

# Incidence du cancer dans l'industrie chimique: aspects méthodologiques d'une étude longitudinale

L. Raymond, Registre des tumeurs, Centre de cytologie et de dépistage du cancer, Genève

E. Gubéran, Service du médecin inspecteur du travail, Genève

## 1. Introduction

Le travail dans l'industrie chimique expose à de nombreux agents dont les effets à long terme sont mal connus. Avant de s'interroger sur le rôle éventuel de ces agents dans l'induction des différents cancers, il convient d'établir si la morbidité et la mortalité par cancer sont réellement plus élevées dans ce secteur industriel. Des études, conduites notamment aux Etats-Unis (5) et en Suède (7) ont mis en évidence un risque accru de mortalité par lymphome et leucémie, ainsi que par tumeurs des voies urinaires et du pancréas, parmi les chimistes. L'aggravation du risque de décès semble toucher également les travailleurs de la production (8). En Suisse, la "Basler Studie" a révélé un net accroissement de la proportion des décès par cancer dans une cohorte d'environ 5000 ouvriers et employés de l'industrie chimique (9).

La mise à notre disposition de listes rétrospectives du personnel de plusieurs entreprises chimiques genevoises et l'existence d'un registre cantonal des tumeurs nous ont permis d'entreprendre une étude visant à estimer les taux relatifs d'incidence du cancer dans ce secteur industriel. L'étude est en cours, mais les difficultés méthodologiques rencontrées nous ont paru justifier les remarques qui suivent, formulées souvent sous forme de questions.

## 2. Discussion de la méthode

Le plan méthodologique adopté, classique en la matière, est du type étude de cohorte rétrospective. Les informations réunies permettent le calcul du SMR (en français : rapport standardisé de mortalité) qui n'est autre que le risque relatif d'incidence dans le groupe considéré. Ce rapport est défini par le nombre de cas de cancers réellement observés dans ce groupe, relativement au nombre de cas attendus dans un groupe identiquement constitué, mais régi par la loi d'incidence de la population non exposée (6). Le dénombrement des cas observés résulte de la fusion des listes des exposés et du registre du cancer. Le calcul des cas attendus exige la quantification en personnes-années de la population exposée durant la période d'observation, ainsi que la connaissance des taux de la population non exposée.

Les travailleurs de la grande majorité, sinon de la totalité, des entreprises industrielles sont soumis au healthy worker effect. Cet effet se manifeste à trois niveaux. A l'entrée dans l'entreprise, la sélection s'opère en faveur des personnes en bonne santé (peut-être moins prédisposées au cancer), par le choix de la profession par l'intéressé, par la visite médicale, ou même indirectement par une priorité donnée au candidat correspondant à la norme sociale (marié plutôt que célibataire par exemple). La sélection en faveur des travailleurs en bonne santé s'opère également en cours d'emploi, par la démission, la mise en congé ou le décès des moins résistants. Enfin, la sélection peut s'effectuer après la cessation d'emploi par une modification de la probabilité de quitter la région d'observation (2).

Quels sont les taux à adopter pour définir l'incidence de la population non exposée. Faut-il s'en tenir aux taux relatifs à la population générale ou faut-il établir des taux se rapportant à la région où se situe l'entreprise étudiée ? Faut-il considérer comme étalon

de référence la seule population active, de façon à limiter le biais lié au healthy worker effect ? Dans une certaine mesure, ce biais peut être réduit par l'adoption de taux d'incidence selon la nationalité ou selon l'état civil. Dans l'étude genevoise, une distinction selon ce dernier critère a été adoptée, après que l'on ait observé, pour la plupart des cancers, une incidence chez les célibataires très supérieure à celle des mariés. Le désir d'annuler le healthy worker effect a conduit certains auteurs à procéder à un appariement avec un groupe témoin (une autre entreprise ou un autre département de la même entreprise) (1) ou alors à s'efforcer de contrôler les effets d'autres facteurs de risque concurrents; ceux du tabac par exemple (3).

Le calcul en personnes-années de la population exposée durant la période d'observation est très simple dans son principe. Si on admet que chaque génération d'âge  $x$ ,  $x+k$ , etc. à l'époque  $t$  qui marque le début de l'observation, traverse au fil du temps les diverses classes d'âges, il est facile, en théorie, de totaliser ces passages pour chaque classe d'âges considérée. En pratique, les calculs sont relativement complexes, étant donné que les membres du collectif observé n'ont pas tous leur anniversaire le même jour et qu'en général le groupe est ouvert, c'est-à-dire que les sorties ne se produisent pas que par décès mais également par départ hors du champ d'observation. L'ordinateur permet de gagner beaucoup de temps, à condition que l'on possède les programmes nécessaires (4). Il devient indispensable, lorsque l'effectif observé en personnes-années doit être établi non seulement selon l'âge mais également selon une autre caractéristique qui peut se modifier avec le temps, comme l'état civil.

Comment délimiter le champ d'observation dans l'espace ? Si les travailleurs ne sont observés qu'à l'intérieur de l'entreprise, on s'expose à sélectionner une population en meilleure santé, en vertu du healthy worker effect. Pour se prémunir contre ce biais probable, il faut suivre les travailleurs qui ont quitté l'entreprise au-delà de la région où celle-ci est située, voire au-delà des frontières. Mais l'organisation d'un tel follow-up se heurte alors à la disponibilité des informations. Depuis quand faut-il suivre les travailleurs ? Faut-il les incorporer à la cohorte dès l'entrée dans l'entreprise pour éviter que la sélection par départ ne fasse sentir ses effets ? Peut-on, pour des raisons de simplification, partir d'un état du personnel dressé un jour  $J$  ? Il importe en tous cas, sous peine de diluer les effets éventuels de l'exposition, de prévoir une période minimale entre le début de cette exposition et le début de l'observation. Le temps de latence de la plupart des cancers est rarement inférieur à 15 ans. Cette contrainte peut être rédhibitoire à l'organisation d'une étude du type concerné si les listes du personnel sont trop récentes et ne comprennent qu'une fraction réduite d'engagés de longue date, ceux-ci étant, comme on l'a dit, sélectionnés par surcroît pour leur meilleur état de santé. Jusqu'à quand faut-il suivre les travailleurs ? La prise en compte d'une période de latence suffisante incite à reculer les limites de la période d'observation. Mais les suivre jusqu'aux âges avancés fait naître un nouveau risque de biais, lié au caractère compétitif des causes de décès non indépendants : l'âge peut renverser l'ordre d'apparition du cancer potentiel et d'une autre pathologie létale de même étiologie. Par ailleurs, il n'est pas souhaitable que les décès survenus à un âge avancé, au-

quel ils sont forcément plus fréquents, pèsent trop lourd dans le calcul des décès. Ce dernier inconvénient peut, il est vrai, être contourné par une pondération adéquate.

L'estimation de la relation dose-réponse requiert premièrement l'établissement de la quantité d'exposition, fonction du degré et de la durée de cette exposition. Le problème infiniment complexe de la mesure de l'exposition ne peut-être abordé ici. Signalons seulement que la prise en considération de la durée augmente à nouveau les risques de biais. Par définition, ceux qui ont subi une longue exposition ont fait preuve d'une survie au moins égale, qui s'accompagne d'une probabilité réduite d'être affectés d'un cancer. A l'opposé, les plus courtes expositions pourraient être liées à la survenance précoce d'un cancer. La fonction dose-réponse peut s'en trouver doublement biaisée.

### 3. Conclusions

Dans le domaine de la recherche sur le cancer, les travaux expérimentaux ont toujours bénéficié de crédits beaucoup plus importants que les recherches épidémiologiques. Pourtant, c'est bien souvent l'observation d'un taux élevé de cancers associé à la présence de facteurs alimentaires, professionnels ou autres, qui a mis sur la piste de la découverte des agents cancérigènes, les travaux expérimentaux confirmant après coup leur activité chez l'animal. L'étude de cohorte, malgré les difficultés soulignées, est, dans de nombreux cas, la méthode la plus efficace pour identifier les risques professionnels, notamment les risques de cancer. En conclusion, il faut souhaiter qu'après le travail de Bovet et Lob (1), et la présente étude, de nombreuses vocations surgissent pour combler le retard inquiétant de notre pays sur ce plan.

### Summary

A current cohort study aims at estimating the relative risk of incidence of cancer for the personnel of several chemical companies in Geneva. The paper discusses some methodological problems encountered, especially with regard to the healthy worker effect.

### Zusammenfassung

Eine laufende Longitudinalstudie bezweckt das relative Risiko für Krebs für die Gesamtheit des Personals, mehrerer chemischer Unternehmungen in Genf, einzuschätzen. Die Arbeit legt einige methodologische Probleme dar, die namentlich mit dem "healthy worker effect" verbunden sind.

### Bibliographie

- (1) BOVET P., LOB M.: La mortalité par tumeur maligne chez les ouvriers d'une fabrique de caoutchouc en Suisse. Etude épidémiologique 1955-1975. Schweiz. med. Wschr. 110, sous presse (1980).
- (2) FOX A.J., COLLIER P.F.: Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. Brit. J. Prev. soc. Med. 30, 225-230 (1976).
- (3) HAMMOND E.C., SELIKOFF I.J., SEIDMAN H.: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Ann. N.Y. Acad. Sci. 330, 473-490 (1979).
- (4) HILL I.D.: Computing man years at risk. Brit. J. prev. soc. Med. 26, 132-134 (1972).
- (5) LI F.P., FRAUMENI J.F., MANTEL N., MILLER R.W.: Cancer mortality among chemists. J. nat. Cancer Inst. 43, 1159-1164 (1969).
- (6) LIDDELL F.D.K.: The measurement of occupational mortality. Brit. J. industr. Med. 17, 228-233 (1960).
- (7) OLIN G.R.: The hazards of a chemical laboratory environment - a study of the mortality in two cohorts of swedish chemists. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 39, 557-562 (1978).
- (8) THOMAS T.L., DECOUFLE P.: Mortality among workers employed in the pharmaceutical industry: a preliminary investigation. J. occup. Med. 21, 619-623 (1979).
- (9) ZINNIKER O., STÄHELIN H.B., WIDMER M.T., WIDMER L.K.: Todesfälle und Todesursachen in der "Basler Studie". Schweiz. med Wschr. 108, 869-874 (1978).

L'étude est réalisée avec l'aide de la Fondation pour la lutte contre le cancer et pour des recherches médico-biologiques, à Genève.

### Adresses des auteurs

L. RAYMOND, Registre genevois des tumeurs, 55 Bd.de la Cluse, CH-1205 Genève.

E. GUBERAN, Médecin inspecteur du travail, 23 rue Ferdinand-Hodler, CH-1207 Genève.

### 106 millions de dollars pour une campagne de lutte contre la cécité des rivières en Afrique jusqu'en 1985

Le coût d'un programme, exécuté par l'OMS, visant à éliminer de la région du bassin de la Volta l'onchocercose, maladie parasitaire entraînant un taux important de cécité en Afrique tropicale, sera couvert dès 1980 et jusqu'en 1985 par un budget se montant à 106 749 200 dollars. A partir de cette année, la Suisse figurera parmi les donateurs qui incluent douze pays et quatre organisations internationales.