger, Hôpital Necker*. Paris: Médecine-sciences Flammarion; 2006. pp. 131-50.
- [104] Semenza JC, Ziogas A, Largent J, Peel D, Anton-Culver H. Gene-environment interactions in renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2001;153:851-9.
- [105] Buzio L, De PG, Mozzoni P, Tondel M, Buzio C, Franchini I *et al.* Glutathione S-transferases M1-1 and T1-1 as risk modifiers for renal cell cancer associated with occupational exposure to chemicals. *Occup Environ Med* 2003;60:789-93.
- [106] Bouyer J, Hemon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B *et al.* *Epidémiologie : Principes et méthodes quantitatives*. Paris: Inserm; 1993.
- [107] Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume II-The design and analysis of cohort studies*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987.
- [108] Iwatsubo Y, Benezet L, Boutou Kempf O, Chabault E, Fevotte J, Garras L *et al.* *Investigations épidémiologiques dans une entreprise de production de vitamines de l'Allier. Rapport intermédiaire destiné à la Direction générale de la santé et à la Direction générale du travail*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007.
- [109] Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- [110] Ravault C, Fabres B, Ledrans M. Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé. Bilan des données épidémiologiques. Evaluation quantitative des risques sanitaires en Auvergne. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2002.
- [111] Weiss NS. Adjusting for screening history in epidemiologic studies of cancer: why, when, and how to do it. *Am J Epidemiol* 2003;157:957-61.
- [112] Geoffroy Perez B. Analyse de la mortalité et des causes de décès par secteur d'activité de 1968 à 1999 à partir de l'Echantillon démographique permanent. Etude pour la mise en place du programme Cosmop : cohorte pour la surveillance de la mortalité par profession. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2006.
- [113] Goldberg M, Luce D. Selection effects in epidemiological cohorts: nature, causes and consequences. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:477-92.
- [114] Paireon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P. *Les cancers professionnels. Tome II: aspects spécifiques selon les groupes professionnels*. Paris: Margaux Orange; 2001.
- [115] Fevotte J, Charbotel B, Muller-Beaute P, Martin JL, Hours M, Bergeret A. Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part I: Exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 2006;50:765-75.
- [116] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 97. 1,3-butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2008;97:3-471.
- [117] Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Esperito 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; 2005.
- [118] Buisson C, Bourgkard E, Imbernon E, Goldberg M. *Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Principes généraux et données nécessaires*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004.

Annexes

ANNEXE 1 - HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU REIN - ÉLÉMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

TABLEAU 1 |

Prévalence des carcinomes à cellules rénales (CCR) dans les études de dépistage par examen d'imagerie médicale

Contexte et modalités de dépistage	Taille de la population suivie et description	Nombre de tumeurs dépistées	Remarques	Références bibliographiques
Etude de faisabilité pour la mise en place d'un programme de dépistage échographique des CCR à Maimz et Wuppertal (Allemagne) Dépistage des volontaires âgés de plus de 40 ans Deux vagues successives débutant en décembre 1996 et janvier 1998	9 959 volontaires à la première vague (49 % d'homme, âge moyen 61 ans) 7 851 volontaires à la deuxième vague	13 tumeurs du rein (0,13%) diagnostiquées à la première vague dont : - 9 CCR (0,09 %) - 2 tumeurs bénignes - 2 tumeurs non opérées Aucune tumeur détectée à la deuxième vague	Possible biais de sélection évoqué par les auteurs	Filipas D, Spix C, Schulz-Lampel D, Michaelis J, Hohenfellner R, Roth S, et al. Screening for renal cell carcinoma using ultrasonography: a feasibility study. <i>BJU Int</i> 2003;91:595-9.
Dépistage par scanner de cancer du colon chez des personnes à risque élevé de cancer du colon à Rochester, Minnesota (USA)	681 personnes à risque élevé de cancer du colon (63 % d'hommes, âge moyen 64 ans)	2 tumeurs du rein (0,29%) 1 CCR 1 oncocytome		Gluecker TM, Johnson CD, Wilson LA, Maccarty RL, Welch TJ, Vanness DJ, et al. Extracolonic findings at CT colonography: evaluation of prevalence and cost in a screening population. <i>Gastroenterology</i> 2003;124:911-6.
Scanner du corps entier chez des personnes volontaires de sud-Californie (USA)	1 777 volontaires (48 % d'homme, âge non rapporté)	2 tumeurs du rein diagnostiquées (0,11 %)		Brant-Zawadzki M. CT screening: why I do it. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 2002;179:319-26.
Dépistage par scanner de cancers du poumon chez des fumeurs et ex-fumeurs à Rochester, Minnesota (USA)	1 520 fumeurs et ex-fumeurs (52 % d'homme, âge moyen 59 ans)	4 tumeurs du rein diagnostiquées (0,26 %)	Biais de sélection pouvant conduire à surestimer la prévalence de cancer du rein	Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002;165:508-13.

Prévalence des carcinomes à cellules rénales (CCR) dans les études de dépistage par examen d'imagerie médicale

Contexte et modalités de dépistage	Taille de la population suivie et description	Nombre de tumeurs dépitées	Remarques	Références bibliographiques
Dépistage par scanner de cancer du colon chez des personnes à risque élevé de cancer du colon à Rochester, Minnesota (USA), 1996-1998.	264 personnes à risque élevé de cancer du colon (55 % d'homme, âge moyen 64 ans)	2 CCR diagnostiqués (0,76 %)		Hara AK, Johnson CD, Maccarty RL, Welch TJ. Incidental extracolonic findings at CT colonography. <i>Radiology</i> 2000;215:353-7.
Dépistage par scanner de maladies des artères coronaires chez des personnes en bonne santé, 1995-1999, Dallas, Texas (USA)	11 932 personnes (64 % d'homme, âge moyen 58 ans)	27 tumeurs solides du rein (0,23 %) dont : 19 CCR (0,21 %) 6 tumeurs bénignes 1 hémorragie des glandes surrénales avec thrombose sans pathologie rénale 1 tumeur non opérée	40% de fumeurs ou ex-fumeurs parmi les personnes présentant une tumeur rénale	Mitchell TL, Pippin JJ, Devers SM, Kimball TE, Gibbons LW, Cooper LL, et al. Incidental detection of preclinical renal tumors with electron beam computed tomography: report of 26 consecutive operated patients. <i>J Comput Assist Tomogr</i> 2000;24:843-5
Examen général de santé comportant une échographie abdominale (hôpital Toma, Saitama, Japon) Période de janvier 1993 à juin 1996	60 604 personnes	97 masses rénales (0,16 %) dont : - 14 CCR (0,02 %) - 24 angiomyolipomes - 2 calculs du rein	Le nombre d'échographies par personne n'est pas précisé	Tsuboi N, Horiuchi K, Kimura G, Kondoh Y, Yoshida K, Nishimura T, et al. Renal masses detected by general health checkup. <i>Int J Urol</i> 2000;7:404-8.
Examen général de santé comportant une échographie abdominale (centre de santé de Kunamoto, Japon) Période d'août 1983 à mars 1996	686 210 échographies portant sur 219 640 personnes	638 masses rénales (0,33 %) dont : - 192 CCR (0,09 %) - 2 sarcomes du rein - 84 angiomyolipomes - 59 kystes rénaux - 4 anomalies du rein	Pas de distinction possible entre cancer du rein prévalent et incident	Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening--based on the results of 13 years screening in Japan. <i>Ultrasound Med Biol</i> 1999;25:1033-9.
Examen de santé comportant une échographie abdominale dans une clinique privée (Canada)	1 000 cadres exécutifs asymptomatiques (91 % d'hommes, âge moyen 46 ans)	4 CCR (0,4 %) au premier examen	Proportion qualifiée d'élvée par les auteurs	Spouge AR, Wilson SR, Wooley B. Abdominal sonography in asymptomatic executives: prevalence of pathologic findings, potential benefits, and problems. <i>J Ultrasound Med</i> 1996;15:763-7.

Prévalence des carcinomes à cellules rénales (CCR) dans les séries autopsiques et les études sur organes destinés à être greffés

Population autopsiée	Nombre de cas de CCR	Prévalence de CCR	Description des cas	Références bibliographiques
2 938 autopsies de 1991 à 2001 dans la ville d'Iowa (Iowa, USA)	28 dont 21 découverts à l'autopsie (75 %)	0,95 % de cas découverts à l'autopsie	majorité de CCR papillaires (62,5 %) taille moyenne : 1,7 cm	Mindrup SR, Pierre JS, Dahmouh L, Konecny BR. The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy. <i>BJU Int</i> 2005;95:31-3.
3 307 autopsies de 1955 à 1960 dans la ville d'Iowa (Iowa, USA)	40 dont 30 découverts à l'autopsie (75 %)	1,21 % de cas découverts à l'autopsie	Parmi les formes occultes, majorité de CCR à cellules claires (71,4 %) taille moyenne	
553 personnes décédées dont les reins ont été prélevés pour être greffés, Louisiane (USA), 1991-1997	5	0,9 %	Sex-ratio : 1,5 Âge : 46 à 60 ans	Carver BS, Zibari GB, McBride V, Venable DD, Eastham JA. The incidence and implications of renal cell carcinoma in cadaveric renal transplants at the time of organ recovery. <i>Transplantation</i> 1999;67:1438-40.
14 793 autopsies de 1985 à 1995 à Jena (Allemagne)	260 dont 124 découverts à l'autopsie (47,7 %)	1,76 % de cas découverts à l'autopsie	Absente	Wunderlich H, Schumann S, Jantitzky V, Moravek P, Podhola M, Kosmehl H, et al. Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. <i>Eur Urol</i> 1998;33:538-41.
8 454 autopsies de 1985 à 1995 à Hradec Králové (République Tchèque)	131 dont 71 découverts à l'autopsie (54,2 %)	1,55 % de cas découverts à l'autopsie	Absente	Wunderlich H, Schumann S, Jantitzky V, Moravek P, Podhola M, Kosmehl H, et al. Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. <i>Eur Urol</i> 1998;33:538-41.
7 970 autopsies de 1979 à 1988 à Mie (Japon)	51 dont 26 découverts à l'autopsie (51,0 %)	0,64 % de cas découverts à l'autopsie	Sex-ratio : 4,67 Âge : 20 à 91 ans	Kihira T, Shiraiishi T, Yatani R, Roa J, Liu PL. Pathological features of renal cell carcinoma incidentally discovered at autopsy. <i>Acta Pathol Jpn</i> 1991;41:680-4
16 294 autopsies de 1958 à 1969 à Malmö (Suède)	350 dont 235 découverts à l'autopsie (61,7 %)	2,15 % de cas découverts à l'autopsie	Absente	Hellsten S, Johnsen J, Berge T, Linell F. Clinically unrecognized renal cell carcinoma. Diagnostic and pathological aspects. <i>Eur Urol</i> 1990;18 Suppl 2:2-3.
15 570 autopsies de 1935 à 1964 à Cleveland (Ohio, USA)	100 dont 74 découverts à l'autopsie (74,0 %)	0,64 % de cas découverts à l'autopsie	Sex-ratio : 2,45 Âge : 34 à 91 ans	Hajdu SJ, Thomas AG. Renal cell carcinoma at autopsy. <i>J Urol</i> 1967;97:978-82

Évolution des masses rénales de petite taille ou découvertes de façon fortuite ayant fait l'objet d'un suivi par imagerie médicale

Population d'étude et modalités de suivi	Evolution des tumeurs	Confirmation anatomo-pathologique	Références bibliographiques
<p>43 patients porteurs de 46 masses rénales diagnostiquées au département de chirurgie urologique de l'hôpital de Chapel Hill, Caroline du nord (USA)</p> <p>70 % d'hommes</p> <p>Age moyen : 67 ans</p> <p>72 % de découverte fortuite</p> <p>Surveillance par examen d'imagerie médicale tous les 3 mois pour une durée moyenne de 35,8 mois</p>	<p>Croissance tumorale moyenne de 0,7 cm/an</p> <p>11 % des tumeurs ont un taux de croissance très rapide (entre 1,9 et 5,3 cm/an) Pas de corrélation entre le taux de croissance et la taille initiale de la tumeur</p> <p>Croissance tumorale plus faible pour les tumeurs découvertes de façon fortuite (0,52 cm/an) comparativement aux tumeurs symptomatiques (1,2 cm/an)</p> <p>Pas de symptômes cliniques apparaissant au cours du suivi chez les personnes diagnostiquées fortuitement</p> <p>Croissance plus élevée chez les personnes de moins de 60 ans (0,90 cm/an) comparativement aux personnes de plus de 60 ans (0,60 cm/an)</p>	<p>Sur 14 tumeurs finalement opérées, 87 % de CCR</p>	<p>Kouba E, Smith A, McRackan D, Wallen EM, Pruthi RS. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. <i>J Urol</i> 2007;177:466-70.</p>
<p>49 patients porteurs de 61 masses rénales diagnostiquées au département d'urologie oncologique du Fox Chase Cancer Center de Philadelphie, Pennsylvanie (USA)</p> <p>73% d'hommes</p> <p>Âge moyen : 71 ans</p> <p>Taille moyenne à la découverte : 2,97 cm</p> <p>79% des tumeurs de taille inférieure à 4 cm</p> <p>Surveillance par examen d'imagerie médicale pour une durée moyenne de 36,0 mois</p>	<p>Croissance tumorale moyenne de 0,20 cm/an</p> <p>Pas de corrélation entre le taux de croissance et la taille initiale de la tumeur</p>	<p>Sur 21 masses opérées ou biopsées, 76,2 % de CCR 1 patient porteur de métastases</p>	<p>Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. <i>J Urol</i> 2006;175:425-31.</p>
<p>24 patients porteurs de masses rénales diagnostiquées à l'hôpital général de Montréal (Canada)</p> <p>66,7 % d'hommes</p> <p>âge moyen : 68,3 ans</p> <p>diamètre médian au diagnostic : 2,65cm</p> <p>volume médian au diagnostic : 9,9 cm³</p> <p>Suivi par échographie, scanner ou IRM tous les 3 ou 6 mois sur une durée moyenne de 31,6 mois</p>	<p>Croissance tumorale pour 5 patients (20,8 %) 0,49 cm/an</p> <p>7,3 cm/an</p>	<p>Intervention chirurgicale pour 4 patients confirmant le diagnostic de CCR et l'absence de métastases</p>	<p>Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M, Tanguay S. Natural history of renal masses followed expectantly. <i>J Urol</i> 2004;171:111-3.</p>

Évolution des masses rénales de petite taille ou découvertes de façon fortuite ayant fait l'objet d'un suivi par imagerie médicale

Population d'étude et modalités de suivi	Evolution des tumeurs	Confirmation anatomopathologique	Références bibliographiques
<p>18 patients porteurs de masses rénales diagnostiquées au département d'urologie de deux hôpitaux de Sendai et Yamagata (Japon) entre 1987 et 2002 et découvertes fortuitement 72 % d'hommes Age médian : 56,5 ans Diamètre moyen de la tumeur au diagnostic : 2,0 cm Suivi par échographie pour une durée médiane de 22,5 mois</p>	<p>Croissance tumorale moyenne de 0,42 cm/an Croissance tumorale plus élevée pour les tumeurs de grade 3 (0,93 cm/an) que pour les tumeurs de grade 2 (0,28 cm/an)</p>	<p>Intervention chirurgicale pour tous les 18 patients confirmant le diagnostic de CCR pour tous</p>	<p>Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol 2004;172:863-6.</p>
<p>36 patients porteurs de masses rénales diagnostiquées dans deux établissements de soin de Glasgow (UK) 61 % d'hommes Age moyen au diagnostic : 76,1 ans Diamètre moyen au diagnostic : 7,2 cm 66,7 % des tumeurs diagnostiquées fortuitement 33,3 % des tumeurs diagnostiquées sur hématurie Suivi médian de 24 mois par échographie ou scanner</p>	<p>Croissance tumorale moyenne de 0,39 cm/an (médiane : 0,0 cm/an) calculée sur 20 patients Pas de lien entre croissance tumorale et taille de la tumeur au diagnostic</p>	<p>Biopsie pour 24 personnes avec confirmation histologique de CCR pour 23 personnes Apparition d'hématurie au cours du suivi pour 4 personnes (11 %) Développement de métastase pour un patient après 132 mois de suivi</p>	<p>Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. Urology 2004;64:909-13.</p>
<p>29 patients porteurs de 32 masses rénales diagnostiquées à l'hôpital Princess Margaret de Toronto (Canada) de mars 1990 à juillet 2002 86,2 % d'hommes âge médian : 71 ans diamètre <4 cm au diagnostic volume médian au diagnostic : 7,0 cm Suivi par échographie, scanner ou IRM sur une durée médiane de 27,9 mois</p>	<p>Croissance tumorale pour 11 masses (34%) parmi lesquelles : - 7 atteignant 4 cm de grand axe - 8 doublant de volume en 12 mois pas d'association statistiquement significative entre le taux de croissance de la tumeur et la taille au diagnostic absence de métastase ou de décès lié à la tumeur</p>	<p>Intervention chirurgicale sur 8 patients (9 masses) - 8 CCR - 1 oncocytome</p>	<p>Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FJ, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004;100:738-45.</p>

Évolution des masses rénales de petite taille ou découvertes de façon fortuite ayant fait l'objet d'un suivi par imagerie médicale

Population d'étude et modalités de suivi	Evolution des tumeurs	Confirmation anatomopathologique	Références bibliographiques
<p>22 patients porteurs de 22 masses rénales diagnostiquées au département d'urologie de l'hôpital général de Kingston, Ontario (Canada) 68% d'hommes Age médian : 77 ans Volume médian au diagnostic : 62,4 cm Diamètre médian au diagnostic : 4,08 cm Pour 73% des patients, découverte fortuite de la tumeur Suivi par échographie ou scanner sur une durée médiane de 26 mois</p>	<p>Croissance tumorale moyenne de 0,86 cm/an ou 24 cm/an Tumeurs symptomatiques grossissant plus rapidement (45,03 cm/an) que les tumeurs découvertes fortuitement (16,12 cm/an) (p=0,11) pas d'association statistiquement significative entre le taux de croissance de la tumeur et la taille au diagnostic (< ou >4 cm)</p>	<p>CCR pour les 2 patients opérés Développement de métastases pour un patient</p>	<p>Sowery RD, Siemens DR. Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. Can J Urol 2004;11:2407-10</p>
<p>29 patients porteurs de 29 tumeurs diagnostiquées fortuitement entre juin 1994 et septembre 1999 au département d'urologie de la clinique Mayo, Jacksonville (USA) 69 % d'hommes Age moyen : 70,5 ans Diamètre moyen au diagnostic : 1,83 cm Suivi par scanner tous les 6 mois pour une durée moyenne de 32 mois</p>	<p>Croissance tumorale moyenne de 0,12 cm/an 50 % des tumeurs n'ont pas connu de croissance tumorale</p>	<p>Sur 5 masses rénales opérées, 4 CCR et 1 oncocytome</p>	<p>Wehle MJ, Thiel DD, Petrou SP, Young PR, Frank I, Karsteadt N. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. Urology 2004;64:49-52.</p>
<p>16 patients porteurs de masses rénales diagnostiquées de façon fortuite suivis par l'hôpital universitaire de Sapporo (Japon) 75 % d'hommes âge médian : 54 ans diamètre médian au diagnostic : 2,0 cm Suivi par scanner pour une durée médiane de 25 mois 16 patients porteurs d'une métastase de CCR suivis par l'hôpital universitaire de Sapporo (Japon) de 1989 à 1998 81 % d'hommes âge médian : 60 ans Suivi par scanner pour une durée médiane de 12 mois</p>	<p>Croissance tumorale de 0,54 cm/an pour les masses rénales diagnostiquées de façon fortuite Croissance tumorale de 1,72 cm/an pour les métastases (p<0,02) Pas de lien entre taille initiale de la tumeur, grade et vitesses de croissance pour les tumeurs de découverte fortuite Lien statistiquement significatif entre grade et vitesse de croissance pour les métastases</p>	<p>Intervention chirurgicale pour les 16 tumeurs de découverte fortuite - 16 CCR</p>	<p>Oda T, Miyao N, Takahashi A, Yanase M, Masumori N, Itoh N, et al. Growth rates of primary and metastatic lesions of renal cell carcinoma. Int J Urol 2001;8:473-7</p>

Évolution des masses rénales de petite taille ou découvertes de façon fortuite ayant fait l'objet d'un suivi par imagerie médicale

Population d'étude et modalités de suivi	Evolution des tumeurs	Confirmation anatomopathologique	Références bibliographiques
<p>17 tumeurs du rein chez des patients en hémodialyse chronique présentant une maladie polykystique acquise du rein. 94% d'hommes Age moyen : 52 ans Diamètre moyen au diagnostic : 1,9 cm Volume moyen au diagnostic : 3,81 cm³ Suivi par scanner pour une durée moyenne de 25 mois</p>	<p>Croissance tumorale moyenne de 4,14 cm/an Durée moyenne de doublement de volume : 5,1 an Plus le grade nucléaire augmente, plus la croissance est rapide</p>	<p>Intervention chirurgicale pour 16 patients et une autopsie - 17 CCR</p>	<p>Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Iriyama M, Matsubara S. Renal cell carcinoma in acquired cystic kidney disease: volume growth rate determined by helical computed tomography. Am J Kidney Dis 2000;36:759-66.</p>
<p>13 patients porteurs de masses rénales diagnostiquées à l'hôpital Princess Margaret de Toronto (Canada) de mars 1992 à juillet 1999 100 % d'hommes âge médian : 69 ans 7 patients asymptomatiques, 4 avec douleur au flanc ou hématurie volume médian au diagnostic : 13,6 cm³ Suivi par échographie, scanner ou IRM pour une durée médiane de 42 mois</p>	<p>Pour les 13 tumeurs, croissance tumorale moyenne de 4,2 cm/an ou de 0,22 cm par an statistiquement significative 2 tumeurs grossissant très rapidement (par ailleurs les deux seules tumeurs pour lesquelles des signes cliniques sont apparus au cours du suivi) après exclusion de ces deux tumeurs, croissance tumorale de 1,32 cm/an ou de 0,144 cm par an statistiquement non significative</p>	<p>Intervention chirurgicale pour 5 patients confirmant le diagnostic de CCR</p>	<p>Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, Robinette M, Klotz LH, Thurston W, et al. The natural history of small renal masses. J Urol 2000;164:1143-7.</p>
<p>37 patients porteurs de 40 masses rénales diagnostiquées dans plusieurs hôpitaux (USA) de 1981 à 1993 70,3 % d'hommes âge moyen : 65,5 ans Suivi par échographie ou scanner pour une durée moyenne de 39 mois</p>	<p>Croissance tumorale moyenne de 0,36 cm/an en diamètre 3 tumeurs (8,1 %) grossissant rapidement (1,0 à 1,1 cm/an en diamètre) pas de lien entre la vitesse de croissance et le diamètre initial pas de métastases 3 décès pour d'autres causes</p>	<p>Intervention chirurgicale sur 24 patients (26 masses) - 24 CCR</p>	<p>Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. Radiology 1995;197:589-97.</p>

Évolution des masses rénales de petite taille ou découvertes de façon fortuite ayant fait l'objet d'un suivi par imagerie médicale

Population d'étude et modalités de suivi	Evolution des tumeurs	Confirmation anatomo-pathologique	Références bibliographiques
6 patients porteurs de tumeurs rénales diagnostiquées à Kitakyushu (Japon)	Temps médian de doublement du volume de la tumeur de 468 jours	6 CCR	Fujimoto N, Sugita A, Terasawa Y, Kato M. Observations on the growth rate of renal cell carcinoma. Int J Urol 1995;2:71-6.
89 patients avec 106 masses rénales suivis plus de 12 mois (Pennsylvanie) Suivi radiologique tous les 3 ou 6 mois Groupe 1 : 35 tumeurs sans augmentation de la taille lors du suivi Groupe 2 : 71 tumeurs avec augmentation de la taille lors du suivi	Groupe 2 : augmentation moyenne de 0,31 cm par an Pas d'association entre l'augmentation de la taille et âge au diagnostic, taille initiale de la tumeur, aspect solide ou kystique de la masse	Examen histologique dans 42 des 106 masses 37 tumeurs malignes observées (5 parmi 6 du groupe 1 et 32 parmi 36 dans le groupe 2)	Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. J Urol 2007;177:849-53.

ANNEXE 2 - ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS TOXICOLOGIQUES DE SUBSTANCES UTILISÉES POUR LA SYNTHÈSE DE LA VITAMINE A

(Michel Falcy, INRS, avril 2009)

La Cram de l'Auvergne a demandé à l'INRS de réaliser une évaluation des risques dans une entreprise produisant divers compléments alimentaires pour les animaux. La survenue de plusieurs cas de cancers du rein chez les salariés de cette entreprise laissait envisager la possibilité d'une cause professionnelle et ciblait plus spécifiquement l'une des productions : celle de la vitamine A.

L'INRS a réalisé d'une part une étude du processus de synthèse et émis des conseils pour l'amélioration de la prévention lors de certaines phases. Par ailleurs, une étude bibliographique a été effectuée sur l'ensemble des composés chimiques utilisés ou synthétisés lors de ce process réalisé par une méthode spécifique. Une centaine de substances a ainsi été étudiée ; il s'agissait de produits de base ou d'intermédiaires de réaction.

L'une de ces substances était particulièrement incriminée car elle provoquait de fréquents arrêts d'exploitation nécessitant des interventions du personnel qui y était alors potentiellement exposé, cette substance le chloracétal C5 avait fait l'objet de quelques études toxicologiques. D'autre part, parmi les autres substances présentes, la responsabilité de certaines a pu être exclue, les études déjà effectuées sur d'autres indiquaient un potentiel cancérigène et enfin, pour 5 d'entre elles, il n'existait pas de données suffisantes pour décider.

À la suite de cet inventaire, dont les résultats sont utilisés lors de l'étude épidémiologique mise en place par l'Institut de veille sanitaire (InVS), plusieurs décisions ont été prises. Il s'agit tout d'abord de compléter les connaissances sur la toxicité du chloracétal C5 en particulier sur l'aspect de sa génotoxicité et d'autre part, d'établir un profil de la génotoxicité des 5 substances retenues. Nous indiquerons ici les résultats des différents tests réalisés.

Chloracétal C5

› Les premières études

L'état des connaissances se fonde sur des essais réalisés il y a plusieurs années et disponibles dans une fiche de donnée de sécurité (FDS) assez complète et sur des rapports d'études fournis par l'entreprise.

Les données sur la toxicité du chloracétal C5 pouvaient être initialement résumées ainsi :

• Toxicité aiguë

La DL50 par voie orale chez la souris est comprise entre 250 et 500 mg/kg. La symptomatologie n'est pas précisée.

La FDS indique que le chloracétal C5 est également nocif par contact cutané et par inhalation mais aucun rapport d'étude n'est disponible sur ces deux points.

La substance est irritante pour la peau et les yeux. Elle est mentionnée également irritante pour les voies respiratoires.

• Toxicité subaiguë

Au cours d'une étude sur 28 jours sur rat, le chloracétal C5 a été administré par voie orale aux doses de 15, 50 et 150 mg/kg/j dans de l'huile de maïs (mortalité à 310 mg/kg/j dans hexane). A toutes les doses, on note une hypersalivation en rapport avec le caractère irritant du produit. Il n'y a pas d'anomalie hématologique ou biologique significatives, lors de l'autopsie des animaux en fin d'étude on constate une diminution du poids corporel à 150 mg/kg/j ainsi qu'une augmentation du poids du foie et une hypertrophie hépatocellulaire et des lésions de l'estomac antérieur de type irritatif. **Aucun effet n'est noté sur le rein.**

La dose sans effet au cours de ce test de 15 mg/kg/j.

• Effets génotoxiques

Essais *in vitro* :

- âmes sur TA 1535, 1537, 98, 100 et 1538. L'essai est positif net avec et sans activation sur TA1535 et TA100 Dans cet essai le chloracétal C5 est dilué dans du DMSO et le système d'activation métabolique est le S9 de foie de rat induit à l'Aroclor 1254. La concentration maximum au cours de cet essai est de 400 mg/boîte a été sélectionnée après un test préliminaire ;

- micronoyau : un essai de médiocre qualité a été réalisé à des concentrations qui induisaient une cytotoxicité très importante. Un effet positif est induit seulement à l'une des doses cytotoxiques ce qui réduit la significativité de ce test.

Essais *in vivo* :

- au cours d'un essai du micronoyau *in vivo* le chloracétal C5 a été administré par voie orale dans de l'huile de maïs jusqu'à 250 mg/kg à deux reprises (séparées par un intervalle de 24 heures). Le résultat de cet essai est négatif, une symptomatologie générale est rapportée à la dose maximale mais pas d'anomalie sur la moelle osseuse.

Après évaluation de ces données, des essais complémentaires ont été demandés ; ils ont été réalisés par le laboratoire de l'Institut Pasteur de Lille (Pr Marzin et Dr Neisslany) et consisté en une confirmation de la génotoxicité du chloracétal C5.

Dans un premier temps, recherche d'un effet mutagène du produit dans le test d'Ames en présence d'un système d'activation de rein et un test *in vivo* par gavage chez le rat (UDS). Comme les résultats de l'essai *in vitro* étaient nettement positifs en présence du système d'activation de rein et que l'essai *in vivo* était négatif, il était nécessaire de vérifier si la voie d'administration orale était la plus appropriée pour les essais *in vivo* (absence de bio disponibilité de la substance par cette voie, hydrolyse au niveau de l'estomac). Pour ce faire, la toxicité du produit par différents voies d'administration a été évaluée ainsi que sa toxicocinétique. Ces résultats ont ainsi permis de définir la dose qui devait être utilisée ainsi que la voie d'administration la plus appropriée lors d'un test des comètes *in vivo* sur cellules de foie et de rein de rat.

› *Les nouvelles études*

• **Toxicité aiguë**

Par voie intra-veineuse chez le rat (dans éthanol), la mortalité survient au dessus de 0,5 mg/kg (0,5 <DL50 IV<1mg/kg). Le produit entraîne une nécrose tissulaire.

Par voie sous cutanée chez le rat, 1 mort sur 3 à la dose de 500 mg/kg dans l'éthanol. Pas de mort à 250 mg/kg. Nécrose locale, marbrure rénale et hépatisation pulmonaire.

Par voie endo-trachéale il existe une mortalité à 500 mg/kg de 2 rats/3 mais pas de mortalité à 250 mg/kg. La mortalité semble liée essentiellement à des effets locaux pulmonaires et stomacaux de type nécrotique.

Par voie rectale (dans CMC) pas de mortalité à 250 ou 500 mg/kg – pas de signe lié au produit.

Etude de toxicocinétique comparative réalisée sur cinq voies d'administration :

Le chloracétal C5 est administré par voies orale, sous-cutanée, endo-trachéale et rectale à la dose de 250 mg/kg et par voie IV à 0,5 mg/kg. Les prélèvements sont étagés de 0 à 48 heures. La substance est dosée dans le sérum après centrifugation du produit libre (non fixé aux protéines).

Dans ces conditions, on ne retrouve pas de produit détecté par voie IV, une très faible détection par voies orale et endo-trachéale. La détection par voie rectale permet de calculer une concentration maximale (C_{max}) à 209 ng.ml⁻¹. Le meilleur résultat est obtenu par voie sous-cutanée C_{max} (à 1h) = 3755 ng.ml⁻¹ avec persistance jusqu'à 4 h (problème de résorption locale possible). Aire sous la courbe 4898 ng.h.ml⁻¹.

Cette étude de toxicocinétique confirme la très faible biodisponibilité du chloracétal C5 par voie orale peut-être à cause d'un hydrolyse par les sucs digestifs ou de liaisons avec des protéines. Cet élément a conduit à choisir la voie sous-cutanée pour la réalisation du test complémentaire de génotoxicité *in vivo*.

• **Effet génotoxique**

Réalisés par l'Institut Pasteur de Lille, selon BPL (F. Neisslany)

Test d'Ames sur TA 1535, 1537, 98, 100 et 102 :

- deux systèmes d'activation métabolique :
 - o un classique par microsomes induits ou non induits de foie de rat,
 - o un particulier par microsomes induits ou non induits de reins de rat,
- résultat positif de l'essai avec et sans induction sur toutes les souches ;
- sur les souches TA 1535 et TA 102 l'effet est plus important avec système ; d'activation rénal.

Essai UDS *in vivo* chez le rat :

- gavage oral,
- 2 doses : 250 et 500 mg/kg (dose maximale tolérée). Dans un pré essai une toxicité importante est notée à 800 mg/kg,
- 2 temps d'expression : 2-4 et 12-16 heures,
- résultat négatif.

Test des Comètes *in vivo* :

Le produit chloracétal C5 fourni par les laboratoires de l'usine a été étudié par le test des Comètes (SCGE) *in vivo* avec élution alcaline chez le rat mâle Sprague Dawley traité par administration sous-cutanée unique de doses de 250, 125 et 62,5 mg/kg. Les organes étudiés ont été le foie et le rein avec deux temps d'expression de 3-6 heures et de 22-26 heures après le traitement. Dans ces conditions expérimentales, le chloracétal C5 a induit une activité génotoxique biologiquement et statistiquement significative au niveau du rein aussi bien après un temps court de 3-6 heures d'expression qu'après un temps long de 22-26 heures d'expression, sur l'ensemble de la gamme de doses testée. En

revanche, dans ces mêmes conditions opératoires, aucune fragmentation de l'ADN n'a été mise en évidence au niveau du foie quelle que soit la dose et le temps d'expression.

En conclusion, le chloracétal C5 induit une altération primaire de l'ADN au cours du test des Comètes *in vivo* chez le rat mâle avec un tropisme rénal spécifique par rapport au tissu hépatique.

• Au total

On peut dire que le chloracétal C5 est une substance nocive par voie orale et qu'elle est irritante. La dose sans effet toxique par voie orale est de 150 mg/kg/j lors d'une administration de 28 jours par voie orale. Elle provoque des mutations géniques ponctuelles dans le test d'Ames avec un effet plus important pour certaines souches en cas d'utilisation d'un système d'activation de rein. Les essais *in vivo* (UDS et micronoyau) sont négatifs. La substance au cours d'un test de toxicocinétique montre qu'elle est mal absorbée par voie orale sous forme intacte. La meilleure voie de pénétration est la voie sous-cutanée.

Par cette voie (représentative de la voie cutanée), le chloracétal C5 induit des altérations de l'ADN, dans le test des comètes, avec un tropisme rénal. Le chloracétal C5 est donc une substance capable d'induire des lésions génotoxiques qui peuvent être précurseurs de cancers avec un tropisme net au niveau rénal. La positivité d'un essai *in vivo*, associé à des tests positifs *in vitro*, remplit les critères de classification du chloracétal C5 comme Mutagène de catégorie 3 de l'Union européenne (catégorie 2 du CLP).

• Autres substances testées

Par ailleurs, réalisation sur une sélection de substances utilisées dans le processus vitamine A d'essais de dépistage de mutagenèse (test d'Ames et test du micronoyau *in vitro*).

TABLEAU 1 I

Nom chimique	N° cas	Manque de données de génotoxicité
Substances retenues pour les essais de génotoxicité		
Benzène sulfochlorure C ₆ H ₅ -ClO ₂ S	98-09-9	Pas de résultat connu Substance encore utilisée, exposition possible
Cyclohexène	110-83-8	Un test d'Ames positif. Plus utilisée depuis 2000, auparavant exposition possible
Dicyclohexyle (1,1'-bicyclohexyle)	92-51-3	Pas de donnée connue Plus utilisé depuis 2000, auparavant exposition possible
Orthovanadate de tricyclohexyl		Pas de donnée connue Plus d'exposition actuelle, exposition ancienne
Phényl sulfinat de soude (C ₆ H ₅ -SO)-Na		Pas d'essai, ne paraît pas prioritaire, mais exposition possible
Substances non retenues pour les essais de génotoxicité		
Chlorure de vinyle magnésien H ₂ C=CH-MgCl	3536-96-7	Pas de donnée connue
Méthyl butynol (2-méthylbut-3-yn-2-ol) C ₅ H ₈ O	115-19-5	Pas de donnée connue Plus d'exposition actuelle, exposition ancienne
Sulfone aldéhyde (ou sulfonal)		Pas de donnée connue Plus d'exposition actuelle, exposition ancienne

Dans le tableau 1 figurent trois substances qui avaient été sélectionnées dans un premier temps pour être évaluées dans des essais de génotoxicité ; après un examen supplémentaire des données les concernant, elles n'ont pas été finalement retenues. En effet, certaines caractéristiques physico-chimiques de ces substances incitent à penser qu'elles n'induisent pas de risque. Le chlorure de vinyle magnésien est rapidement hydrolysé en formant de l'éthylène (2HC=CH₂) ; ce gaz n'est pas connu pour des effets cancérigènes. Les deux autres substances subissent une rapide hydrolyse qui permet de prévoir une faible pénétration dans l'organisme.

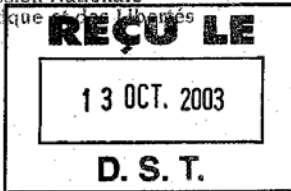
Parmi les cinq substances testées en microméthode par test d'Ames et du micronoyau avec et sans système d'activation de foie et de rein, trois ont donné des résultats positifs. Il s'agit pour deux d'entre elles d'un effet dans le test du micronoyau sans système d'activation et pour la troisième (sulfochlorure de benzène d'un effet positif avec système d'activation de rein. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. Certains résultats douteux ont été vérifiés par un nouvel essai et n'ont pas été confirmés.

Ces substances s'ajoutent ainsi à la liste des intermédiaires de synthèse potentiellement responsables de tumeurs dans le processus de production de la vitamine A.

TABLEAU 2 I

	Ames			Micronoyau			
	S9 -	S9 +, foie	S9 +, rein	S9 -	S9 + foie	S9 + rein	
				3h	24h	3h	3h
Cyclohexène	-	-	-	-	-	-	-
Dicyclohexyle	-	-	-	+	-	-	-
				+	-	-	-
Orthovanadate de tri cyclohexyle	-	+/- (102)	-	+	+/-	-	-
		-	-				
Phénylsulfinate de Na	-	-	+/- (102)	+/-	-	-	-
			- (102)	-			
Sulfochlorure de benzène	-	-	-	-	-	-	+

ANNEXE 3 - AUTORISATIONS CNIL



Le Président de la Commission Nationale
de l'Informatique et des Libertés
à

Professeur Gilles BRUCKER
Directeur Général
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
12 RUE DU VAL D'OSNE
94415 ST MAURICE CEDEX

N/Réf. : MGT/CPZ/SV/JB/AR031346

DEMANDE D'AUTORISATION N° 903246

**A rappeler dans toute correspondance,
notamment en cas de modification ou
de suppression du traitement.**

Paris, le 06 OCT. 2003

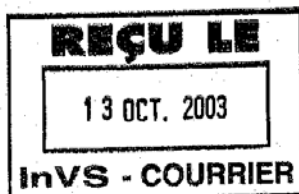
A l'attention du Docteur Ellen IMBERNON

Vous avez saisi le 02/07/2003 la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés d'une demande d'autorisation relative à un traitement automatisé d'informations nominatives ayant pour finalité

**ETUDE DE COHORTE HISTORIQUE SUR LES SALAIRES DE L'ENTREPRISE
ADISSEO - ANALYSE DE LA MORTALITE PAR CAUSES**

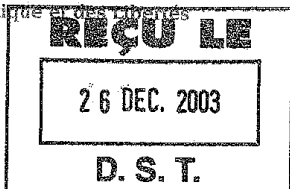
Conformément aux dispositions de l'article 40.2, dernier alinéa de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et après réception de vos compléments, l'autorisation de la CNIL est acquise.

Michel GENTOT





Commission Nationale
de l'Informatique et des Libertés



COPIE

Le Président de la Commission Nationale
de l'Informatique et des Libertés
à

PROFESSEUR GILLES BRUCKER
DIRECTEUR GENERAL
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
12 RUE DU VAL D'OSNE
94415 ST MAURICE CEDEX

Handwritten initials: DSR

N/Réf. : MGT/CPZ/SV/JB/AR031469

DEMANDE D'AUTORISATION N° 903470

**A rappeler dans toute correspondance,
notamment en cas de modification ou
de suppression du traitement.**

Paris, le **17 DEC. 2003**

**A l'attention du Docteur Ellen IMBERNON
Responsable du Département Santé Travail**

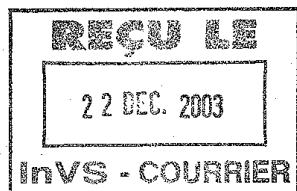
Vous avez saisi le 03/12/2003 la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés d'une demande d'autorisation relative à un traitement automatisé d'informations nominatives ayant pour finalité

**RECHERCHE DE CAS SUPPLEMENTAIRES DE CANCERS DU REIN EN
PREPARATION A UNE ETUDE CAS-TEMOINS NICHEE A L'INTERIEUR D'UNE
COHORTE**

Conformément aux dispositions de l'article 40.2, dernier alinéa de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'autorisation de la CNIL est acquise.

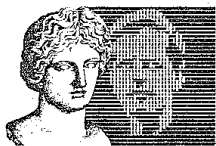
Au regard des intérêts de santé publique poursuivis par cette étude, qui justifient une identification rapide des cas de cancer du rein, la Commission estime qu'il peut être dérogé à l'obligation d'information individuelle.

Toutefois, dès lors que les personnes ainsi identifiées seront susceptibles d'être incluses dans l'étude cas-témoins, il appartiendra à l'InVS de prendre les mesures appropriées pour procéder à cette information.



Handwritten signature: Michel Gentot

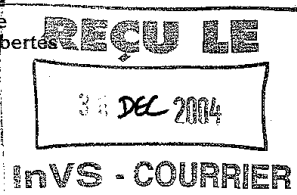
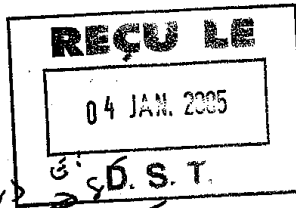
Michel GENTOT



Commission Nationale
de l'Informatique et des Libertés

COPIE

CT
YI



Le Président

MONSIEUR GILLES BRÜCKER
DIRECTEUR GENERAL
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
12 RUE DU VAL D'OSNE
94415 SAINT MAURICE

N/Réf. : AT/CPZ/SV/JB/EM/AR041446

Instruction du dossier :
Jeanne BOSSI

Paris, le 29 DEC. 2004

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

DEMANDE D'AUTORISATION N° 904436 - AUTORISATION N° 04-1446
A rappeler dans toute correspondance

*A l'attention du Docteur Ellen IMBERNON
Médecin épidémiologiste, responsable du
Département Santé Travail*

Monsieur le Directeur Général,

Vous avez saisi le 22/10/2004 la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité

**ETUDE CAS-TEMOIN NICHEE DANS LA COHORTE DES SALARIES ET RETRAITES
DE L'ENTREPRISE ADISSEO.**

Conformément aux dispositions du quatrième alinéa de l'article 54 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la mise en œuvre de ce traitement est autorisée.

Toute évolution du dispositif devra être portée à la connaissance de la Commission.

Je vous prie, Monsieur le Directeur Général, d'agréer l'expression de mes salutations distinguées.

Alex TURK

Guy ROSIER
Vice-Président Délégué

21, rue Saint-Guillaume 75340 Paris Cedex 07 - Tél : 01 53 73 22 22 - Fax : 01 53 73 22 00 - Site : <http://www.cnil.fr>
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

ANNEXE 4 - FAISABILITÉ DE LA RECONSTITUTION DE LA COHORTE DES SALARIÉS DES ENTREPRISES SOUS-TRAITANTES DE L'USINE CHIMIQUE ADISSEO DE COMMENTRY

(Odile Boutou-Kempf, Yuriko Iwatsubo, DST-InVS, septembre 2004)

I. Contexte

L'InVS a été saisi en janvier 2003 par les ministères de la Santé et du Travail pour explorer un excès de cancer du rein suspecté dans une usine chimique de Commentry (Allier). L'objet de la saisine était d'une part de faire le point sur les explorations déjà entreprises et sur leurs résultats et d'autre part, de proposer les modalités d'une expertise destinée à confirmer l'excès présumé et le cas échéant, à déterminer l'origine des cancers du rein observés.

L'usine chimique Adisseo de Commentry synthétise des compléments alimentaires pour l'alimentation animale, vitamines (A et E) et acides aminés (méthionine et autres). Les procédés chimiques mis en œuvre pour la synthèse de ces composés sont propres à l'entreprise et ont évolué dans le temps. Ils font appel à un grand nombre de matières premières et génèrent des composés intermédiaires dont le chloracétal C5 dans la synthèse de vitamine A. Le chlorure de vinyle monomère (CVM) intervient dans la synthèse de la vitamine A et de la vitamine E. En 2003, 722 salariés employés par Adisseo travaillaient sur le site de Commentry aux côtés d'une centaine de salariés d'entreprises sous-traitantes.

Le premier cas de cancer du rein découvert chez un salarié de l'entreprise a été diagnostiqué en 1994 suite à une échographie abdominale pratiquée dans le cadre du suivi annuel systématique par la médecine du travail du personnel exposé au CVM. De 1994 à 2003, 8 autres hommes salariés de l'entreprise seront dépistés avec un cancer du rein dans des circonstances analogues. Un dixième sera diagnostiqué sur signes cliniques. Ces 10 cancers du rein ont tous été découverts à un stade précoce (taille de la tumeur de 1,1 à 3,5 cm, stade T1N0M0 pour tous). Il s'agit pour 7 cas de carcinomes à cellules claires et pour les trois autres de carcinomes tubulo-papillaires [1]. Dès la survenue du premier cas en 1994, les soupçons dans l'entreprise se sont portés sur le chloracétal C5, reconnu sur test d'Ames comme produit mutagène, et les contrôles échographiques annuels ont été étendus d'emblée aux salariés de l'entreprise exposés au chloracétal C5. Depuis 2001, tous les travailleurs de l'entreprise exposés à des produits chimiques (production, maintenance, laboratoire) bénéficient d'un contrôle échographique annuel de même que les autres salariés de l'entreprise qui le souhaitent. En ce qui concerne les retraités et les salariés des entreprises sous-traitantes, seules les personnes ayant été exposées au cours de leur vie professionnelle au CVM ou au chloracétal C5 bénéficient s'ils le souhaitent d'un dépistage annuel par échographie abdominale (prescrit par la médecine du travail d'Adisseo pour les sous-traitants et dans le cadre du suivi post-professionnel pour les retraités). A l'heure actuelle, les salariés sous-traitants représentent environ 10 % des personnes travaillant sur le site Adisseo de Commentry. Suite à la médiatisation de l'excès début 2003, 4 autres cancers du rein symptomatiques survenus chez des personnes retraitées de l'entreprise et un chez un salarié d'une entreprise sous-traitante ont été portés à la connaissance du médecin du travail soit 15 personnes atteintes de cancer du rein au 31 décembre 2003.

Après confirmation de la réalité de l'excès (taux d'incidence de cancer du rein multiplié par 13 chez les hommes salariés de l'entreprise de 1994 à 2003, comparativement à la population générale française, excès statistiquement significatif) [2], plusieurs études portant sur le personnel actuel et passé de l'entreprise ont été entreprises.

Une étude de cohorte historique ayant pour objectif d'analyser la mortalité par cause (notamment par cancer et plus spécifiquement par cancer du rein) des sujets ayant travaillé sur le site a été entreprise. Dans un premier temps, cette étude concerne les salariés d'Adisseo. La liste exhaustive des personnes ayant travaillé pour Adisseo sur les sites de Commentry et Montluçon à partir du 1^{er} janvier 1960 a été constituée par saisie des données annuelles de déclarations sociales (Dads). Des données professionnelles ont également été saisies à partir des Dads (emploi occupé) et des fiches de salaire (lieu de travail, échelon de la convention collective des entreprises de l'industrie chimique, coefficient de rémunération). Pour les salariés ayant travaillé plus de 6 mois en cumulé depuis 1960, le statut vital sera obtenu auprès du Rnipp de l'Insee. Pour les personnes décédées à compter de 1968, les causes de décès seront renseignées par le CépiDc. Une analyse de la mortalité par cause, notamment par cancer et plus spécifiquement par cancer du rein, sera ensuite menée. La mortalité des salariés de l'usine sera comparée à celle de la population générale française. Des comparaisons internes seront également menées selon la période et le lieu de travail, les catégories socioprofessionnelles et les emplois exercés. Plusieurs raisons nous conduisent à envisager l'extension de cette étude aux salariés des entreprises sous-traitantes. Il s'agit essentiellement du petit nombre de décès par cancer du rein attendu dans la cohorte des salariés d'Adisseo et du niveau d'exposition aux composés chimiques potentiellement plus

élevé des salariés des entreprises sous-traitantes. Si l'inclusion des salariés des entreprises sous-traitantes est susceptible d'améliorer la puissance statistique de l'étude de cohorte, sa faisabilité doit préalablement être étudiée.

Une deuxième étude de type cas-témoin niché dans la cohorte est également en cours. Son objectif est de préciser les caractéristiques professionnelles (activités, lieux, nuisances) associées au risque de cancer du rein. Là encore, l'extension de l'étude cas-témoin aux salariés des entreprises sous-traitantes peut maximiser la puissance statistique de l'étude mais elle est conditionnée par la faisabilité de reconstitution de la cohorte des salariés des entreprises sous-traitantes.

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la faisabilité de reconstitution de la cohorte des salariés des entreprises sous-traitantes de l'usine chimique Adisseo de Commentry. Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- constituer la liste des entreprises sous-traitantes intervenues sur le site depuis 1960 ;
- étudier la possibilité de constituer, pour chaque entreprise sous-traitante, une liste exhaustive des salariés ayant travaillé sur le site de l'usine chimique Adisseo de Commentry.

3. Matériel et méthodes

3.1. Constitution de la liste des entreprises sous-traitantes intervenues sur le site depuis 1960

La liste des entreprises sous-traitantes a été demandée à la direction d'Adisseo. Cette liste a été complétée grâce à des informations qui nous ont été transmises par le service de médecine du travail d'Adisseo et par le service de médecine du travail inter-entreprise de Montluçon.

3.2. Etude de la possibilité de constituer, pour chaque entreprise sous-traitante, une liste exhaustive des salariés ayant travaillé sur le site de l'usine chimique Adisseo de Commentry

Les documents administratifs pouvant servir de base à l'établissement d'une liste exhaustive de salariés des entreprises sous-traitantes ayant travaillé sur le site de l'usine chimique Adisseo de Commentry ont été recherchés auprès de différents interlocuteurs :

- direction et service de médecine du travail de l'entreprise Adisseo ;
- service de médecine du travail inter-entreprises de Montluçon qui suit les salariés des entreprises sous-traitantes du bassin industriel de Montluçon ;
- direction et service du personnel des entreprises sous-traitantes.

Dans le cadre d'une étude de faisabilité, il n'était pas concevable d'effectuer une recherche auprès de l'ensemble des entreprises sous-traitantes. Le choix a donc été fait de se limiter aux entreprises des secteurs tuyauterie/chaudronnerie et nettoyage industriel, les salariés de ces deux secteurs étant, pour les médecins du travail, parmi les plus exposés aux substances chimiques. Les autres secteurs d'activité considérés par les médecins du travail comme exposant leurs salariés aux produits chimiques sont la mécanique (notamment lors du démontage des pompes) et le calorifugeage. Un courrier a été adressé au PDG des sociétés incluses dans l'étude de faisabilité afin qu'ils soient informés de notre démarche et qu'ils désignent au sein du service du personnel, une personne compétente qui soit notre interlocuteur pour cette étude.

L'analyse a porté sur la possibilité de constituer une liste des salariés de l'entreprise, la fiabilité des documents administratifs ayant servi à l'établir, le caractère exhaustif de la liste et la qualité des données disponibles. Les données indispensables à la conduite d'une étude de cohorte chez les salariés des entreprises sous-traitantes ont été définies comme étant les suivantes :

- données d'identification : nom patronymique et nom d'usage, prénom, date de naissance complète, lieu de naissance ;
- données professionnelles : historique daté des emplois exercés et des lieux de travail.

4. Résultats

4.1. Constitution de la liste des entreprises sous-traitantes intervenues sur le site depuis 1960

La première liste fournie par la direction d'Adisseo ne comportait que 18 entreprises sous-traitantes intervenant sur le site d'Adisseo en 2003. Une liste complémentaire des entreprises intervenues sur le site depuis 1960 a été obtenue dans un deuxième temps. Des documents transmis par les services de médecine du travail ont permis de compléter ces

deux listes. Cent treize entreprises sous-traitantes ont finalement été recensées. Ces entreprises appartiennent principalement aux secteurs du bâtiment (20 entreprises), de la tuyauterie/chaudronnerie (17 entreprises), de la mécanique (12 entreprises), de l'instrumentation (8 entreprises), de l'électricité (6 entreprises), du nettoyage (6 entreprises), de l'ingénierie (5 entreprises), du lavage (5 entreprises) et de l'isolation (4 entreprises). Les rythmes d'intervention des entreprises sous-traitantes paraissent très variables, certaines entreprises étant intervenues de façon très épisodique (par exemple, pour l'installation d'une machine sur le site), d'autres de façon régulière durant de nombreuses années.

4.2. Etude de la possibilité de constituer, pour chaque entreprise sous-traitante, une liste exhaustive des salariés ayant travaillé sur le site de l'usine chimique Adisseo de Commentry

› Direction et service de médecine du travail de l'entreprise Adisseo

Selon la direction d'Adisseo, l'entreprise ne dispose pas de liste de salariés des entreprises sous-traitantes ayant travaillé sur le site. Différentes pistes ont été étudiées comme l'attribution des badges d'entrée sur le site et les certificats d'aptitude pour travailler sur un secteur donné de l'exploitation mais les données n'ont pas été conservées par l'entreprise.

Le service de médecine du travail d'Adisseo n'effectue pas le suivi des salariés des entreprises sous-traitantes. Cependant, suite à l'excès de cancers du rein observé et dans un souci de dépistage précoce, les entreprises sous-traitantes ont été contactées afin de fournir au service de médecine du travail la liste des salariés susceptibles d'avoir été exposés au procédé de fabrication de la vitamine A. L'objectif était de proposer aux salariés identifiés une échographie abdominale annuelle de dépistage prise en charge financièrement par Adisseo. D'après le médecin du travail, pour la constitution de cette liste, la plupart des entreprises se sont basées sur la mémoire d'un ou plusieurs salariés ayant de l'ancienneté dans la société. L'analyse des termes employés par les entreprises sous-traitantes dans leur correspondance avec le service de médecine du travail d'Adisseo laisse à penser que la notion d'exposition au procédé de fabrication de la vitamine A a été très diversement interprétée par les entreprises contactées. Des expressions aussi diverses que « exposition au chloracétal C5 », « intervention sur produits Adisseo », « contact avec l'entreprise », « pénétration dans les zones à risque », « exposition au procédé de fabrication de la vitamine A », « travail sur le site », « personnel ayant été affecté sur le site et ayant pu être exposé à certains risques », « participation à des chantiers sur le site de Commentry », « personnel concerné par la demande de prise de sang et de radios de contrôle » ont été relevées dans les courriers. Les données fournies par les entreprises sont incomplètes pour ce qui est des données d'identification (dates de naissance souvent incomplètes et lieu de naissance le plus souvent absent). Le libellé des emplois occupés ne figure pas systématiquement sur les listes fournies par les entreprises. La période de présence sur le site n'est pas connue.

› Service de médecine du travail interentreprises de Montluçon

Le médecin du travail qui, pour le service de médecine du travail interentreprises de Montluçon, suit les salariés des entreprises sous-traitantes de l'usine chimique Adisseo, nous a fourni une liste de salariés d'entreprises sous-traitantes. Cette liste a été au départ constituée à partir des listes fournies par les entreprises sous-traitantes à la demande du service de médecine du travail d'Adisseo. Elle a ensuite été enrichie au fur et à mesure des consultations du médecin du travail, celle-ci interrogeant les personnes rencontrées en consultation pour savoir si elles ont travaillé sur le site de l'usine chimique Adisseo et si oui, pour quelle(s) entreprise(s). L'enrichissement de la base ne concerne que les personnes qui continuent à travailler sur le bassin industriel de Montluçon-Commentry. L'exhaustivité de cette liste est difficile à apprécier. Les données d'identification des personnes de la liste ont été complétées au fur et à mesure par le médecin du travail inter-entreprises mais elles restent incomplètes pour ce qui est des dates et lieux de naissance. Le libellé de poste n'est mentionné que de façon anecdotique. On ne connaît pas les dates de présence sur le site.

› Direction et service du personnel des entreprises sous-traitantes

L'historique des principales entreprises du secteur tuyauterie/chaudronnerie intervenues sur le site de l'usine chimique Adisseo de Commentry (tableau 1) a été établi par discussion avec un tuyauteur dont l'employeur actuel est l'entreprise G mais qui a successivement travaillé pour les sociétés A, B et E. L'entreprise H est la seule société de nettoyage industriel intervenue sur le site de l'usine Adisseo. Au total, ce sont donc huit entreprises qui ont été contactées. Il est à noter que les discussions avec les entreprises ont été rendues difficiles du fait des démarches menées préalablement par le service de médecine du travail d'Adisseo dans un objectif différent du notre. Pour sept entreprises sur huit, une relance téléphonique un mois après l'envoi du courrier s'est avérée nécessaire.

Sur les huit entreprises enquêtées, deux entreprises sont dans l'incapacité d'établir une liste de salariés ayant travaillé sur le site de Commentry (entreprises A et B), le principal argument invoqué par les deux entreprises étant l'ancienneté du chantier (1961-1978 pour A et 1971-1991 pour B) et la non-disponibilité de fichiers informatiques pour cette période. Pour la société A, à moins d'un risque clairement identifié (par exemple le risque amiante), il n'y a pas de suivi des salariés d'un chantier à l'autre et donc aucune possibilité de lister les personnes présentes sur un chantier. Un

registre d'entrée et de sortie de chantier de l'entreprise B nous a été transmis par un salarié de la société G. Sur le registre, les prénoms et les dates de naissance ne figurent pas systématiquement. Les lieux de naissance sont la plupart du temps non renseignés d'autant qu'aucune colonne n'a été spécifiquement prévue à cet effet.

Cinq entreprises nous ont fait parvenir une liste de salariés (sociétés C, D, F, G, H). Pour quatre de ces entreprises (sociétés C, D, F, H), il s'agit d'une liste essentiellement basée sur la mémoire de quelques salariés ayant de l'ancienneté dans la société. L'exhaustivité de ces listes est donc discutable. Seule la liste fournie par la société F est complète pour les données d'identification des personnes. Pour la société H, les données d'identification sont incomplètes pour les personnes ayant quitté la société. Les données professionnelles fournies par la société C sont de bonne qualité dans la mesure où elles comportent le libellé des différents emplois occupés, les dates d'entrée et de sortie de l'entreprise et les dates d'entrée et de sortie du chantier. Pour les autres sociétés, les données sont totalement ou partiellement incomplètes. Il est à noter que pour une société comme la société H, la notion de chantier n'existe pas. En effet, les chauffeurs-opérateurs employés par la société peuvent travailler indifféremment un jour au curage de réseaux d'eaux usées et le jour suivant à des opérations de nettoyage industriel sur le site d'Adisseo. Pour la société G, la situation est un peu particulière dans la mesure où il s'agit d'une entreprise de création récente (2002) qui a repris des salariés de la branche tuyauterie-Chaudronnerie de la société E en liquidation judiciaire. Les données d'identification et les données professionnelles sont complètes.

La société E a fait l'objet d'une liquidation judiciaire en 2002. L'administrateur judiciaire qui a procédé à la liquidation de l'entreprise nous a autorisés à consulter les archives de l'entreprise gérées par une société d'archivage. Parmi les documents archivés, les registres d'entrée et de sortie de l'entreprise constituent la meilleure source de données pour établir une liste exhaustive des salariés ayant travaillé pour l'entreprise (nom, prénom, date et lieu de naissance, numéro de sécurité sociale, emploi, dates d'entrée et de sortie de l'entreprise). Les registres sont particulièrement bien remplis. Seule la date de sortie n'est pas mentionnée de façon systématique. Si une liste de salariés ayant travaillé pour l'entreprise peut être constituée à partir de ces registres, la principale difficulté réside dans le fait qu'on ne dispose pas de l'information permettant de savoir si les personnes ont travaillé sur le site de l'usine chimique de Commentry. D'après l'ancienne directrice des ressources humaines de la société E, la plupart des salariés du secteur tuyauterie et une partie des salariés du secteur métallerie ont travaillé à Adisseo. Deux possibilités pourraient être mises en œuvre afin de déterminer à partir des registres d'entrées et de sorties quels sont les salariés qui ont travaillé sur le site Adisseo de Commentry : la consultation des fiches de salaire (conservées par la société d'archivage uniquement pour les 10 dernières années) ou la constitution d'un groupe de travail avec des personnes ayant travaillé pour la société E et ayant un recul suffisant.

Historique des entreprises spécialisées en tuyauterie/chaudronnerie intervenues sur le site de l'usine Adisseo (Commentry, Allier) de 1960 à 2004

Société	Date d'entrée	Circonstances d'implantation ou de création	Origine des salariés	Effectifs selon les périodes	Date de sortie	Devenir de l'entreprise
Société A	1961	En 1960, seule entreprise française sur le marché des tuyauteries inox	Nombreux salariés originaires de la région nantaise se déplaçant avec leur famille	De 61 à 65, ~20 salariés De 65 à 72/73, ~50 salariés	1978	Existe toujours mais a changé de nom
Société B	1971	Passage de AEC ^a à Rhône Poulenc => construction de bâtiments neufs sur la partie basse de l'usine (de 71 à 75) Volonté de Rhône Poulenc de disposer d'au moins deux entreprises de tuyauterie sur le site	Salariés se déplaçant sans leur famille Reprise des 2/3 des salariés de A	De 73 à 76, de 100 à 150 personnes En 76, diminution suite à la fin des constructions neuves	1991	Existe toujours
Société C	1973	Construction des bâtiments neufs uniquement			1974	Existe toujours
Société D	1980				1990	Existe toujours
Société E	1978	Volonté de Rhône Poulenc de disposer d'au moins deux entreprises de tuyauterie sur le site après le retrait de A Société fondée à la demande de Rhône Poulenc	Nouveaux salariés locaux Reprise du 1/3 des salariés de A en 1978 Reprise des salariés de B en 1991	Jusqu'en 91, ~20 salariés	2002	Entreprise disparue
Société F	1985/86		Reprise de quelques salariés de A et B			Entreprise encore sur le site mais plus aucun salarié
Société G	2002		Reprise des salariés de E division tuyauterie	Environ 40 salariés sédentaires Quelques autres plus mobiles		Les salariés ont été repris par une autre entreprise depuis la réalisation de l'étude de faisabilité

^aAEC : Alimentation équilibrée de Commentry, ancien nom de l'usine Adisseo de Commentry.

Résultats de l'étude de faisabilité pour la reconstitution de la cohorte des salariés des entreprises sous-traitantes de l'usine Adisseo de Commentry (Allier, France), septembre 2004

Société	A	B	C	D	E	F	G	H
Activités de l'entreprise	Tuyauterie-chaudronnerie	Tuyauterie-chaudronnerie	Tuyauterie-chaudronnerie	Tuyauterie-chaudronnerie, électricité	Tuyauterie-chaudronnerie Levage	Tuyauterie-chaudronnerie	Tuyauterie-chaudronnerie	Nettoyage industriel Curage de réseaux
Organisation de la société	140 agences 6 000 salariés	660 salariés	14 agences 3 000 salariés	300 implantations régionales 22 500 salariés	Sites de Commentry, Montluçon, Sougy sur Loire	350 salariés dont 15 à Commentry	Agence de Commentry	Agence de Nevers Dépôt de Montluçon
Possibilités de constituer une liste de salariés	Non pas de suivi des salariés d'un chantier à l'autre	Non pas de suivi des salariés d'un chantier à l'autre	Oui Liste de 10 salariés fournie par l'entreprise	Oui Liste de 31 salariés fournie par l'entreprise	Oui Données à saisir	Oui Liste de 30 salariés fournie par l'entreprise	Oui Liste de 46 salariés fournie par l'entreprise	Oui Liste de 47 salariés fournie par l'entreprise
Documents de base pour l'élaboration de la liste	Aucun document disponible	Aucun document disponible au niveau du siège mais cahier d'entrée et de sortie de chantier trouvé dans la société G	Mémoire de salariés ayant de l'ancienneté dans l'entreprise	Mémoire de salariés ayant de l'ancienneté dans l'entreprise	Cahier d'entrées et de sorties	Mémoire de salariés ayant de l'ancienneté dans l'entreprise	Dossiers du personnel et mémoire de salariés ayant de l'ancienneté dans l'entreprise	Mémoire de salariés ayant de l'ancienneté dans l'entreprise
Exhaustivité de la liste	Difficile à apprécier	Difficile à apprécier	Difficile à apprécier	Difficile à apprécier	<i>A priori</i> oui	Difficile à apprécier	<i>A priori</i> oui	Difficile à apprécier
Qualité des données d'identification	Absence du lieu de naissance	Date de naissance incomplète, absence du lieu de naissance	Date de naissance incomplète, absence du lieu de naissance	Date de naissance complète, lieu de naissance ou N° de sécurité sociale	Date et lieu de naissance complets	Date et lieu de naissance complets	Date et lieu de naissance complets	Date et lieu de naissance incomplets pour les personnes ayant quitté la société
Qualité des données professionnelles	Emploi historique Date de présence sur le chantier et dans l'entreprise	Absentes	Emploi et dates d'entrée et sortie de la société	Emploi et dates d'entrée et sortie de la société	Emploi et dates d'entrée et sortie de la société	Emploi et dates d'entrée et sortie de la société	Emploi et dates d'entrée et sortie de la société	Emploi et dates d'entrée et sortie de la société

5. Discussion

Les entreprises sous-traitantes de l'usine Adisseo sont nombreuses et interviennent dans des secteurs d'activité très divers et selon des rythmes variables. Dans un souci d'efficacité, il n'est sans doute pas pertinent d'inclure dans l'étude de cohorte toutes les entreprises sous-traitantes recensées. Les critères de sélection des entreprises sous-traitantes pourraient être fonction de la durée d'intervention de l'entreprise sur le site d'Adisseo, la fréquence des interventions, la possibilité d'une exposition des salariés de l'entreprise sous-traitante à des produits chimiques. Les entreprises sous-traitantes travaillant dans les secteurs de la tuyauterie/chaudronnerie, de la mécanique, du nettoyage industriel, du calorifugeage seraient à inclure en priorité. Les cessions et reprises de personnel d'une entreprise à l'autre observées dans le secteur de la tuyauterie-chaudronnerie militent en faveur d'une approche globale par secteur et non par entreprise.

Pour chaque entreprise sous-traitante incluse dans l'étude de cohorte, c'est bien une liste exhaustive des salariés ayant travaillé sur le site de l'usine chimique Adisseo de Commentry qu'il faudrait reconstituer et non la liste exhaustive des salariés. En effet, pour certaines grandes entreprises, seule une infime partie des salariés ont travaillé sur le site de Commentry. Dans ces conditions, il apparaît donc démesuré et non informatif d'inclure l'ensemble des salariés des entreprises sous-traitantes dans une étude de mortalité. Si les Données Annuelles des Déclarations Sociales constituaient une source de données utile et exhaustive pour établir la liste des salariés ayant travaillé à Adisseo, elles ne sont pas utilisables pour la plupart des entreprises sous-traitantes dans la mesure où elles ne donnent pas d'information sur le lieu de travail et ne permettent donc pas de savoir si le salarié a travaillé sur le site Adisseo de Commentry.

Il est difficile d'apprécier l'exhaustivité de la plupart des listes qui nous ont été transmises (médecine du travail d'Adisseo, médecine du travail inter-entreprises, entreprises sous-traitantes) dans la mesure où celles-ci ont été établies, la plupart du temps, en sollicitant la mémoire de salariés ayant de l'ancienneté dans les sociétés considérées. Si certains salariés ont été oubliés, il est plus probable que ces personnes soient restées peu de temps et/ou aient quitté l'entreprise. La non-exhaustivité de la liste peut donc potentiellement conduire à un biais de sélection des individus dans la cohorte [3]. De la même façon, des données d'identification manquantes, incomplètes ou erronées peuvent empêcher la reconnaissance des personnes dans le Registre national d'identification des personnes physiques (RNIPP) de l'Inserm et engendrer un biais de sélection supplémentaire. C'est ainsi que dans le fichier transmis par la société H, ce sont précisément pour les personnes qui ont quitté la société que les données d'identification sont absentes ou incomplètes.

Les données professionnelles recueillies sont pour la plupart peu détaillées et ne permettent pas de savoir sur quel secteur de l'usine les personnes ont travaillé. Les salariés sous-traitants pourraient par conséquent difficilement contribuer à l'analyse détaillée selon le lieu de travail.

Les résultats de l'étude de faisabilité menée auprès de huit entreprises montrent que la situation est potentiellement variable d'une entreprise à l'autre. Deux entreprises sur les huit enquêtées pourraient éventuellement être incluses dans l'étude de cohorte aux vus des données recueillies : sociétés G et E. G est une société de création récente qui a repris des salariés de l'entreprise E, certains d'entre eux ayant travaillé auparavant pour l'entreprise B voire pour la société A. On se trouve donc en présence d'un noyau dur de tuyauteurs-chaudronniers qui ont travaillé de façon prolongée sur le site de l'usine Adisseo de Commentry. Inclure les salariés des sociétés G et E reviendrait à sélectionner un sous-ensemble de tuyauteurs-chaudronniers de grande longévité au sein de la population des tuyauteurs-chaudronniers ayant travaillé sur le site Adisseo de Commentry. Là encore, on ne peut exclure un possible biais de sélection.

Le gain attendu suite à l'inclusion des salariés des entreprises sous-traitantes dans l'étude de cohorte serait une plus grande variabilité des niveaux d'exposition et une amélioration de la puissance statistique de l'étude. Si on part de l'hypothèse selon laquelle les sous-traitants sont en moyenne plus exposés que les salariés Adisseo, l'exclusion des salariés des entreprises sous-traitantes peut conduire à sous-estimer la vraie valeur de l'association entre exposition et maladie. Au sein de la cohorte des salariés Adisseo, s'il y a peu de variabilité dans les niveaux d'exposition, la mise en évidence d'une relation de type exposition-effet (définie en termes de fréquence, de durée ou de niveau d'exposition) peut également s'avérer difficile. En revanche, si une relation de type exposition-effet est observée chez les seuls salariés Adisseo, il n'y a pas de raison pour que la valeur du coefficient de risque ne s'applique pas également aux salariés des entreprises sous-traitantes. L'hypothèse selon laquelle les salariés des entreprises sous-traitantes seraient plus exposés peut également être discutée. S'ils occupent des postes potentiellement plus exposant aux substances chimiques que les opérateurs de fabrication d'Adisseo, il semblerait qu'ils soient également plus attentifs au port des équipements de protection. Si on fait l'hypothèse que la proportion de salariés d'entreprises sous-traitantes par rapport au nombre total de personnes travaillant sur le site d'Adisseo n'a pas varié depuis 1960 (environ 10 %), le gain de puissance attendu n'est sans doute pas considérable.

L'inclusion des salariés des entreprises sous-traitantes à l'étude de cohorte Adisseo permettrait d'élargir l'éventail des niveaux d'exposition et d'améliorer la puissance statistique de l'étude. Cependant, au terme de l'étude de faisabilité, il apparaît que peu d'entreprises sous-traitantes sont en mesure de fournir une liste exhaustive des salariés ayant travaillé sur le site d'Adisseo. Par ailleurs, les données d'identification et les données professionnelles fournies sont souvent parcellaires. Des phénomènes de cession et de reprise de personnel d'une entreprise à l'autre ont également été observés. L'analyse de l'ensemble de ces facteurs nous fait craindre l'introduction dans l'étude de cohorte de biais de sélection incontrôlables. Enfin, concernant des risques potentiels pour la santé, si une relation de type exposition-effet est observée chez les salariés Adisseo, elle s'appliquera aussi aux salariés des entreprises sous-traitantes.

6. Principales références bibliographiques

- [1] Richard S, Carrette MN, Beroud C, Ferlicot S, Imbernon E, Iwatsubo Y, et al. High incidence of renal tumours in vitamins A and E synthesis workers: a new cause of occupational cancer? *Int J Cancer* 2004;108:942-4.
- [2] Imbernon E, Goldberg M, Iwatsubo Y. Agrégat de cancers du rein dans la population des salariés de l'usine Adisseo de Commentry (Allier). Rapport préliminaire. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2003.
- [3] Goldberg M, Luce D. Selection effects in epidemiological cohorts: nature, causes and consequences. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:477-92.

ANNEXE 5 - QUESTIONNAIRE DE L'ÉTUDE CAS-TÉMOIN

N° Identification



Questionnaire de l'étude épidémiologique cas-témoin Adisseo

N° d'identification interne à
l'étude de cohorte

N° d'identification interne à
l'étude cas-témoin
(N° à reporter sur toutes
les pages du
questionnaire)

N° d'enquêteur

N° de sujet enquêté depuis le
début de l'enquête

Partie générale et partie
professionnelle hors Adisseo

Partie professionnelle Adisseo

Personne interviewée

- sujet de l'étude
- collègue
- famille

- sujet de l'étude
- collègue
- famille

N° Identification

□ □ □ □ □

Caractéristiques socio - démographiques

(Partie à découper et à archiver)

Le sujet inclus dans l'étude a lui-même répondu au questionnaire.

Nom _____
Prénom _____
Adresse _____
Téléphone _____
Téléphone professionnel (si en activité) _____
Lieu de l'entretien _____
Date de l'entretien |__|_|_| |__|_|_| |__|_|_|_|_|_|_|_|_|
Heure de début |__|_|_| h |__|_|_|
Heure de fin |__|_|_| h |__|_|_|

----- ou -----

Le sujet inclus dans l'étude est décédé et le questionnaire a été rempli avec d'autres personnes.

	Partie générale et partie professionnelle hors Adisseo	Partie professionnelle Adisseo
Nom	_____	_____
Prénom	_____	_____
Adresse	_____	_____
Téléphone	_____	_____
Téléphone professionnel (si en activité)	_____	_____
Lieu de l'entretien	_____	_____
Date de l'entretien	__ _ _ __ _ _ __ _ _ _ _ _ _ _ _	__ _ _ __ _ _ __ _ _ _ _ _ _ _ _
Heure de début	__ _ _ h __ _ _	__ _ _ h __ _ _
Heure de fin	__ _ _ h __ _ _	__ _ _ h __ _ _

N° Identification [] [] [] [] [] []

Historique professionnel

Emploi 6 : Début : [] [] [] [] [] [] [] [] Fin : [] [] [] [] [] [] [] []

Nom et adresse de l'employeur (ville et département au minimum) :

Profession (ou poste) exercée :

- Adisseo
- SEP
- Autre

- Fait

CITP : [] [] [] [] [] [] [] []

CITI : [] [] [] [] [] [] [] []

PCS : [] [] [] [] [] [] [] []

NAF : [] [] [] [] [] [] [] []

Emploi 7 : Début : [] [] [] [] [] [] [] [] Fin : [] [] [] [] [] [] [] []

Nom et adresse de l'employeur (ville et département au minimum) :

Profession (ou poste) exercée :

- Adisseo
- SEP
- Autre

- Fait

CITP : [] [] [] [] [] [] [] []

CITI : [] [] [] [] [] [] [] []

PCS : [] [] [] [] [] [] [] []

NAF : [] [] [] [] [] [] [] []

Emploi 8 : Début : [] [] [] [] [] [] [] [] Fin : [] [] [] [] [] [] [] []

Nom et adresse de l'employeur (ville et département au minimum) :

Profession (ou poste) exercée :

- Adisseo
- SEP
- Autre

- Fait

CITP : [] [] [] [] [] [] [] []

CITI : [] [] [] [] [] [] [] []

PCS : [] [] [] [] [] [] [] []

NAF : [] [] [] [] [] [] [] []

N° Identification [] [] [] [] [] []

Historique professionnel

Emploi 9 : Début : [] [] [] [] [] [] [] [] Fin : [] [] [] [] [] [] [] []

Nom et adresse de l'employeur (ville et département au minimum) :

Profession (ou poste) exercée :

- Adisseo
- SEP
- Autre

- Fait

CITP : [] [] [] [] [] [] [] []

CITI : [] [] [] [] [] [] [] []

PCS : [] [] [] [] [] [] [] []

NAF : [] [] [] [] [] [] [] []

Emploi 10 : Début : [] [] [] [] [] [] [] [] Fin : [] [] [] [] [] [] [] []

Nom et adresse de l'employeur (ville et département au minimum) :

Profession (ou poste) exercée :

- Adisseo
- SEP
- Autre

- Fait

CITP : [] [] [] [] [] [] [] []

CITI : [] [] [] [] [] [] [] []

PCS : [] [] [] [] [] [] [] []

NAF : [] [] [] [] [] [] [] []

Emploi 11 : Début : [] [] [] [] [] [] [] [] Fin : [] [] [] [] [] [] [] []

Nom et adresse de l'employeur (ville et département au minimum) :

Profession (ou poste) exercée :

- Adisseo
- SEP
- Autre

- Fait

CITP : [] [] [] [] [] [] [] []

CITI : [] [] [] [] [] [] [] []

PCS : [] [] [] [] [] [] [] []

NAF : [] [] [] [] [] [] [] []

N° Identification

Incendies

	du pilote en 1971	du bâtiment 19 en juillet 1979	du bâtiment G le 22 décembre 1990
Etiez-vous présent(e) à l'usine lors de l'incendie ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, dans quel bâtiment ? _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, dans quel bâtiment ? _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, dans quel bâtiment ? _____
Avez-vous participé à l'extinction du feu ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avez-vous participé au chantier de déblaiement ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Questionnaire V 23 07 05.doc

8

N° Identification

Activités générales

1. Avez-vous déjà utilisé des produits phytosanitaires (pesticides) pendant votre activité professionnelle ou pendant vos temps libres (insecticides, herbicides, fongicides) ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Date de début	Date de fin	Type d'activité	Contexte d'utilisation ou type de culture (plantation)	Type de produit utilisé	Fréquence	Portez-vous des protections individuelles ?	Matériel utilisé pour l'application
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre		<input type="checkbox"/> Insecticides <input type="checkbox"/> Herbicides <input type="checkbox"/> Fongicides Précisez le nom :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> passages par an	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Tracteur <input type="checkbox"/> Pulvérisateur à dos <input type="checkbox"/> Autres : _____
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre		<input type="checkbox"/> Insecticides <input type="checkbox"/> Herbicides <input type="checkbox"/> Fongicides Précisez le nom :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> passages par an	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Tracteur <input type="checkbox"/> Pulvérisateur à dos <input type="checkbox"/> Autres : _____

Questionnaire V 23 07 05.doc

9

N° Identification [] [] [] [] []

Activités générales

2. Avez-vous déjà manipulé ou été en contact avec des matériaux de construction en fibrociment (plaques de toitures, tuyauterie...)?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Date de début	Date de fin	Type d'activité	Pour quelles opérations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
[] [] [] []	[] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> Pose <input type="checkbox"/> Dépose <input type="checkbox"/> Production de matériaux de construction en fibrociment	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Mouillage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
[] [] [] []	[] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> Pose <input type="checkbox"/> Dépose <input type="checkbox"/> Production de matériaux de construction en fibrociment	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Mouillage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
[] [] [] []	[] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> Pose <input type="checkbox"/> Dépose <input type="checkbox"/> Production de matériaux de construction en fibrociment	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Mouillage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

10

N° Identification [] [] [] [] []

Activités générales

3. Avez-vous déjà manipulé du calorifugeage ou travaillé sur des matériaux calorifugés ou floqués (par exemple perçage de matériaux floqués) ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Date de début	Date de fin	Type d'activité	Pour quelles opérations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
[] [] [] []	[] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> flochage / déflochage <input type="checkbox"/> travail sur matériaux floqués <input type="checkbox"/> pose / dépose de calorifugeage Si oui, composition du matériau d'isolation :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
[] [] [] []	[] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> flochage / déflochage <input type="checkbox"/> travail sur matériaux floqués <input type="checkbox"/> pose / dépose de calorifugeage Si oui, composition du matériau d'isolation :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
[] [] [] []	[] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> flochage / déflochage <input type="checkbox"/> travail sur matériaux floqués <input type="checkbox"/> pose / dépose de calorifugeage Si oui, composition du matériau d'isolation :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

11

N° Identification

Activités générales

4. Avez-vous déjà entretenu les joints ou les garnitures d'étanchéité de machines thermique (par exemple fours ou tuyaux) ou de machines sous pression (par exemple presse-étoupe) ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Date de début	Date de fin	Type d'activité	Pour quelles opérations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> montage / démontage <input type="checkbox"/> découpe de joints <input type="checkbox"/> ponçage <input type="checkbox"/> grattage <input type="checkbox"/> brossage	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> montage / démontage <input type="checkbox"/> découpe de joints <input type="checkbox"/> ponçage <input type="checkbox"/> grattage <input type="checkbox"/> brossage	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> montage / démontage <input type="checkbox"/> découpe de joints <input type="checkbox"/> ponçage <input type="checkbox"/> grattage <input type="checkbox"/> brossage	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

12

N° Identification

Activités générales

5. Avez-vous déjà effectué des opérations de soudage ou d'oxycoupage ?
 Oui, du soudage Oui, de l'oxycoupage Non, ni l'un, ni l'autre Ne sait pas

Si oui :

Date de début	Date de fin	Type d'activité	Quel type de soudage avez-vous utilisé ?	Quel type de matériau avez-vous soudé ou oxycoupé ?	A quelle fréquence ?	combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> Brasage tendre <input type="checkbox"/> Brasage fort <input type="checkbox"/> Chalumeau oxyacétylénique <input type="checkbox"/> Oxycoupage <input type="checkbox"/> Arc <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Acier doux <input type="checkbox"/> Fonte <input type="checkbox"/> Acier inox <input type="checkbox"/> Plomb <input type="checkbox"/> Etain <input type="checkbox"/> Cuivre <input type="checkbox"/> Zinc <input type="checkbox"/> Aluminium <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Protection en amiante (pour l'oxycoupage) <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> Brasage tendre <input type="checkbox"/> Brasage fort <input type="checkbox"/> Chalumeau oxyacétylénique <input type="checkbox"/> Oxycoupage <input type="checkbox"/> Arc <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Acier doux <input type="checkbox"/> Fonte <input type="checkbox"/> Acier inox <input type="checkbox"/> Plomb <input type="checkbox"/> Etain <input type="checkbox"/> Cuivre <input type="checkbox"/> Zinc <input type="checkbox"/> Aluminium <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Protection en amiante (pour l'oxycoupage) <input type="checkbox"/> Autres :

Les pièces à souder ou oxycouper étaient-elles couvertes de peinture anti-rouille ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui, comment avez-vous enlevé la peinture anti-rouille ?

- Au chalumeau
 Par ponçage
 Par décapage chimique

Questionnaire V 23 07 05.doc

13

N° Identification [] [] [] [] []

Activités générales

6. Avez-vous déjà effectué des opérations de peinture ou de vernissage ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

1^{er} épisode

De [] [] [] [] à [] [] [] [] Activité professionnelle
 Temps libre

Où peigniez-vous ?	Sur quoi peigniez-vous ?	Avec quel matériel peigniez-vous ?	Quelle peinture avez-vous utilisé ?	Utilisiez-vous des solvants ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Intérieur : <input type="checkbox"/> Extérieur :	<input type="checkbox"/> Bois <input type="checkbox"/> Métal <input type="checkbox"/> Bâtiment précisez le revêtement : <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Pinceau / rouleau <input type="checkbox"/> Compresseur / pistolet <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> À l'eau <input type="checkbox"/> A l'huile ou au solvant <input type="checkbox"/> Au plomb <input type="checkbox"/> Vernis <input type="checkbox"/> Antirouille <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> White-spirit <input type="checkbox"/> Trichloréthylène <input type="checkbox"/> Essence <input type="checkbox"/> Diluant cellulosique <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Les pièces à peindre ou vernisser étaient-elles couvertes de peinture anti-rouille ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, comment avez-vous enlevé la peinture anti-rouille ?

Au chalumeau
 Par ponçage
 Par décapage chimique

Questionnaire V 23 07 05.doc

14

N° Identification [] [] [] [] []

Activités générales

2^{ième} épisode

De [] [] [] [] à [] [] [] [] Activité professionnelle
 Temps libre

Où peigniez-vous ?	Sur quoi peigniez-vous ?	Avec quel matériel peigniez-vous ?	Quelle peinture avez-vous utilisé ?	Utilisiez-vous des solvants ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Intérieur : <input type="checkbox"/> Extérieur :	<input type="checkbox"/> Bois <input type="checkbox"/> Métal <input type="checkbox"/> Bâtiment précisez le revêtement : <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Pinceau / rouleau <input type="checkbox"/> Compresseur / pistolet <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> À l'eau <input type="checkbox"/> A l'huile ou au solvant <input type="checkbox"/> Au plomb <input type="checkbox"/> Vernis <input type="checkbox"/> Antirouille <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> White-spirit <input type="checkbox"/> Trichloréthylène <input type="checkbox"/> Essence <input type="checkbox"/> Diluant cellulosique <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Les pièces à peindre ou vernisser étaient-elles couvertes de peinture anti-rouille ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, comment avez-vous enlevé la peinture anti-rouille ?

Au chalumeau
 Par ponçage
 Par décapage chimique

Questionnaire V 23 07 05.doc

15

N° Identification [] [] [] [] []

Activités générales

7. Avez-vous déjà réalisé l'entretien de véhicules : l'entretien mécanique, la vidange / graissage, l'entretien des freins ou de l'embrayage, les pleins de carburant ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui

Date de début	Date de fin	Type d'activité	A quel carburant fonctionnaient-ils ?	Quelles tâches effectuiez-vous ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
[] [] [] [] [] []	[] [] [] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> Essence <input type="checkbox"/> Diesel <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> entretien mécanique <input type="checkbox"/> vidange / graissage <input type="checkbox"/> entretien freins / embrayage <input type="checkbox"/> pleins de carburant	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
[] [] [] [] [] []	[] [] [] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> Essence <input type="checkbox"/> Diesel <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> entretien mécanique <input type="checkbox"/> vidange / graissage <input type="checkbox"/> entretien freins / embrayage <input type="checkbox"/> pleins de carburant	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
[] [] [] [] [] []	[] [] [] [] [] []	<input type="checkbox"/> Activité professionnelle <input type="checkbox"/> Temps libre	<input type="checkbox"/> Essence <input type="checkbox"/> Diesel <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> entretien mécanique <input type="checkbox"/> vidange / graissage <input type="checkbox"/> entretien freins / embrayage <input type="checkbox"/> pleins de carburant	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

16

N° Identification [] [] [] [] []

Questionnaire S.E.P.

Emploi [] []

Nous allons maintenant détailler vos emplois à la S.E.P.

De [] [] [] [] [] [] à [] [] [] [] [] []

Vous avez travaillé comme :

Intitulé du poste de travail : _____

1. Dans quel service étiez-vous ?

- Polymérisation
- Dégazage
- Compound
- Transformation
- Collodion

- Laboratoire central
- Laboratoire polymérisation
- Maintenance
- Autres : _____

2. Pouvez-vous me décrire en quoi consistait votre emploi :

(Décrire en détail les différentes tâches effectuées en commençant par la tâche principale (celle qui prenait le plus de temps) et les tâches secondaires, en n'oubliant pas le **temps passé pour chaque tâche**, en heures par jour, jours par semaine, ou moyenne sur l'année)

Tâches principales et le temps passé : _____

Autres tâches et le temps passé : _____

3. Quelles étaient les tâches réalisées autour de vous ?

Questionnaire V 23 07 05.doc

17

N° Identification

**Questionnaire S.E.P.
Emploi**

Si la personne a travaillé à l'atelier Collodion, posez les questions 3 et 4. Sinon, passez à la question 5.

4. A quelle production participiez-vous ?

5. Quelles étaient les matières premières que vous employiez ? (Voir liste ci jointe)

6. Prenez-vous part au nettoyage des réacteurs et de locaux industriels en fin de production (par exemple par raclage ou par rinçage au solvant) ?

Oui Non

Si oui :

Pouvez-vous me décrire cette activité, en précisant le temps passé, et les produits utilisés ?

Y avait-il des protections collectives ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	Portiez-vous des protections individuelles ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Masque : <input type="checkbox"/> Autres :
---	---

Questionnaire V 23 07 05.doc

18

N° Identification

**Questionnaire S.E.P.
Emploi**

7. Utilisiez-vous des additifs à base de cadmium ou de plomb ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

	Pour quelles utilisations ?	Décrivez nous les conditions d'ajout ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Additifs à base de cadmium	<input type="checkbox"/> Colorant <input type="checkbox"/> Plastifiant <input type="checkbox"/> Stabilisant baryum cadmium <input type="checkbox"/> Autres :		<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Additifs à base de plomb ?	<input type="checkbox"/> Colorant <input type="checkbox"/> Plastifiant <input type="checkbox"/> Stabilisant <input type="checkbox"/> Autres :		<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

19

N° Identification

Questionnaire S.E.P.

Emploi

8. Manipuliez-vous des solvants, des décapants, des diluants ou des dégraissants (à l'exception du savon et des lessives) ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipuliez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Trichloréthylène De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Perchloréthylène De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

20

N° Identification

Questionnaire S.E.P.

Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipuliez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Essence De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> White Spirit De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

21

N° Identification

**Questionnaire S.E.P.
Emploi**

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipulez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Chlorure de méthylène (dichlorométhane ou Décapex®)	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> THF ou Tétrahydrofurane	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

22

N° Identification

**Questionnaire S.E.P.
Emploi**

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipulez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> DMF ou di-méthylformamide	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Pyridine	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

23

N° Identification [] [] [] []

**Questionnaire S.E.P.
Emploi [] []**

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisiez-vous ?	Manipuliez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> autre solvant De [] [] [] [] [] [] A [] [] [] [] [] []	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

24

N° Identification [] [] [] []

**Questionnaire SEP
Emploi [] []**

9. Avez-vous utilisé des machines outils pour le travail des métaux?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Quelles étaient les machines employées ?	Sur quel métal ?	Étaient-ils souillés ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Avez-vous utilisé des fluides de coupes ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisiez-vous des protections individuelles ?
	<input type="checkbox"/> Acier inox <input type="checkbox"/> métaux cadmiés <input type="checkbox"/> métaux chromés <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui précisez :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (travail à sec) <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Acier inox <input type="checkbox"/> métaux cadmiés <input type="checkbox"/> métaux chromés <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui précisez :	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (travail à sec) <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

25

N° Identification

**Questionnaire SEP
Emploi**

10. Manipulez-vous des huiles de graissage et de lubrification ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Lesquelles ?	Pour quelles utilisations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisez-vous des protections individuelles ?
		<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

11. Utilisez-vous des produits radioactifs ou des sources radioactives ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Lesquels ?	Pour quelles utilisations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisez-vous des protections individuelles ?
		<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

N° Identification

**Questionnaire SEP
Emploi**

12. Y avait-il beaucoup de poussières, fumées, gaz, dans les lieux où vous avez travaillé ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Type d'émanations :	Source :	Y avait-il des protections collectives ?	Portez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Poussières <input type="checkbox"/> Fumées <input type="checkbox"/> Gaz		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

N° Identification

Questionnaire entreprises hors Adisseo Emploi

Nous allons maintenant détailler un peu plus chacun de vos emplois, dans toutes les entreprises autres qu'Adisseo et la SEP.
Pour chaque emploi répertorié plus haut, poser les questions 1 à 9 et reporter le numéro de l'emploi.

De à

Vous avez travaillé comme :

Intitulé du poste de travail : _____

1. Quelle était la production ou l'activité de l'entreprise :

2. Etiez-vous salarié ou à votre compte ?

Salarié À son compte

3. Combien de personnes en plus de vous travaillaient dans cette entreprise à cette époque ?

- < 10
 Entre 10 et 50
 Entre 50 et 100
 Entre 100 et 500
 Plus de 500
 Ne sait pas

Questionnaire V 23 07 05.doc

28

N° Identification

Questionnaire entreprises hors Adisseo Emploi

4. Pouvez-vous me décrire en quoi consistait votre emploi :

(Décrire en détail les différentes tâches effectuées en commençant par la tâche principale (celle qui prenait le plus de temps) et les tâches secondaires, en n'oubliant pas le **temps passé pour chaque tâche**, en heures par jour, jours par semaine, ou moyenne sur l'année)

Tâches principales et le temps passé : _____

Autres tâches et le temps passé : _____

5. Dans quels types d'endroits travailliez-vous principalement ? (Ou % du temps passé dans chaque endroit)

À l'intérieur : précisez :

À l'extérieur : précisez :

6. Quelles étaient les tâches réalisées autour de vous ?

Questionnaire V 23 07 05.doc

29

N° Identification

**Questionnaire entreprises hors Adisseo
Emploi**

7. Avez-vous utilisé des machines outils pour le travail des métaux?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui

Quelles étaient les machines employées ?	Sur quel métal ?	Étaient-ils souillés ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Avez-vous utilisé des fluides de coupes ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisez-vous des protections individuelles ?
	<input type="checkbox"/> Acier inox <input type="checkbox"/> métaux cadmiés <input type="checkbox"/> métaux chromés <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <u>Si oui, précisez :</u>	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (travail à sec) <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Acier inox <input type="checkbox"/> métaux cadmiés <input type="checkbox"/> métaux chromés <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <u>Si oui, précisez :</u>	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (travail à sec) <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

30

N° Identification

**Questionnaire entreprises hors Adisseo
Emploi**

8. Manipulez-vous des solvants, des décapants, des diluants ou des dégraissants (à l'exception du savon et des lessives) ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipulez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Trichloréthylène De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Perchloréthylène De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

31

N° Identification

Questionnaire entreprises hors Adisseo Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipulez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Essence De _____ A _____	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> White Spirit De _____ A _____	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

32

N° Identification

Questionnaire entreprises hors Adisseo Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipulez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Chlorure de méthylène (dichlorométhane ou Décapex®) De _____ A _____	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> THF ou tétrahydrofurane De _____ A _____	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

33

N° Identification

Questionnaire entreprises hors Adisseo Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipuliez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> DMF ou di-méthylformamide De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Pyridine De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

34

N° Identification

Questionnaire entreprises hors Adisseo Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipuliez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> autre solvant De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

35

N° Identification

Questionnaire entreprises hors Adisseo Emploi

9. Manipulez-vous des huiles de graissage ou de lubrification ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Lesquelles ?	Pour quelles utilisations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisez-vous des protections individuelles ?
		<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

10. Utilisez-vous des produits radioactifs ou des sources radioactives ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Lesquels ?	Pour quelles utilisations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisez-vous des protections individuelles ?
		<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

36

N° Identification

Questionnaire entreprises hors Adisseo Emploi

11. Y avait-il beaucoup de poussières, fumées, gaz, dans les lieux où vous avez travaillé
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Type d'émanations :	Source :	Y avait-il des protections collectives ?	Portez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Poussières <input type="checkbox"/> Fumées <input type="checkbox"/> Gaz		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

37

N° Identification [] [] [] []

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo Emploi [] []

Pour chaque poste répertorié plus haut, poser les questions 1 à 25 et reporter le numéro de l'emploi ci-dessus.

De [] [] [] [] [] [] à [] [] [] [] [] []

Vous avez travaillé comme :

Intitulé du poste de travail : _____

1. Pouvez-vous me décrire en quoi consistait votre emploi :

(Décrire en détail les différentes tâches effectuées en commençant par la tâche principale (celle qui prenait le plus de temps) et les tâches secondaires, en n'oubliant pas les **temps passés pour chaque tâche**, en heures par jour, jours par semaine, ou moyenne sur l'année)

Tâches principales et temps passé :

Autres tâches et temps passé :

Questionnaire V 23 07 05.doc

38

N° Identification [] [] [] []

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo Emploi [] []

2. Travailliez-vous à temps plein ou à temps partiel ?

- À temps plein
 À temps partiel, précisez à quel pourcentage : _____ %

3. Travailliez-vous uniquement de jour, uniquement de nuit ou étiez-vous en travail posté ?

- Uniquement de jour
 Uniquement de nuit
 En poste

Si travail en poste, selon quel rythme travailliez-vous ?

- 2 x 8 5 x 8
 3 x 8 6 x 8
 4 x 8 autres, précisez : _____

4. Dans quel secteur d'activité, travailliez-vous ?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Production et formulation de vitamine A | <input type="checkbox"/> Atelier de Prémix (Moulin de Montluçon) |
| <input type="checkbox"/> Production et formulation de vitamine E | <input type="checkbox"/> Bureau d'étude |
| <input type="checkbox"/> Production et formulation de méthionine | <input type="checkbox"/> Ferme |
| <input type="checkbox"/> Régénération des solvants | <input type="checkbox"/> Unité de Smartamine (UDS) |
| <input type="checkbox"/> Production et formulation d'acides aminés | <input type="checkbox"/> Transport, Expédition de Marchandises (TEMS, logistique) |
| Sur quelle production : _____ | <input type="checkbox"/> Services administratifs (Ressources humaines, Direction, Service
Qualité, Hygiène, Sécurité, Environnement (QHSE), Achat,
Service commercial, Finances, Informatiques) |
| <input type="checkbox"/> Pilote | <input type="checkbox"/> Autres : _____ |
| Sur quelle production : _____ | Précisez : _____ |
| <input type="checkbox"/> Laboratoire | |
| <input type="checkbox"/> Pompier | |
| <input type="checkbox"/> Maintenance | |
| <input type="checkbox"/> Utilités (chaufferie, station d'épuration) | |

Questionnaire V 23 07 05.doc

39

N° Identification

**Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi**

5. Dans quels bâtiments interveniez-vous ?
(Plusieurs réponses possibles)

Pouvez vous préciser les étages dans lesquels vous interveniez ainsi que le temps passé (en pourcentage du temps hebdomadaire)

Bât.	Etage	Tps	date	Bât.	Etage	Tps	date	Bât.	Etage	Tps	date	Bât.	Etage	Tps	date
<input type="checkbox"/> 1				<input type="checkbox"/> 14				<input type="checkbox"/> Parc 24				<input type="checkbox"/> Parc 36			
<input type="checkbox"/> 2				<input type="checkbox"/> 15				<input type="checkbox"/> Parc 25				<input type="checkbox"/> 40			
<input type="checkbox"/> 3				<input type="checkbox"/> Parc16				<input type="checkbox"/> Parc 26				<input type="checkbox"/> 41			
<input type="checkbox"/> 4				<input type="checkbox"/> 17				<input type="checkbox"/> 27				<input type="checkbox"/> 42			
<input type="checkbox"/> 5				<input type="checkbox"/> Parc 18				<input type="checkbox"/> 28				<input type="checkbox"/> 43			
<input type="checkbox"/> 6				<input type="checkbox"/> 19				<input type="checkbox"/> 29				<input type="checkbox"/> 44			
<input type="checkbox"/> 8				<input type="checkbox"/> 20				<input type="checkbox"/> 30				<input type="checkbox"/> Parc 46			
<input type="checkbox"/> 9				<input type="checkbox"/> 21				<input type="checkbox"/> 31				<input type="checkbox"/> Parc 47			
<input type="checkbox"/> 10				<input type="checkbox"/> 22				<input type="checkbox"/> 32				<input type="checkbox"/> 50			
<input type="checkbox"/> 11				<input type="checkbox"/> 23				<input type="checkbox"/> 33				<input type="checkbox"/> Parc 51			
<input type="checkbox"/> 12				<input type="checkbox"/> Parc 23				<input type="checkbox"/> 34				<input type="checkbox"/> Parc 54			
<input type="checkbox"/> 13								<input type="checkbox"/> 35				<input type="checkbox"/> Parc 61			

Questionnaire V 23 07 05.doc

40

N° Identification

**Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi**

Bât.	Etage	Tps	Date	Bât.	Etage	Tps	Date
<input type="checkbox"/> A				<input type="checkbox"/> K3			
<input type="checkbox"/> B				<input type="checkbox"/> L			
<input type="checkbox"/> C				<input type="checkbox"/> M			
<input type="checkbox"/> D				<input type="checkbox"/> S			
<input type="checkbox"/> E				<input type="checkbox"/> X			
<input type="checkbox"/> F				<input type="checkbox"/> APM			
<input type="checkbox"/> G				<input type="checkbox"/> UDS			
<input type="checkbox"/> H				<input type="checkbox"/> STER			
<input type="checkbox"/> I				<input type="checkbox"/> Antony			
<input type="checkbox"/> K				<input type="checkbox"/> Lyon			
<input type="checkbox"/> K1				<input type="checkbox"/> Parc J			
<input type="checkbox"/> K2				<input type="checkbox"/> Autres			
<input type="checkbox"/> Travail en extérieur							

Questionnaire V 23 07 05.doc

41

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi

La question 6 et 7 concerne tout le personnel en dehors des personnes de la production et de la maintenance.

6. Votre lieu de travail habituel était-il situé à proximité d'un atelier ou d'un lieu de stockage (lieu de travail situé dans un atelier ou adjacent à un atelier ou à un lieu de stockage) ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, à côté de quel atelier ou lieu de stockage se situait-il ?

atelier _____

lieu de stockage _____

7. Quelles étaient les tâches réalisées autour de vous ?

Questionnaire V 23 07 05.doc

42

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi

La question 8 concerne tout le personnel en dehors des personnes de la production et de la maintenance.

8. Pour votre travail, alliez-vous dans les ateliers ou dans les lieux de stockage ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, dans quel atelier ou lieu de stockage, à quelle fréquence et pendant combien de temps ?

Dans quel bâtiment ?	A quelle fréquence ?	Combien de temps ?
<input type="checkbox"/> atelier	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an	
<input type="checkbox"/> lieu de stockage	<input type="checkbox"/> ___ fois / jour <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an	

La question 9 ne concerne que les personnes ayant travaillé à la production, à la formulation ou à la maintenance.

9. Sur quelle production (vitamine A, E, méthionine, acides aminés...), partie de la production, pupitre et/ou phase interveniez-vous ?

Production :	Partie de la production, pupitre ou phases :

Questionnaire V 23 07 05.doc

43

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi

10. Avez-vous utilisé des machines outils pour le travail des métaux ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Quelles étaient les machines employées ?	Sur quel métal ?	Étaient-ils souillés ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Avez-vous utilisé des fluides de coupes ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisiez-vous des protections individuelles ?
	<input type="checkbox"/> Acier inox <input type="checkbox"/> métaux cadmiés <input type="checkbox"/> métaux chromés <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui, précisez :	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (travail à sec) <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air Respal <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Acier inox <input type="checkbox"/> métaux cadmiés <input type="checkbox"/> métaux chromés <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui, précisez :	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (travail à sec) <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air Respal <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

44

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi

13. Manipulez-vous des huiles de graissage ou de lubrification ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Lesquelles ?	Pour quelles utilisations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisiez-vous des protections individuelles ?
		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air Respal <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Autres :

14. Utilisez-vous des produits radioactifs ou des sources radioactives ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Lesquels ?	Pour quelles utilisations ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Utilisiez-vous des protections individuelles ?
		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air Respal <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

45

N° Identification [] [] [] [] []

**Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi [] []**

15. Y avait-il beaucoup de poussières, fumées, gaz, dans les lieux où vous avez travaillé
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Type d'émanations :	Source :	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Poussières <input type="checkbox"/> Fumées <input type="checkbox"/> Gaz		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air Respal <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Gants : <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

46

N° Identification [] [] [] [] []

**Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi [] []**

16. Manipulez-vous des solvants, des décapants, des diluants ou des dégraissants (à l'exception du savon et des lessives) ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipulez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Trichloréthylène De [] [] [] [] [] [] A [] [] [] [] [] []	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Perchloréthylène De [] [] [] [] [] [] A [] [] [] [] [] []	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

47

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipuliez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Essence De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> White Spirit De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

48

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipuliez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> Chlorure de méthylène (dichlorométhane ou Décapex®) De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> THF ou Tétrahydrofurane De <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

49

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipulez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> DMF ou diméthylformamide De _____ A _____	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Pyridine De _____ A _____	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

50

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi

	Pour quelles utilisations ?	Dans quel type de local ?	Comment les utilisez-vous ?	Manipulez-vous les solvants à chaud ou à froid ?	A quelle fréquence ?	Pendant combien de temps ?	Y avait-il des protections collectives ?	Portiez-vous des protections individuelles ?
<input type="checkbox"/> autre solvant De _____ A _____	<input type="checkbox"/> Dégraisser <input type="checkbox"/> Diluer <input type="checkbox"/> Décaper <input type="checkbox"/> Nettoyer précisez : <input type="checkbox"/> Solvant de réaction <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> confiné <input type="checkbox"/> à l'air libre	<input type="checkbox"/> Pinceau <input type="checkbox"/> Trempage <input type="checkbox"/> Chiffon <input type="checkbox"/> Pistolet <input type="checkbox"/> Tuyauterie <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> capotage <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

51

N° Identification

**Questionnaire professionnel spécifique Adisseo
Emploi**

17. Avez-vous effectué des tâches de dépotages ou empotages ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Produits	Etat et température	Quel était le volume ou le poids à dépoter ou empoter ?	Fréquence	Combien de temps durait l'opération ?	Y avait-il des projections ou des émanations lors d'ouverture de vannes, du pot de purge, prises d'échantillons, raccordement des flexibles...?	Utilisiez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud Quelle T° ?		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud Quelle T° ?		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

52

N° Identification

**Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO
Poste**

18. Effectuez-vous des approvisionnements (chargement d'un appareil en produit chimique) ?
 Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Produit	Etat et température	Dans quels bâtiments et à quel étage ?	Fréquence	Combien de temps durait l'opération ?	Conditionnement du produit	Méthode de chargement	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisiez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud Quelle T° ?		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Big-Bag <input type="checkbox"/> Sac de ___Kg <input type="checkbox"/> Bidon de ___L <input type="checkbox"/> Bouteille sous pression <input type="checkbox"/> Container <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Verser <input type="checkbox"/> Brancher <input type="checkbox"/> Pelleter <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud Quelle T° ?		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Big-Bag <input type="checkbox"/> Sac de ___Kg <input type="checkbox"/> Bidon de ___L <input type="checkbox"/> Bouteille sous pression <input type="checkbox"/> Container <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Verser <input type="checkbox"/> Brancher <input type="checkbox"/> Pelleter <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

53

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO
Poste

19. Effectuez-vous des échantillonnages ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Produit et état	Etat et température	Dans quel(s) bâtiment(s) et quel étage ?	Fréquence	Combien de temps durait l'opération ?	Méthode d'échantillonnage	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisiez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud <u>Quelle T° ?</u>		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Point de purge (robinet) <input type="checkbox"/> Prélèvement (de solide ou liquide) <input type="checkbox"/> Prise Masson <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ <u>Utilisiez-vous des outils souillés ?</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud <u>Quelle T° ?</u>		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Point de purge (robinet) <input type="checkbox"/> Prélèvement (de solide ou liquide) <input type="checkbox"/> Prise Masson <input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ <u>Utilisiez-vous des outils souillés ?</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

54

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO
Poste

20. Effectuez-vous des mesurages ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Produit	Etat et température	Dans quels bâtiments et à quel étage ?	Fréquence	Combien de temps durait la tâche ?	Paramètre recherché	Méthode de mesurage	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisiez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud <u>Quelle T° ?</u>		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> T° <input type="checkbox"/> Densité <input type="checkbox"/> Turbidité <input type="checkbox"/> Dosage : _____ <input type="checkbox"/> Autre : _____		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ <u>Utilisiez-vous des outils souillés ?</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud <u>Quelle T° ?</u>		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> T° <input type="checkbox"/> Densité <input type="checkbox"/> Turbidité <input type="checkbox"/> Dosage : _____ <input type="checkbox"/> Autre : _____		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ <u>Utilisiez-vous des outils souillés ?</u> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

55

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste

21. Effectuez-vous des déchargements d'appareils (par exemple déchargement d'essoreuse Rebatel, d'étuve, de réacteur...)?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Produit	Etat et température	Dans quels bâtiments et à quel étage	Fréquence	Combien de temps durait l'opération ?	Méthode de déchargement	Destination du produit	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisiez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud Quelle T° ?		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Gratter <input type="checkbox"/> Verser <input type="checkbox"/> Brancher <input type="checkbox"/> Pelleter <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Mise en fût <input type="checkbox"/> Mise en sac <input type="checkbox"/> autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud Quelle T° ?		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Gratter <input type="checkbox"/> Verser <input type="checkbox"/> Brancher <input type="checkbox"/> Pelleter <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Mise en fût <input type="checkbox"/> Mise en sac <input type="checkbox"/> autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

56

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste

22. Effectuez-vous des opérations de nettoyage (nettoyage sols, canalisation, filtre, cuve, ...)?

(Inclure ici les femmes de ménage)

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Que nettoyez-vous ?	Dans quels bâtiments et à quel étage ?	Fréquence	Combien de temps durait la tâche ?	Quel produit fallait-il enlever, et comment était-il enlevé ?	Avec quoi était réalisée la tâche ?	Méthode de nettoyage	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisiez-vous des protections ?
		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		Quel était le mode d'évacuation des déchets (fût à l'égout, sac...)?	<input type="checkbox"/> Soufflette <input type="checkbox"/> Karcher <input type="checkbox"/> Autre :	<input type="checkbox"/> acides : <input type="checkbox"/> détergents <input type="checkbox"/> Soude <input type="checkbox"/> Potasse <input type="checkbox"/> alcools : <input type="checkbox"/> solvants : <input type="checkbox"/> Vapeur <input type="checkbox"/> Eau chaude <input type="checkbox"/> Eau sous pression <input type="checkbox"/> Eau froide <input type="checkbox"/> autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		Quel était le mode d'évacuation des déchets (fût à l'égout, sac...)?	<input type="checkbox"/> Soufflette <input type="checkbox"/> Karcher <input type="checkbox"/> Autre :	<input type="checkbox"/> acides : <input type="checkbox"/> détergents <input type="checkbox"/> Soude <input type="checkbox"/> Potasse <input type="checkbox"/> alcools : <input type="checkbox"/> solvants : <input type="checkbox"/> Vapeur <input type="checkbox"/> Eau chaude <input type="checkbox"/> Eau sous pression <input type="checkbox"/> Eau froide <input type="checkbox"/> autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

57

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste

23. Effectuez-vous des débouchages, vidanges, purges de canalisations ?

Oui Non Ne sait pas :

Si oui :

Produit	Etat et température	Dans quels bâtiments et à quel étage?	Fréquence	Combien de temps durait la tâche ?	Y avait-il ouverture du circuit ?	Méthode de débouchage, vidange, purge ?	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud Quelle T° ?		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Débouchage mécanique <input type="checkbox"/> Débouchage eau chaude <input type="checkbox"/> Débouchage eau froide <input type="checkbox"/> Débouchage vapeur <input type="checkbox"/> Purge <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
	<input type="checkbox"/> Liquide <input type="checkbox"/> Gazeux <input type="checkbox"/> Solide <input type="checkbox"/> froid <input type="checkbox"/> chaud Quelle T° ?		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Débouchage mécanique <input type="checkbox"/> Débouchage eau chaude <input type="checkbox"/> Débouchage eau froide <input type="checkbox"/> Débouchage vapeur <input type="checkbox"/> Purge <input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Utilisez-vous des outils souillés ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, par quel produit?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

58

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste

24. Effectuez-vous des opérations de montage / démontage ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Matériel démonté (pompe, filtre, canalisation, bride...)	Dans quel bâtiment ?	A quelle Fréquence ?	Quelle était la durée de la tâche ?	Le matériel était-il souillé par un produit ?	Par quels produits le matériel était-il souillé ?	Quels outils utilisez-vous ?	Ces outils étaient-ils souillés ?	Utilisez-vous des protections ?
		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Toujours (de 80% à 100%) <input type="checkbox"/> Souvent (de 50% à 80%) <input type="checkbox"/> Parfois (de 20% à 50%) <input type="checkbox"/> Rarement (moins de 20%)			<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui Si oui, par quel(s) produit(s) :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
		<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Toujours (de 80% à 100%) <input type="checkbox"/> Souvent (de 50% à 80%) <input type="checkbox"/> Parfois (de 20% à 50%) <input type="checkbox"/> Rarement (moins de 20%)			<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui Si oui, par quel(s) produit(s) :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

59

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste

25. Avez-vous effectué des tâches de laboratoire (dosages, préparation de réactif, nettoyage de la verrerie, conditionnement de produit, pipetage, etc.) ?

Oui Non Ne sait pas

Si non, allez à la question 24, page 65.

A. Dans cet emploi, faisiez-vous ?

	Sur quel produit ?	Avec quelles méthodes ?
<input type="checkbox"/> Du contrôle (synonymes : analyses, mesures, appui à la production)	Sur quelle production et phases de production ?	
<input type="checkbox"/> De la recherche	Dans quel domaine ? <input type="checkbox"/> Vitamines <input type="checkbox"/> Formulation <input type="checkbox"/> Méthionine <input type="checkbox"/> Autres, précisez :	
<input type="checkbox"/> D'autres tâches	<input type="checkbox"/> (dé)conditionnement <input type="checkbox"/> préparation de réactifs <input type="checkbox"/> nettoyage <input type="checkbox"/> autres :	

Questionnaire V 23 07 05.doc

60

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste

B. Faisiez-vous du conditionnements/déconditionnement de produits chimiques ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui,

Produits (dé)conditionnés	Fréquence	Combien de temps durait l'opération ?	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisiez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

C. Prépariez-vous vous-même les réactifs ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Produits préparés	Fréquence	Combien de temps durait l'opération ?	Mode préparatoire	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisiez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Broyage <input type="checkbox"/> Mélange <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

61

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste

D. Effectuez-vous des opérations de pipetage ?

- Oui Non Ne sait pas

Si oui, précisez :

- À la bouche À la pro-pipette Autre :

E. Effectuez-vous des opérations de nettoyage du laboratoire, des paillasse, ou de la vaisselle ?

- Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Produits de nettoyage utilisés	Fréquence	Combien de temps durait l'opération ?	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisez-vous des protections ?
	<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Lunette <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

62

N° Identification

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste

26. Effectuez vous des rondes ?

- Oui Non

Si oui

Quel est le type de la ronde	A quelle fréquence	Quelle était la durée de la ronde	Y avait-il des projections ou des émanations lors de ces rondes ?	Utilisez vous des protections ?
<input type="checkbox"/> Rondes des équipes (opérateur) <input type="checkbox"/> Rondes des installations (agent de maîtrise ou pompier)	<input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____	<input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunette <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Rondes des équipes <input type="checkbox"/> Rondes des installations	<input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____	<input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunette <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

63

N° Identification [] [] [] [] []

Questionnaire professionnel spécifique ADISSEO

Poste [] []

27. Avez-vous été en contact avec un des produit chimique suivant : le Chloracétal C5, le CVM (chlorure de vinyle monomère), l'oxyde de styrène, l'AOIP (acétoxyisoprène), le prénal ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui :

Produit	Pouvez-vous décrire l'état du produit (forme, température, couleur...)	Dans quel(s) bâtiment(s) et à quelle(s) phase(s)	A quelle occasion ?	A quelle fréquence	Quelle était la durée de la tâche	Y avait-il des projections ou des émanations ?	Utilisez-vous des protections ?
<input type="checkbox"/> Chloracétal C5 <input type="checkbox"/> CVM <input type="checkbox"/> Oxyde de styrène <input type="checkbox"/> AOIP <input type="checkbox"/> Prénal De [] [] [] [] [] [] A [] [] [] [] [] []				<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Durée : _____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunette <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Chloracétal C5 <input type="checkbox"/> CVM <input type="checkbox"/> Oxyde de styrène <input type="checkbox"/> AOIP <input type="checkbox"/> Prénal De [] [] [] [] [] [] A [] [] [] [] [] []				<input type="checkbox"/> ___ fois / poste <input type="checkbox"/> ___ fois / semaine <input type="checkbox"/> ___ fois / mois <input type="checkbox"/> ___ fois / an <input type="checkbox"/> Moins d'1 fois/an		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Décrire : _____ Durée : _____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Air respal <input type="checkbox"/> Gant : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque à cartouche <input type="checkbox"/> Masque simple <input type="checkbox"/> Lunette <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Autres :

Questionnaire V 23 07 05.doc

64

N° Identification [] [] [] [] []

Antécédents médicaux

Caractéristiques physiques

Nous sommes bientôt arrivés à la fin du questionnaire. Il me reste quelques questions plus personnelles à vous poser concernant votre taille, votre poids, vos antécédents médicaux personnels et familiaux et vos habitudes tabagiques.

Taille : [] m [] []

Poids à 20 ans: [] [] [] Kg Poids actuel [] [] [] Kg

Poids le plus élevé et à quel age : [] [] [] Kg [] [] Ans

Questionnaire V 23 07 05.doc

65

N° Identification [] [] [] [] [] []

Antécédents médicaux

Historique des échographies

Nous allons maintenant parler des examens d'échographie abdominale que vous avez eus au cours de votre vie. L'échographie abdominale est un examen qui consiste à promener une sonde sur le ventre après passage d'un gel qui favorise la transmission des ultrasons.

Est-ce que vous avez déjà passé au cours de votre existence un examen d'échographie abdominale ?

- Oui Non Je ne sais pas

Si oui, dans quelles circonstances avez-vous passé cet examen d'échographie abdominale ?

(Plusieurs réponses possibles)

- Dans le cadre du suivi annuel par le service de médecine du travail
 Dans le cadre du suivi post-professionnel après le départ en retraite
 Dans le cadre du suivi d'une grossesse
 Pour le diagnostic et le suivi d'un cancer du rein
 Suite à une prescription par un médecin pour une raison autre que la grossesse, le diagnostic ou le suivi d'un cancer du rein

S'il s'agit d'une échographie abdominale passée suite à une prescription par un médecin, pouvez-vous me dire quand est-ce que vous avez passé cet examen (année et éventuellement mois) ?

Echo 1	<input type="checkbox"/> mémoire <input type="checkbox"/> aux vus de l'écho	[] [] [] [] [] []	Echo 5	<input type="checkbox"/> mémoire <input type="checkbox"/> aux vus de l'écho	[] [] [] [] [] []
Echo 2	<input type="checkbox"/> mémoire <input type="checkbox"/> aux vus de l'écho	[] [] [] [] [] []	Echo 6	<input type="checkbox"/> mémoire <input type="checkbox"/> aux vus de l'écho	[] [] [] [] [] []
Echo 3	<input type="checkbox"/> mémoire <input type="checkbox"/> aux vus de l'écho	[] [] [] [] [] []	Echo 7	<input type="checkbox"/> mémoire <input type="checkbox"/> aux vus de l'écho	[] [] [] [] [] []
Echo 4	<input type="checkbox"/> mémoire <input type="checkbox"/> aux vus de l'écho	[] [] [] [] [] []	Echo 8	<input type="checkbox"/> mémoire <input type="checkbox"/> aux vus de l'écho	[] [] [] [] [] []

Questionnaire V 23 07 05.doc

66

N° Identification [] [] [] [] [] []

Antécédents médicaux

Antécédents médicaux

Avez-vous eu dans le passé l'une des maladies que je vais vous citer ?

	Hyper tension artérielle (tension) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Diabète <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Cancer <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Cancer <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	maladie, malformation ou anomalie du rein :	
<u>Si oui :</u>			Localisation _____	Localisation _____	<input type="checkbox"/> Polykystose rénale <input type="checkbox"/> Rein en fer à cheval <input type="checkbox"/> Kystes rénaux <input type="checkbox"/> Maladie de Von Hippel Lindau (VHL) <input type="checkbox"/> calcul du rein <input type="checkbox"/> aucune de ces maladies	<input type="checkbox"/> cystites <input type="checkbox"/> pyélonéphrite <input type="checkbox"/> colique néphrétique <input type="checkbox"/> aucune de ces maladies
Quel âge aviez-vous lors du diagnostic ?	[] [] ans	[] [] ans	[] [] ans	[] [] ans	[] [] ans	<u>Depuis quel âge ?</u> [] [] Ans
Comment ce problème a-t-il été traité ?	<input type="checkbox"/> Médicaments _____ _____ <input type="checkbox"/> Autre _____ _____	<input type="checkbox"/> Médicaments _____ _____ <input type="checkbox"/> Autre _____ _____	<input type="checkbox"/> Chimiothérapie _____ <input type="checkbox"/> Chirurgie <input type="checkbox"/> Rayons <input type="checkbox"/> Autre _____ _____	<input type="checkbox"/> Chimiothérapie _____ <input type="checkbox"/> Chirurgie <input type="checkbox"/> Rayons <input type="checkbox"/> Autre _____ _____	<input type="checkbox"/> Médicaments _____ _____ <input type="checkbox"/> Chirurgie <input type="checkbox"/> Autre _____ _____	<u>A quelle fréquence ?</u> _____ _____

Questionnaire V 23 07 05.doc

67

N° Identification

Antécédents médicaux

Avez-vous déjà eu des migraines ?

Oui Non

Si oui, de quel âge à quel âge ?

De ans à ans

A quelle fréquence ?

Fois par semaine

Fois par mois

Fois par année

Quels médicaments prenez-vous ou preniez-vous pour calmer ces migraines ?

Avez-vous déjà utilisé des suppositoires de Salgydal à l'amidopyrine ?

Oui Non Ne sait pas

Questionnaire V 23 07 05.doc

68

N° Identification

Antécédents médicaux

Y a-t-il dans votre famille biologique proche (grands-parents, parents, frères et sœurs, enfants) une ou plusieurs personnes ayant souffert de cancer ?

Oui Non

Si oui, pour chacune de ces personnes, pouvez-vous me dire :

- quel lien familial vous unit (grand-père paternel ou maternel, grand-mère paternelle ou maternelle, père, mère, frère, sœur, fils, fille) ?
- quelle est la localisation du cancer ?
- à quel âge le cancer a été diagnostiqué ?

Lien familial	Localisation	Age au diagnostic

Y a-t-il dans votre famille biologique proche (grands-parents, parents, frères et sœurs, enfants) une ou plusieurs personnes ayant eu une maladie de Von Hippel Lindau, une polykystose rénale, des reins en fer à cheval ?

Oui Non

Si oui, pour chacune de ces personnes, pouvez-vous me dire :

- quel lien familial vous unit (grand-père paternel ou maternel, grand-mère paternelle ou maternelle, père, mère, frère, sœur, fils, fille) ?
- de quelle maladie ou malformation du rein il s'agit ?
- à quel âge la maladie ou la malformation a été diagnostiquée ?

Lien familial	Localisation	Age au diagnostic

Questionnaire V 23 07 05.doc

69

ANNEXE 6 - RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CAS-TÉMOINS EN FONCTION DU LIEU DE TRAVAIL

Ne sont présentés ici que les résultats pour les bâtiments dans lesquelles au moins un cas et un témoin ont travaillé. La classe de référence est constituée par les personnes n'ayant jamais travaillé dans le bâtiment en question.

On n'observe pas d'augmentation statistiquement significative du risque de cancer du rein selon les bâtiments. Par ailleurs, on n'observe pas de tendance statistiquement significative avec la durée passée dans chaque bâtiment (résultats non présentés).

TABLEAU 1 |

Risque de cancer du rein selon les lieux de travail, après ajustement sur le sexe, l'âge, les facteurs non professionnels et ± le dépistage

Avoir travaillé au moins une fois au	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b	
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
Bâtiment 1	7	38,9	27	32,9	1,5	0,5-5,0	0,9	0,2-3,3
Bâtiment 2	6	33,3	25	30,5	1,1	0,3-3,6	0,4	0,1-1,9
Bâtiment 4	5	27,8	20	24,4	1,2	0,3-4,4	0,6	0,1-2,9
Bâtiment 5	5	27,8	21	25,6	1,2	0,3-4,3	0,5	0,1-2,5
Bâtiment 8	6	33,3	27	32,9	1,1	0,3-3,8	0,6	0,2-2,6
Bâtiment 9	5	27,8	20	24,4	1,2	0,3-4,6	0,6	0,1-2,6
Bâtiment 10	5	27,8	22	26,8	1,1	0,3-4,0	0,5	0,1-2,5
Bâtiment 11	5	27,8	20	24,4	1,2	0,3-4,5	0,6	0,1-2,6
Bâtiment 14	6	33,3	18	22,0	2,2	0,6-7,9	0,7	0,2-3,5
Bâtiment 15	7	38,9	27	32,9	1,3	0,4-4,1	0,6	0,1-2,3
Bâtiment 18	7	38,9	21	25,6	2,0	0,6-6,6	1,4	0,4-5,1
Bâtiment 19	8	44,4	36	43,9	0,9	0,3-2,8	0,7	0,2-2,4
Bâtiment 20	7	38,9	26	31,7	1,7	0,5-5,6	1,0	0,3-3,9
Bâtiment 21	7	38,9	28	34,2	1,6	0,5-5,2	1,1	0,3-4,0
Bâtiment 22	6	33,3	30	36,6	1,2	0,4-3,8	0,7	0,2-2,6
Bâtiment 23	10	55,6	37	45,1	1,7	0,6-5,4	1,9	0,6-6,4
Bâtiment 27	4	22,2	17	20,7	1,1	0,3-4,4	0,6	0,1-2,8
Bâtiment 28	4	22,2	14	17,1	1,4	0,3-5,3	0,6	0,1-3,3
Bâtiment 29	2	11,1	14	17,1	0,7	0,1-3,7	0,3	0,1-2,3
Bâtiment 30	5	27,8	20	24,4	1,2	0,3-4,5	0,6	0,1-2,6
Bâtiment 31	4	22,2	18	22,0	1,1	0,3-4,3	0,5	0,1-2,6
Bâtiment 32	4	22,2	21	25,6	0,9	0,2-3,4	0,5	0,1-2,2
Bâtiment 33	4	22,2	23	28,1	0,8	0,2-3,0	0,4	0,1-1,9
Bâtiment 34	5	27,8	20	24,4	1,2	0,3-4,5	0,6	0,1-2,6
Bâtiment 40	5	27,8	29	35,4	0,8	0,2-2,8	0,4	0,1-1,7
Bâtiment 41	7	38,9	24	29,3	1,8	0,6-5,9	1,0	0,2-3,7
Bâtiment 42	6	33,3	25	30,5	1,3	0,4-4,4	0,7	0,2-2,9
Bâtiment 43	7	38,9	26	31,7	1,7	0,5-5,9	1,0	0,2-3,8
Bâtiment 44	5	27,8	21	25,6	1,4	0,4-5,1	0,7	0,1-3,1
Bâtiment 45	4	22,2	18	22,0	1,1	0,3-4,3	0,5	0,1-2,4
Bâtiment 50	5	27,8	20	24,4	1,5	0,4-5,3	1,0	0,2-3,9
Bâtiment 60	2	11,1	9	11,0	1,1	0,2-6,1	0,3	0,0-2,7
Bâtiment A	5	27,8	23	28,1	1,1	0,3-3,8	0,5	0,1-2,4
Bâtiment B	5	27,8	21	25,6	1,2	0,3-4,2	0,6	0,1-2,5
Bâtiment C	6	33,3	23	28,1	1,5	0,4-4,9	0,7	0,2-3,0
Bâtiment E	5	27,8	23	28,1	1,1	0,3-3,8	0,5	0,1-2,3
Bâtiment F	7	38,9	24	29,3	2,0	0,6-6,7	1,0	0,2-4,1
Bâtiment G	7	38,9	35	42,7	0,9	0,3-2,8	0,4	0,1-1,7
Bâtiment H	6	33,3	30	36,6	1,0	0,3-3,3	0,6	0,1-2,1
Bâtiment I	6	33,3	23	28,1	1,7	0,5-5,8	0,9	0,2-3,6
Bâtiments K	5	27,8	10	12,2	3,7	0,9-15,1	1,4	0,3-7,2
Bâtiments K1	4	22,2	11	13,4	2,4	0,6-10,5	0,8	0,1-4,7
Bâtiments K2	5	27,8	10	12,2	3,7	0,9-15,1	1,4	0,3-7,2

OR : odds ratio ajusté sur sexe et âge / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage.

I TABLEAU 1 (SUITE) I

Risque de cancer du rein selon les lieux de travail, après ajustement sur le sexe, l'âge, les facteurs non professionnels et ± le dépistage

Avoir travaillé au moins une fois au	Cas (n=18)		Témoins (n=82)		Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b	
	n	%	n	%	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
Bâtiments K3	4	22,2	10	12,2	3,0	0,7-12,8	1,1	0,2-5,9
Bâtiment L	4	22,2	20	24,4	1,0	0,3-3,7	0,5	0,1-2,2
Bâtiment M1	5	27,8	22	26,8	1,1	0,3-3,7	0,5	0,1-2,3
Bâtiment M2	7	38,9	24	29,3	1,5	0,5-4,8	1,5	0,4-5,2
Bâtiment M3	5	27,8	20	24,4	1,2	0,3-4,5	0,6	0,1-2,6
Chaudières (12 ou 35 ou D)	5	27,8	22	26,8	1,1	0,3-3,8	0,5	0,1-2,4
Local Pompier	5	27,8	20	24,4	1,2	0,3-4,5	0,6	0,1-2,6
Ster	5	27,8	23	28,1	1,1	0,3-3,9	0,5	0,1-2,2
Laboratoire de la Gare	6	33,3	16	19,5	1,6	0,5-5,6	0,9	0,2-3,8
Pilotes ^c	5	27,8	31	37,8	0,5	0,2-1,8	0,3	0,1-1,2
Bâtiments administratifs ^d	7	38,9	30	36,6	0,8	0,3-2,6	0,5	0,1-1,9
Parcs ^e	1	5,6	8	9,8	0,6	0,1-6,3	0,6	0,1-6,5
Autres ^f	4	22,2	11	13,4	1,6	0,4-6,3	1,5	0,3-6,8

^aAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC et tabac.

^bAjusté sur sexe, âge, hypertension artérielle, IMC, tabac et dépistage.

^cPilotes=bâtiments 3, 6 et 7.

^dBâtiments administratifs=bâtiment du champ de foire, bâtiment 5 et bâtiment administratif.

^eParcs=Parc 16, parc 18, parc 23, parc 4, parc 25, parc 26, parc 36, parc 46, parc 47, parc 51 et parc 61.

^fAutres=APM, laboratoires pharmaceutiques, bâtiment des entreprises extérieures, ferme expérimentale et hors usine.

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

En janvier 2003, l'InVS a été saisi par les ministères chargés de la Santé et du Travail pour explorer un possible agrégat de cancers du rein dans une usine chimique de l'Allier. Un calcul préliminaire a estimé que, pour les hommes salariés de cette entreprise entre 1994 et 2002, le risque de cancer du rein était treize fois plus élevé que dans la population française. Devant l'importance de ce risque et la possibilité d'une origine professionnelle, l'InVS a décidé de mettre en place une investigation épidémiologique. L'usine fabrique des vitamines et des acides aminés destinés à la supplémentation alimentaire des animaux. Parmi les nombreuses substances présentes à l'usine, le chloracétal C5, intermédiaire du nouveau procédé de synthèse de la vitamine A introduit en 1981, est suspecté par certains experts d'être à l'origine de cas de cancer du rein.

L'étude de la mortalité ne montre pas d'excès significatif de décès toutes causes ou par cancers. Un excès de décès par cancer du rein est observé chez les femmes. En revanche, l'étude de morbidité par cancer du rein dans la cohorte reconstituée suggère un risque augmenté pour les secteurs maintenance-utilité et production de vitamine A utilisant le nouveau procédé.

L'étude cas-témoins, malgré le faible effectif de sujets, montre un lien statistiquement significatif entre le cancer du rein et l'exposition au chloracétal C5. Plusieurs éléments plaident en faveur d'un lien de causalité : association persistante après prise en compte de facteurs de risque suspectés ; résultats épidémiologiques cohérents avec les données des tests toxicologiques. Cependant, la responsabilité du chloracétal C5 n'a pu être formellement démontrée en raison des difficultés à isoler l'exposition à cette substance de celle d'autres produits potentiellement mutagènes ; ce procédé de fabrication incriminé étant propre à l'entreprise, il n'est pas possible de conduire d'étude sur d'autres populations.

Après 2003, de nouveaux cas de cancer du rein ont continué à être signalés chez les salariés et les ex-salariés de cette usine. L'InVS recommande la nécessité de poursuivre le suivi de cette population.

Mots clés : agrégat de cancer du rein, étude de mortalité, étude cas-témoin, industrie chimique

Epidemiological investigations in a vitamin production company in the Allier district

In January 2003, the French Institute for Public Health Surveillance (Institut de Veille Sanitaire - InVS) was commissioned by the Ministries of Health and Labour to investigate a possible cluster of kidney cancer in a chemical plant in the Allier district. Preliminary calculations estimated that for male employees in this plant from 1994 to 2002, the risk of kidney cancer was 13 times higher than in the French population. The plant is specialized in the production of nutritional supplements for animal feed. In 1981, a new vitamin A synthesis procedure was introduced. It generates an intermediate chemical, named "chloroacetal C5", which has been suspected by several experts to play a causative role for the kidney cancer cases observed in this plant. To investigate this cluster, two epidemiological studies were conducted: a retrospective cohort study to analyze cause specific mortality and a nested case-control study to examine the relationship between exposure to occupational factors and renal cell cancer among the employees of the plant.

In the retrospective cohort mortality study, no significant excess mortality was observed for all causes of death. An excess mortality was observed for kidney cancer in females. The kidney cancer morbidity study carried out in the cohort suggested an elevated relative risks for the vitamin A production using new procedure and for the maintenance sector.

The case-control study showed a statistically significant association between exposure to chloroacetal C5 and renal cell carcinoma with a dose-response relationship. The latter result and its concordance with positive results observed in genotoxic tests suggested an etiologic association between occupational exposure to chloroacetal C5 and renal cell cancer. Major limits of the investigations were: difficulties to separate the effect of chloroacetal C5 from that of other possibly genotoxic substances present in the plant; the incriminated industrial procedure is proprietary of that plant so that the observed association could not be tested in other populations.

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. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010. 151 p. Disponible à partir de l'URL : www.invs.sante.fr.