

Conduite à tenir face à un agrégat de cas de cancers

Approche environnementale

Approche en entreprise

R de Gaudemaris

Définition d'un agrégat spacio-temporel (cluster)

Regroupement inhabituel de cancers (autres maladies) :

- dans un temps et espace défini,
- au sein d'une population localisée.

Problèmes posés par les agrégats

- Gérer la communication :
 - Grand publique : angoisse et conduite à tenir
 - Politiques : pression pour une réponse rapide
 - Entreprise : CHSCT, direction...
- Problèmes scientifique posés :
 - Phénomène aléatoire (statistique) ?
 - Excès réel de cas ? si démontré, :
 - Quelle étiologie
 - Quel suivi mettre en place?
 - Quelle prévention proposer?

Exemples historiques concluants

- 12 cas de Mésotheliome en Nouv Calédonie dans des villages:
 - Étude cas-témoin : R: 3-9 utilisation d'enduit blanchissement de maisons
 - Amiante (tremolite) dans cet enduit fabriqué localement
- Angiosarcome foie et MCV :
 - 3 cas en 3 ans (1973) dans une usine USA. Recherche cas : 13 dans plusieurs usines même groupe chimique. RR: 400
 - Investigation : 1 seul produit commun : MCV
- Tumeur germinale testiculaire
 - 3 cas dans une usine de réparation d'avions (Phantom F4)
 - Recherche de cas exhaustive : 4 cas observés pour 0,9 attendus
 - Investigation 1 produit : diméthylformamide
- Nombre élevé de KC poumon dans une usine chimique (1962) :
 - 125 salariés inclus ds 1 prog de recherche national sur incidence KC
 - En 5 ans : incidence X 8 dans usine versus reste cohorte (45-54 ans)
 - Investigation : chloromethy methyl ether.

Facteurs de réussite de ces investigations

- La maladie est clairement définie (même pour tous les cas)
- La forme clinique est +/- différente des cas usuels
- La population touchée est différente de la population atteinte habituellement par la maladie (entreprise, villages)
- Hypothèses étiologiques possibles
- Une exposition commune à un facteur identifiable est retrouvée
- Le risque (OR, RR, SMR, SIR) est élevé (5 - 400)

Agrégats environnementaux

Ampleur du phénomène

Bilan des investigations

Conduite à tenir

Bilan des déclarations

- 38 déclarations d'agrégats entre 1997 – 2003
 - Des cancers dans 28 cas
 - Des enfants dans 6 cas
 - Collectivité locale (école, ville...) 22/38
 - Source environnementale évoquée : 25
 - Site industriel mis en cause : 17
 - Présence association (famille, environnemental) :14
- Investigations :
 - Sanitaire 32, environnementale 26, conjointe :24
 - Aucune n'a validé d'hypothèse étiologique
- Mesures prises 8 fois :
 - surveillance sanitaire : 3, environnementale : 2
 - Réduction, arrêt émissions industrielles : 4

Exemples d'agrégats environnementaux

- 3 cas de cancers d'enfants dans une école de Vincennes:
 - En fait 3 cancers différents, pas d'hypothèse étiologique validée après investigation toxico sous-sol
 - Un 4^o cas : nouvelle investigation
- 2 cas de leucémie enfant même immeuble à Nice :
 - en fait 3 cas !
 - Investigation environnementale : aucune hypothèse étiologique retrouvée
- 3 cancers dans une école (St Cyr- l'école) :
 - En fait 11 cas KC pédiatriques dans commune
 - Investigation : pas d'hypothèse retenue (antenne téléphone, toxico..)

Le bilan des investigations d'agrégats environnementaux

- L'investigation ne permet que très rarement :
 - d'améliorer les connaissances scientifiques
 - de conclure à une étiologie
 - de proposer une prévention
- La part du hasard est très importante
 - Ex : 120 agrégats de 3 cancers sur 5 ans dans des collectivités d'enfants où 1 peut être cas attendu.
- Nécessité absolue de prendre en compte la demande sociale
- Investigation par étapes successives :
 - À chaque fois décision pour passer à l'étape suivante et recommandations de suivi
 - Investigation épidémiologique : selon les recommandations scientifiques internationales et INVS, équipe pluri-disciplinaire.

Investigation environnementale (1-2)

1- Évaluation sommaire de la déclaration :

- réception du signalement
- décrire les cas signalés
- investiguer sommairement l'environnement (hypothèse étiologique ?)
- si pas d'hypothèse étiologique et pas excès à priori (pathologies différentes), arrêt investigation et communication publique

2- Validation des cas et expositions :

- confirmation des cas (contact médecin...)
- Validation expo environnementale : quel contaminant potentiel et quelles sources ?
- Évaluation de la réalité d'un agrégat possible :
 - Pb santé inhabituel, excès de cas après leur validation (dépend spécificité de la population : âge CSP...)
 - Pas de biais de surveillance
 - Plausibilité d'une expo identifiée : latence, niveau, toxicologie
- Sinon arrêt et communication publique

Investigation environnementale (3)

3- Étude descriptive approfondie (groupe de chercheurs):

- Recensement exhaustif des cas (registres, médecins..)
- Confirmation statistique d'un excès de cas (SIR, population référence)
- Quantification des expositions environnementales : enquête publique par questionnaires de :
 - Données démographiques et CSP
 - Activités professionnelles et extra prof
 - Habitat, loisir, alimentation
- Évaluer le risque sanitaire : quantification des expositions de la population
- Évaluer la plausibilité d'un lien exposition environnementale – maladie (cancer) : excès de cas, sur-exposition définie, excès de risque (RR, SIR) adéquation entre ces données (latence, durée expo)
- Dans tous les cas : gestion du risque, information
- Si agrégat retenu : surveillance épidémio et étude étiologique (si nécessaire)

Investigation environnementale (4)

- Compléments d'étude épidémiologique :
 - Quand l'agrégat de cas est admis et le facteur étiologique insuffisamment précisé
 - Mise en place étude cas-témoin ou cohorte, si puissance suffisante
 - Organisation du suivi épidémiologique de la population : persistance ou non de l'excès
 - Communiquer

Agrégats en entreprise

- Principe d'investigation identique
- Le Médecin du travail est en première ligne, souvent démuné, doit gérer la communication interne et externe
- L'investigation épidémiologique peut être plus facile qu'en environnement :
 - Suivi épidémiologique (mortalité ou morbidité) au long cours
+++
 - Hypothèses étiologiques
 - Données fiables sur les personnels et leurs expositions
- Investigations plus productives

Médecin du travail : CAT initiale

- Reçoit le signalement et communique sur le temps nécessaire à l'investigation
- Évalue l'importance du problème :
 - Nombre de cas de cancers signalés
 - Age, sexe, CSP des cas
 - Pathologie unique ?, délais d'observation des cas
 - Hypothèses étiologiques toxicologiques :
 - Procédés anciens utilisés, agents chimiques
 - Revue littérature internationale sur :
 - l'effet cancérigène de ces produits
 - Les facteurs toxicologiques connus associés à ce cancer
- Évalue la plausibilité d'un excès de risque : faut-il et est-il possible de poursuivre l'investigation ?

Poursuite des investigations

- Relève d'études pluridisciplinaires (épidémiologistes, toxicologues...)
- Nécessite des registres d'entreprise de qualité (personnels, exposition) et des effectifs suffisants
- Elles permettent de répondre à 2 questions :
 - Il y a ou non un excès de cancer (cohorte historique de mortalité ou morbidité)
 - Un agent chimique suspecté est confirmé (étude cas – témoin au sein de la cohorte)

Sur-incidence ?

Cohorte historique mortalité

- Le médecin du travail retrouve pour chaque sujet :
 - Nom patronymique, date et commune de naissance, sexe
 - Dates embauche – sortie entreprise
 - Si possible affectation ateliers (début, fin, nuisances)
- L'organisme de recherche :
 - Détermine les périodes d'exposition et d'observation
 - Obtient le statut vital des salariés (RNIPP)
 - Causes de décès (CepiDC, INSERM)
 - Choisi la population de référence
 - Calcul le SMR

Sur-incidence ?

Cohorte historique morbidité

- Le médecin du travail retrouve pour chaque sujet :
 - *Nom patronymique, date et commune de naissance, sexe*
 - *Dates embauche – sortie entreprise*
 - *Si possible affectation ateliers (début, fin, nuisances)*
 - En l'absence de registre KC : participe activement à la recherche des cas :
 - Questionnaire médical
 - Données dossiers médicaux
 - Causes de décès, mémoire collective
- L'organisme de recherche :
 - *Détermine les périodes d'exposition et d'observation*
 - *Obtient le statut vital des salariés (RNIPP)*
 - *Causes de décès (CepiDC, INSERM)*
 - Choisi la population de référence : nationale, locale
 - Calcul le SIR
 - Intérêt +++ de registres de cancers !

Cancers laboratoire biologie Israël

1- Cohorte historique :

- 4300 salariés suivis de 1960 à 1997,
- SIR de KC= 1.35 (1.13-1.61) si >20 ans ancienneté
- Excès de KC sein ovaire thyroïde chez les femmes
- Prostate, leucémie, mélanome chez les hommes

2- Etude cas –témoin :

- 163 cas, 2 témoins par cas : laboratoire + population générale
- risque KC du sein : OR=2,2 (1,4- 4,3)
- Identification plusieurs produits chimiques

Shaham J, Gurvich R, Kneshet Y. Am. J. Ind. Med. 44:611-626, 2003.

Étude étiologique cas-témoin

- Conduite sur les cas de cancers identifiés préalablement dans la cohorte
- Choix de témoins internes ou randomisés (registre KC)
- Inventaire professionnel :
 - Questionnaire produits utilisés
 - Reconstitution exposition (hygiénistes) :
 - Dose, durée, indices cumulatifs...

KC et laboratoire recherche en France

- Signalement 22 cas cancers, 8 cas validés
- Informations incomplètes sur cohorte administrative (1995 – 2001)
- Questionnaire médical pour tous
- Référence : nationales tous KC, homme et femme par tranche d'âge
- Résultats :
 - Homme SIR = 0,98 (3 cas)
 - Femmes SIR = 3,42 (5 cas) NS
- Mis en place d'un suivi épidémiologique

Buisson C, Drouard S, Imbernon E. Rapport INVS

KC chez les médecins CHU Grenoble

- En 1990-93 apparition de 7 cancers chez les médecins hospitaliers du CHU de Grenoble :
 - Cluster ?
 - Risque professionnel ?
- Mise en place d'une cohorte rétrospective, avec le registre du cancer de l'Isère

Maitre A, Colonna M, Gressin C, Menegoz F, de Gaudemaris R. Int Arch Occup Environ Health. 2003 Feb;76(1):24-8.

Méthodologie

- Cohorte rétrospective :
 - tous médecins (PHU, MCU, PH, attachés)
 - ayant travaillé au moins un an
 - au CHU de Grenoble entre 1946-94
- Mesure de l'exposition :
 - type d'activité (médecin, chirurgien, anesthésiste, radiologue, biologiste...)

Cancers observés ≥ 60 ans

Age	Sex	Site	Type	Speciality
60	M	Pancreas	Adenocarcinoma	Physician
60	F	Lung	Carcinoma	Physician
62	M	Prostate	Adenocarcinoma	Surgeon
67	M	Bone marrow	Myeloma	Physician
68	M	Lymphatic	NHL	Surgeon
70	M	Prostate	Adenocarcinoma	Surgeon
71	F	Pleura	Secondary	Biology
73	M	Bladder	Carcinoma	Surgeon
76	M	Small bowel	NHL	Physician
79	M	Bladder	Carcinoma	Physician

Cancers observés < 60 ans

age	Sex	Site	Type	Speciality
32	M	Testicle	Seminoma	Anaesthetis
39	M	Skin	Fibrosarcoma	Physiology
39	F	Colon	Adenocarcinoma	Physician
42	M	Liver	Secondary ²	Surgeon
48	M	Nasal Fossa	Adenocarcinoma	Physician
50	M	Salivary Glands	Adenocarcinoma	Surgeon
52	M	Bone marrow	CML ³	Surgeon
54	M	Lymphatic	NHL ⁴	Radiologist
54	M	Kidney	Adenocarcinoma	Surgeon
58	M	Peritoneum	Secondary ²	Physician
59	M	Bone marrow	Myeloma	Radiologist

² Unknown primary, ³ Chronic myeloid leukaemia, ⁴ Malignant non-Hodgkin's Lymphoma

Site (ICD-9)	O	E	SIR	95% CI
All Sites	21	21.59	0.97	0.59 - 1.5

Cancers hématopoïétiques

Site (ICD-9)	O	E	SIR	95% CI
Lymphatic and hematopoietic tissues (200-208)	6	0.96	6.25	2.03-- 14.5
Lymphoma [*] (200, 202)	3	0.648	4.62	0.95-- 13.5
Myeloma ^{**} (203)	2	0.144	13.83	1.67-- 49.9
Leukaemia ^{***} (204-208)	1	0.311	3.21	0.08-- 17.8

Conclusion

- Le médecin du travail est en première ligne et volontiers démuni : réponse immédiate attendue
- Il va pratiquer les premières investigations (cf méthodologie)
- Puis, procéder par étape avec spécialistes (sur incidence ?, recherche étiologique)
- La communication est essentielle à tous niveaux
- Ne pas attendre d'éventuels résultats pour proposer une surveillance épidémiologique

Mais bien peu d'études concluantes si effectifs faibles et pas d'hypothèses étiologiques...