

Santé travail

Investigation d'une suspicion d'agrégat de cancers du rein au niveau de la plateforme pétrochimique de Lavéra, Bouches-du-Rhône

1994-2007

Sommaire

Abréviations	2
1. Saisine et contexte	3
<hr/>	
2. Éléments bibliographiques concernant le cancer du rein	5
2.1 Épidémiologie	5
2.2 Éléments cliniques	5
2.3 Les facteurs de risques du cancer du rein	6
2.3.1 Les facteurs individuels	6
2.3.2 Les facteurs héréditaires et génétiques	6
2.3.3 Les facteurs de risque liés aux expositions professionnelles	7
3. Validation du signal	9
<hr/>	
3.1 Validation des cas de cancers du rein	9
3.2 Description clinique des cas de cancers du rein	9
3.3 Description de l'exposition des cas	10
3.3.1 Parcours professionnel et exposition	10
3.3.2 Produits potentiellement utilisés par les cas	11
3.4 Vérification de l'excès de cas	14
3.4.1 Population d'étude	14
3.4.2 Calcul du ratio d'incidence standardisé	15
4. Discussion	16
<hr/>	
5. Conclusion et recommandations	18
<hr/>	
Références bibliographiques	19
Annexes	22
Annexe 1 - Schéma des fabrications de la chimie sur la plateforme de Lavéra	22
Annexe 2 - Taux annuel d'incidence pour 100 000 personnes-années de cancer du rein chez les hommes par classes d'âge de 5 ans, France, années 1994-2005	23

Investigation d'une suspicion d'agrégat de cancers du rein au niveau de la plateforme pétrochimique de Lavéra, Bouches-du-Rhône

1994-2007

Rédacteurs

Laurence Pascal – Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Sud (Cire Sud)

Yuriko Iwatsubo – Département santé travail (DST) – InVS

Jean-Luc Lasalle – Cire Sud

Francis Charlet – Responsable de veille et sécurité sanitaire, Agence régionale de santé (ARS) Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca)

Comité technique

Jean-Claude Besson – Médecin coordonateur, Arkema

Olivier Bisanti – Médecin du travail, Ineos Manufacturing

Patrick Buisson – Médecin du travail, Arkema

Sylvie Calmettes – Médecin du travail, Naphtachimie

Francis Charlet – ARS Paca

Jean-Luc Duponchel – ARS Paca

Fabienne Favro-Sabatier – Ineos manufacturing

Pierre Grauvogel – Ineos manufacturing

Yuriko Iwatsubo – DST, InVS

Christine Kaltwasser – Médecin inspecteur du travail, Direccte Paca

Jean-Luc Lasalle – Cire Sud

Marie-Pascale Lehucher-Michel – Consultation de pathologie professionnelle Hôpital de la Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM)

Laurence Pascal – Cire Sud

Béatrice Régis – Médecin du travail, Ineos Manufacturing

Adeline Sierra – Consultation de pathologie professionnelle Hôpital de la Timone, AP-HM

Marie-Claude Siméoni – Laboratoire de santé publique, Faculté de médecine - Université de la Méditerranée

Relecture

Catherine Buisson – DST, InVS

Abréviations

ACPME	Association médicale pour la prise en charge des maladies éliminables
CIM03	Classification internationale des maladies oncologie – 3 ^e révision
Circ	Centre international de recherche contre le cancer
Cire	Cellule de l'InVS en région
CVM	Chlorure de vinyle monomère
Ddass	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales*
InVS	Institut de veille sanitaire
GIE	Groupement d'intérêts économiques
IMC	Indice de masse corporelle
JOCE	Journal officiel des communautés européennes
OR	Odds-ratio
OCSM	Observatoire communal de la santé de la ville de Martigues
PA	Personnes-années
RCC	Carcinome à cellules rénales
RR	Risque relatif
SMR	Ratio de mortalité standardisé
SIR	Ratio d'incidence standardisé
TNM	Classification des tumeurs malignes (Tumor Nodes Metastasis)
US-EPA	United States Environmental Protection Agency

* Depuis le 1^{er} avril 2010, les Ddass ont été intégrées dans les Agences régionales de santé (ARS), sous le nom de Délégation territoriale de l'ARS.

1. Saisine et contexte

SAISINE

En décembre 2008, un patient opéré d'un cancer du rein fait état, dans un courrier adressé au ministre de la santé, d'une dizaine de cas similaires au sein de la plateforme pétrochimique de Lavéra où il a travaillé. La Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) des Bouches-du-Rhône est saisie en janvier 2009 par le ministère de la Santé qui lui demande d'investiguer cette suspicion de cas groupés.

L'hypothèse d'un agrégat spatio-temporel de cas de cancers du rein ayant travaillé sur le site pétrochimique de Lavéra avait déjà été formulée en janvier 2008 et l'inspection régionale du travail avait alors envoyé un courrier aux médecins du travail concernés. Bien que le cancer du rein ne soit pas inscrit dans les tableaux des maladies professionnelles et que les médecins du travail n'aient pas de raison de déclarer cette pathologie, une recherche de cas avait été lancée alors, sans succès. En effet, le diagnostic de cancer du rein étant très souvent porté chez une personne durant sa retraite, le diagnostic échappait donc généralement aux médecins du travail en charge du suivi des travailleurs durant leur période d'activité professionnelle.

Un comité technique multidisciplinaire, constitué de représentants de l'inspection régionale du travail, de la Ddass des Bouches-du-Rhône, de la Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région (Cire) Sud, du département santé travail de l'InVS, des départements santé publique et pathologies professionnelles de la faculté de médecine et de la médecine du travail de la plateforme de Lavéra, a été réuni en février 2009 pour décider de l'investigation à mener.

La conduite d'une démarche classique d'investigation d'agrégat spatio-temporel en milieu du travail préconisée par l'InVS [1] a été réalisée par la Cire Sud et la Ddass des Bouches-du-Rhône. La première étape, dont ce rapport présente les résultats, a consisté à valider le signal en recherchant s'il y avait un excès d'incidence de la pathologie rapportée et une exposition à un ou plusieurs facteurs de risques plausibles en lien avec cette pathologie.

PLATEFORME PÉTROCHIMIQUE DE LAVÉRA

Les sites internet des différents établissements Arkema (<http://www.arkema.fr/sites/france/fr/>), Naphtachimie (<http://www.naphtachimie.com/le-site-petrochimique.php>) et Ineos (<http://www.ineoslavera.fr/28-Presentation.htm>) ont été consultés pour décrire les différentes activités conduites sur la plateforme de Lavéra.

L'histoire du site industriel de Lavéra débute en 1933 avec l'implantation de la raffinerie suivie, à partir des années 1950, de la construction d'un important complexe pétrochimique. Ce site de 650 hectares, raffine du pétrole brut et fabrique des produits chimiques, deux activités complémentaires bénéficiant de synergies importantes. Sa situation géographique, en bordure de Méditerranée et proche de l'embouchure du Rhône, et l'existence de liaisons par pipelines facilitent les importations de matières premières et les exportations de produits fabriqués vers le port de Lavéra et vers d'autres installations industrielles, dans la partie est de la France.

La raffinerie de Lavéra, l'une des plus modernes de France, est aussi la première du sud-est en capacité annuelle de traitement : 10 millions de tonnes de pétrole brut. Elle est dotée d'un ensemble d'unités très complet et d'une grande flexibilité qui lui permet de fabriquer la gamme diversifiée des produits pétroliers utilisés par le grand public, l'industrie et les transports.

En aval de la raffinerie, le site chimique transforme la coupe légère de la distillation en monomères (éthylène, propylène...) et ensuite, en matières plastiques et en une gamme variée d'intermédiaires chimiques.

Un centre de Technologie, employant près de 86 personnes, développe l'expertise dans le domaine de l'extrapolation de catalyseurs et de procédés, du transfert de technologie, de la modélisation, de l'ingénierie chimique et analytique pour toutes les activités et les produits du site, et pour les autres sites du groupe.

Le site de Lavéra emploie près de 1 800 personnes et accueille plusieurs maisons mères : Ineos (rachat de BP en 2005), Arkema et Total Petrochemicals France et des filiales : Appryl pour le polypropylène, Oxochimie et Naphtachimie pour les oléfines et le butadiène :

- Naphtachimie transforme une coupe issue du raffinage du pétrole (le naphta), en oléfines et aromatiques par craquage des molécules à haute température (800 °C), en présence de vapeur d'eau. La production d'oléfines se répartit en éthylène, propylène et C4 (mélange de butadiène et butène). Ces produits sont, soit expédiés à des

clients extérieurs, soit utilisés sur place par les différentes sociétés implantées sur le site : Arkema, Ineos, Appryl, Oxochimie et Gexaro pour être à nouveau transformés en produits servant de base aux très nombreuses applications que la chimie trouve dans notre vie de tous les jours ;

- Appryl produit diverses qualités de polypropylène (environ 40 grades différents pour des applications allant de la consommation courante au médical) à partir d'un des plus importants ateliers au monde (capacité 280 000 T/an à l'heure actuelle) ;
- Oxochimie (50 % Arkema) travaille dans le domaine de la chimie du propylène et du butyraldéhyde (production : 330 000 tonnes d'alcools N-butanol, isobutanol) ;
- Arkema produit du chlore (électrolyses par procédé mercure et diaphragme sans amiante), de la soude, de l'hydrogène et de l'eau de Javel. La totalité du chlore est consommée sur place par différents ateliers qui produisent des chlorométhanés (chlore + méthanol), du chlorure ferrique, ou encore du chlorure de vinyle monomère (issu du chlore et de l'éthylène). Production d'Arkema : 330 000 tonnes de chlore, 365 000 tonnes de soude, 525 000 tonnes de chlorure de vinyle monomère, 130 000 tonnes de chlorométhanés, 32 000 tonnes de chlorure ferrique.

Le schéma des différentes fabrications de la chimie présentent sur le site de Lavéra figure en annexe 1.

Le service de santé de la plateforme de Lavéra suit le personnel des sociétés Arkema, Ineos, Naphtachimie et de ses deux filiales Oxochimie et Appryl, 4 salariés de statut Total Petrochemical France et le personnel Ineos travaillant pour le GIE de la Crau (16 personnes).

Les entreprises suivantes sont aussi situées sur la plateforme, mais le personnel n'est pas suivi par le service de santé de la plateforme :

- Air Liquide : production de gaz (H_2 , N_2 et O_2) ;
- Huntsman : fabrication d'alcools éthoxylés et de polyéthylène glycol ;
- Lavéra Energies (société commune de Dalkia et Air Liquide) : centrale thermoélectrique produisant la totalité des besoins en vapeur et 40 % des besoins en électricité du site. Elle brûle du fuel et des gaz résiduels de raffinerie ;
- Gexaro est un GIE (Groupement d'intérêts Economiques) chargé d'extraire le benzène à partir de coupe pétrolière issue du vapocraqueur. Ce benzène servira ultérieurement pour la fabrication du styrène puis du polystyrène ;
- le Groupement d'intérêts économiques (GIE) La Crau qui est un regroupement de stockages pétroliers (à l'exception du personnel Ineos).

2. Éléments bibliographiques concernant le cancer du rein

2.1 ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer du rein se situe au 8^e rang en termes d'incidence des cancers en France et représente 2,5 % de l'ensemble des cancers incidents (7 949 nouveaux cas estimés en 2005). Il se situe au 12^e rang des décès par cancer et représente 2,5 % de l'ensemble des décès par cancer (3 684 décès estimés en 2005) [2]. Il touche plus fréquemment l'homme que la femme, le sex-ratio étant de 2,5.

En France, en 2005, l'incidence standardisée pour 100 000 personne-années est de 11,4 chez l'homme et de 4,5 chez la femme. Les taux de mortalité standardisés sont respectivement de 4,3 et 1,7. Après une augmentation jusqu'en 2000, les taux d'incidence semblent se stabiliser chez les hommes et même diminuer chez les femmes. Le cancer du rein touche plutôt les adultes après 50 ans, le pic de fréquence étant observé entre 70 et 80 ans [2]. Les cas de cancers retenus pour calculer l'incidence correspondent aux codes C64-C65-C66 et C68 de la Classification internationale des maladies oncologie – 3^e révision (CIMO3) qui regroupent les adénocarcinomes du parenchyme rénal et les tumeurs malignes des voies excrétrices à l'exception de la vessie.

En région Paca pour l'année 2005, les taux d'incidence standardisés pour 100 000 personnes-années sont de 9,9 chez l'homme et de 4,3 chez la femme, inférieurs aux taux pour la France.

TABLEAU 1 I

Taux d'incidence de cancers du rein en région Provence-Alpes-Côte d'Azur, années 1980 et 2005

	Cas incidents		Taux d'incidence standardisés ^a	
	1980	2005	1980	2005
Femmes	84	207	2,6	4,3
Hommes	179	400	6,5	9,9

Source InVS (www.invs.sante.fr).

^aStandardisation sur la population mondiale.

2.2 ÉLÉMENTS CLINIQUES

La découverte de la tumeur rénale est fortuite dans plus de la moitié des cas lors d'une échographie, d'un scanner ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale pratiquée pour une symptomatologie sans rapport avec la tumeur. Dans environ 40 % des cas, des signes urologiques sont à l'origine du diagnostic : hématurie macro ou microscopique, douleurs lombaires, masse lombaire palpable. Des signes généraux peuvent être révélateurs dans 10 % des cas (altération de l'état général, asthénie, anorexie, amaigrissement). Plus rarement, la maladie est révélée par un syndrome paranéoplasique (5 % des cas) ou des métastases prévalentes, le plus souvent osseuses ou pulmonaires [3].

La classification histologique distingue les carcinomes à cellules rénales (RCC) qui représentent 85 à 90 % des cancers du rein : les carcinomes à cellules claires, les tumeurs tubulo-papillaires, les carcinomes à cellules chromophobes et les carcinomes sarcomatoïdes. Les tumeurs développées aux dépens d'autres types de cellules sont plus rares et comprennent les tumeurs carcinoïdes, les tumeurs à petites cellules, les sarcomes, les lymphomes, les néphroblastomes et les métastases [3].

Les tumeurs à cellules rénales sont classées selon le stade TNM en fonction de leur taille, de l'importance de l'extension extra rénale, de la présence d'invasion ganglionnaire et de métastases. Le grade de Fuhrman est basé sur la forme et la taille des noyaux cellulaires et se décline en 4 grades, le grade IV étant de mauvais pronostic [4].

2.3 LES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU REIN

2.3.1 Les facteurs individuels

Certains facteurs individuels comme le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète sont considérés comme des facteurs de risque pour le RCC et pourraient expliquer selon certains auteurs plus de 50 % des tumeurs.

- **Tabagisme**

C'est un des facteurs de risque pour lequel des associations consistantes ont été mises en évidence. Plusieurs études ont montré un lien entre tabagisme actif ou ancien et cancer du rein [5-7], les risques relatifs (RR) ou odds-ratio (OR) variant de 1,3 à 2 avec une relation dose-réponse avec la consommation cumulée de tabac. La méta-analyse de Hunt *et al.* retrouve des RR de 1,54 (IC 95 % [1,42-1,68]) pour les hommes et de 1,22 (IC 95 % [1,09-1,36]) pour les femmes et montre l'effet bénéfique de l'arrêt du tabagisme sur la réduction du risque de RCC après 10 années d'arrêt [6].

Une étude récente confirme ces résultats et évoque aussi un rôle potentiel du tabagisme passif au domicile [8].

- **Obésité**

C'est également un facteur de risque dont l'association avec le cancer du rein est souvent observée. L'indice de masse corporelle (IMC) est le paramètre le plus étudié. Des associations significatives ont été rapportées chez les hommes

et les femmes avec un risque plus élevé pour ces dernières. Les risques augmentent avec l'augmentation de l'IMC et varient de 1,2 à 3 suivant les études [5,7]. Des mécanismes biologiques hormonaux pourraient être impliqués, l'obésité favorisant l'augmentation de la sécrétion d'insuline, d'œstrogènes endogènes et de facteur de croissance insuline-like.

- **Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle a aussi été associée à un excès de risque de RCC. Dans l'étude de Chow *et al.*, les hommes présentant une tension diastolique supérieure à 90 mm Hg ont deux fois plus de risque de développer un RCC que ceux avec une diastolique inférieure à 70 mm Hg [5]. D'après Moore *et al.*, l'hypertension est associée à un excès de risque variant selon les études de 1,2 à 3 [7]. Mais les rôles respectifs de la maladie et des traitements antihypertenseurs (diurétiques entre autres) restent encore difficiles à établir en raison de leur étroite corrélation [5,7].

- **Diabète**

Le diabète est aussi souvent considéré comme un facteur de risque de RCC mais le lien observé pourrait être relié en partie à l'hypertension et à l'obésité fréquemment associés à la maladie diabétique [7].

- **Les autres facteurs de risque individuels**

Les résultats des études épidémiologiques concernant d'autres facteurs de risques individuels sont moins consistants. Sont évoqués comme facteurs de risque l'hémodialyse prolongée, la greffe rénale, la maladie polykystique rénale à un stade avancé, l'utilisation d'analgésiques contenant de la phénacétine et l'alimentation [9]. Concernant l'alimentation, la consommation de fruits et légumes aurait un effet protecteur de même que la consommation modérée d'alcool. La consommation de viandes et de produits transformés favoriserait la survenue d'un cancer du rein [10].

2.3.2 Les facteurs héréditaires et génétiques

Environ 2 à 3 % des carcinomes à cellules rénales correspondent à des formes héréditaires de cancer du rein liées à certaines pathologies héréditaires ou familiales :

- la maladie de Von Hippel Lindau (VHL) ;
- le cancer rénal papillaire héréditaire ;
- le cancer rénal à cellules claires familial ;
- la sclérose tubéreuse de Bourneville ;
- le syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Les deux premières sont les plus fréquemment rencontrées. La maladie de Von Hippel Lindau prédispose au carcinome à cellules claires associé à une mutation du gène suppresseur de tumeur VHL. Le cancer rénal papillaire héréditaire est associé à une mutation du gène c-MET [11].

Une mutation somatique du gène VHL est observée dans 70 % des cas de carcinomes à cellules claires non héréditaires alors qu'une mutation somatique du gène c-MET est retrouvée pour 13 % des cancers papillaires.

Certaines études ont mis en évidence des interactions entre expositions professionnelles (pesticides, solvants, métaux) et le génotype des glutathion S-transférases M1-1 et T1-1 [12,13].

2.3.3 Les facteurs de risque liés aux expositions professionnelles

Des facteurs d'exposition professionnelle ou environnementale sont également suspectés d'être liés à la survenue d'un cancer du rein (solvants, trichloroéthylène, arsenic).

Les métaux lourds

› *Cadmium* : classé cancérigène groupe 1 (Circ), groupe 2 (JOCE) et cancérigène probable classe B1 (US-EPA)

Des études épidémiologiques récentes sont en faveur d'une association entre exposition professionnelle au cadmium et cancer du rein. Trois études cas-témoins, notamment, retrouvent une augmentation du risque de cancer rénal avec des OR variant de 1,2 à 5 [14,15].

› *Arsenic* : classé cancérigène groupe 1 (Circ), classé cancérigène classe A (US-EPA)

Les études analysant les relations entre une exposition à l'arsenic et le risque de cancer du rein sont plus souvent issues du champ environnemental que de l'épidémiologie professionnelle. Des études épidémiologiques ont établi une association entre la mortalité causée par diverses formes de cancer et la consommation d'eau contaminée par l'arsenic. Une augmentation du risque de cancer de la vessie, des reins, du foie et du poumon a été constatée dans plusieurs études écologiques [16-18] ainsi qu'une relation exposition/effet [19]. Une étude réalisée à Taiwan a montré le bénéfice sur le risque de cancer du rein d'une diminution des niveaux d'arsenic dans l'eau de boisson [20]. L'exposition par inhalation est plutôt associée à un risque de cancer du poumon. Des cancers de la peau associés à l'exposition à l'arsenic au cours de son usage médicinal, par ingestion d'eau contaminée, ou au cours d'expositions professionnelles sont signalés depuis plus de 50 ans.

› *Plomb* : potentiellement cancérigène pour l'homme groupe 2b (Circ), classe B2 (US-EPA)

Plusieurs enquêtes épidémiologiques en milieu professionnel où prédomine l'exposition par inhalation, ont mis en évidence un excès de mortalité par insuffisance rénale chez les sujets qui avaient subi des expositions chroniques intenses au plomb. En ce qui concerne les risques de cancers, une revue de la littérature publiée en 2000 résume les résultats de 7 cohortes professionnelles portant sur des salariés exposés au plomb minéral de façon chronique. Une méta-analyse des RR observés dans chacune des études conduit à un RR non significatif (1,01 ; IC 95 % [0,72-1,42]) de cancer du rein [21].

Solvants chlorés (Trichloroéthylène et perchloroéthylène)

› *Trichloroéthylène* : classé cancérigène probable pour l'homme groupe 2a (Circ), classe 2 (JOCE), classe B2/C (US-EPA)

Le lien entre une exposition aux solvants chlorés et la survenue de cancer du rein reste controversé malgré de nombreuses études épidémiologiques. Les arguments sont plus nombreux pour le trichloroéthylène que le perchloroéthylène.

En ce qui concerne le risque de survenue de cancer du rein lors d'une exposition professionnelle au trichloroéthylène, une revue de la littérature réalisée en 2000, sur plus de 80 études [22], retrouve un risque relatif significatif de cancer du rein associé à une exposition au trichloroéthylène de 1,7 (IC 95 % [1,1-2,7]) pour les études de cohortes ayant une exposition bien documentée. Pour les autres études de cohortes et les études cas-témoins, il existe aussi une augmentation du risque de cancer du rein qui n'est pas toujours significative. Toutefois, il semble difficile d'attribuer cette augmentation de risque au trichloroéthylène uniquement car les travailleurs sont aussi exposés à d'autres solvants. En 2001, l'US-EPA rapporte que les études épidémiologiques en faveur de la cancérogénicité du trichloroéthylène sont plus nombreuses notamment pour les localisations rénales et hépatiques. Plusieurs études ont été publiées récemment argumentant en faveur d'un lien entre cancer du rein et exposition au trichloroéthylène [23-26].

Les produits pétroliers et de raffinage

Plusieurs études de cohorte parmi des ouvriers de l'industrie pétrolière ont été réalisées dans différents pays. Ces différentes études ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien entre exposition aux produits pétroliers et risque de cancer du rein.

Une méta-analyse portant sur 24 études ne retrouve pas de lien entre le risque de survenue d'un cancer du rein et l'exposition professionnelle dans une raffinerie. Sur l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse, le SMR est de 0,96 non significatif [27]. Une étude plus récente sur une cohorte de travailleurs finlandais retrouve aussi un RR proche de 1. Poole *et al.* ont mis en évidence trois sous-groupes de travailleurs plus à risque de cancer du rein dans les raffineries : les ouvriers, les personnes travaillant à la réception, au stockage et au transport des hydrocarbures ainsi que celles travaillant dans les unités de nettoyage [28]. Deux études récentes trouvent une relation significative pour des sous-groupes de travailleurs, l'une pour les conducteurs [29] et l'autre pour les conducteurs de camion citernes [30].

Certaines études ont mis en évidence une relation entre cancer du rein et exposition aux vapeurs d'essence ou aux émissions de gasoil. Une étude de cohorte scandinave [31] et deux études cas-témoins [32,33] ont montré un taux d'incidence de cancer du rein statistiquement augmenté chez les salariés exposés aux vapeurs d'essence. Aucune étude n'a pu mettre en évidence de relations exposition-effets.

D'autres études ne retrouvent pas d'augmentation du risque de cancer du rein chez les travailleurs de l'industrie pétrolière [34].

L'amiante

Le lien entre l'exposition à l'amiante et l'augmentation du risque de cancer du rein n'est pas bien établi.

Deux méta-analyses retrouvent une légère augmentation non significative du risque de cancer du rein pour une exposition professionnelle avec un SMR de cancer du rein à 1,1 (IC 95 % [0,9-1,3]). Les auteurs concluent que l'exposition à l'amiante ne devrait pas être responsable d'un nombre important de cancer du rein même si le risque apparaît un peu plus élevé pour une exposition importante [35,36].

Certaines études cas-témoins ont mis en évidence un lien entre exposition à l'amiante et survenue d'un cancer du rein [37-40]. Des fibres d'amiante ont été retrouvées dans le cortex rénal de personnes décédées de mésothéliome pleural [41]. Cependant d'autres études n'ont pas relevé d'augmentation de cancer du rein chez les travailleurs exposés à l'amiante.

Les métiers ou secteurs à risque

Quelques études suggèrent une augmentation des cancers du rein chez les travailleurs de l'industrie chimique ou utilisant des solvants [42-46,32], dans l'industrie du caoutchouc [47], de l'aérospatiale [48], de l'industrie métallurgique notamment l'aluminium [32,49], de l'imprimerie [32,50] avec exposition aux encres et aux solvants.

D'autres études suggèrent un lien possible chez les travailleurs des chemins de fer, les travailleurs de l'industrie de composants électroniques, les vendeurs de gros et de détail, les mineurs, les conducteurs, les pompiers chez les hommes et les femmes travaillant dans des pressings [38-40;51;52].

Un lien entre cancer du rein et exposition aux dérivés du chrome [50], au benzène, au chlorure de vinyle, aux HAP et aux pesticides a aussi été évoqué [9].

Cependant, aucune des expositions citées précédemment n'est associée de façon certaine et causale à une augmentation du risque de cancer du rein, les résultats des différentes études épidémiologiques n'étant pas toujours cohérents.

En conclusion, les facteurs de risques individuels comme le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle et dans une moindre mesure le diabète semblent être des facteurs expliquant une proportion non négligeable des cancers du rein et les facteurs génétiques sont impliqués pour une part très faible.

Pour l'exposition à l'amiante, aux produits pétroliers et de raffinage ou au CVM, les résultats des études épidémiologiques ne sont pas suffisamment cohérents pour conclure à un lien entre l'exposition et l'apparition d'un cancer du rein.

En ce qui concerne les expositions professionnelles, au stade actuel de connaissances, les résultats des différentes études épidémiologiques sont en faveur d'un lien entre l'exposition au cadmium ou au trichloroéthylène et le développement d'un carcinome à cellules rénales.

3. Validation du signal

3.1 VALIDATION DES CAS DE CANCERS DU REIN

Afin de valider les cas signalés, il a été demandé au plaignant à l'origine de la saisine de communiquer, au médecin de la Ddass, les identités et les coordonnées des neuf autres patients dont il a eu connaissance. De plus, le médecin inspecteur du travail a informé ses collègues médecins du travail des entreprises concernées (Ineos, Arkema et Naphtachimie) pour leur demander de signaler tout cas dont ils auraient eu connaissance depuis 2000, année de diagnostic du premier cas signalé. Enfin, l'Observatoire communal de la santé de la ville de Martigues (OCSM) ainsi que l'Association médicale pour la prise en charge des maladies éliminables (APCME) ont été consultés.

Une demande de consentement éclairé de participation à l'investigation a été adressée à chaque patient ou à la famille lorsque le patient était décédé. A partir des éléments transmis par les patients, une vérification du statut histologique de chaque cas signalé a été réalisée en consultant le compte-rendu anatomopathologique figurant dans le dossier médical du service dans lequel le patient a été opéré.

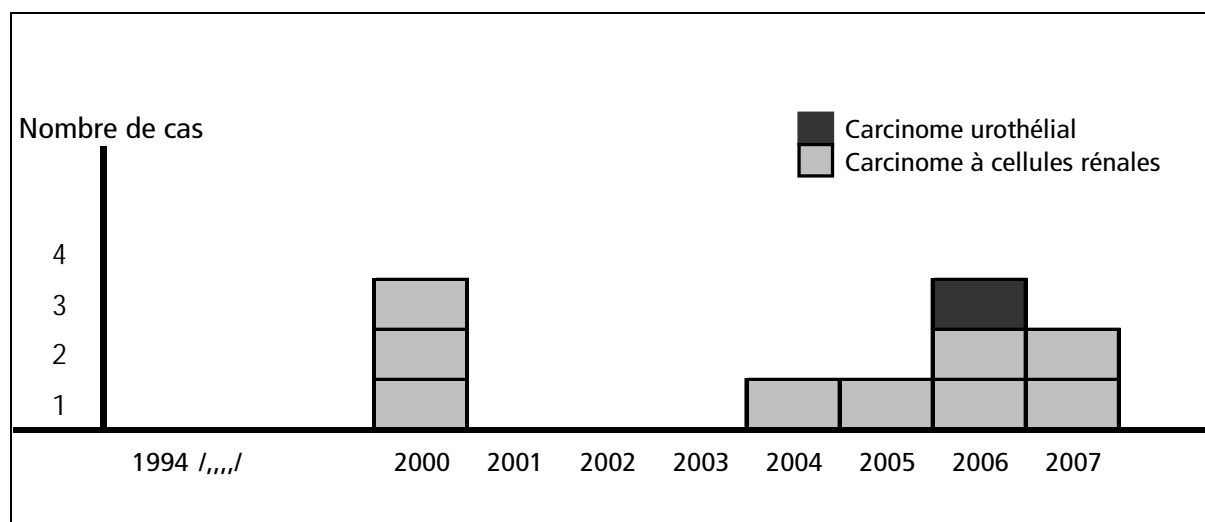
Au total, 15 cas suspectés de cancer de rein survenus chez des personnes travaillant ou ayant travaillé sur la plateforme de Lavéra ont été identifiés. Après consultations des dossiers médicaux et des comptes-rendus anatomopathologiques, 9 carcinomes à cellules rénales et un carcinome pyélo-caliciel ont été identifiés. Quatre cas ont été exclus car ils ne correspondaient pas à un cancer du rein : les trois premiers correspondaient à un cancer d'une autre localisation (vessie, poumon et rectum) et le quatrième à une tumeur bénigne de la vessie. Le dernier cas, qui était décédé, a été exclu en raison de l'absence du consentement éclairé de sa famille. Au total, 10 cas ont été validés.

3.2 DESCRIPTION CLINIQUE DES CAS DE CANCERS DU REIN

Les 10 cas validés ont été diagnostiqués et opérés entre février 2000 et août 2007. La distribution des cas est présentée dans la figure 1. Le cas concernant le carcinome urothélial pyélo-caliciel, bien que d'origine histologique différente, a été conservé dans l'étude pour l'estimation du ratio d'incidence standardisé car ce type de tumeur entre dans la définition de cas pour l'estimation de l'incidence de cancer du rein en France.

FIGURE 1

Distribution des cas validés sur la période 2000-2007



Les cas ont concerné neuf hommes et une femme. L'âge au moment du diagnostic était de 60 ans en moyenne et variait de 47 à 70 ans. Le délai écoulé entre le début du travail sur la plateforme de Lavéra et le diagnostic du cancer du rein allait de 16 à 46 ans. Les caractéristiques cliniques des cas survenus chez les hommes sont résumées dans

le tableau 2. Pour des raisons de confidentialité, les informations concernant le cas de carcinome à cellules rénales claires diagnostiqué chez une femme (cas n°3) ne sont pas présentées.

La découverte de la tumeur a été fortuite pour 4 cas alors que des signes cliniques urologiques (hématurie et/ou douleurs lombaires) étaient présents pour les quatre autres cas renseignés.

La taille de la tumeur au moment de l'opération variait de 3 à 16 cm, et était inférieure à 7 cm pour 6 des 10 cas opérés. Sur le plan histologique, 7 des 10 tumeurs étaient des carcinomes à cellules claires associés à des cellules chromophobes pour deux d'entre elles. Les trois autres correspondaient à un carcinome à cellule chromophobe, un carcinome tubulo-papillaire et une tumeur urothéliale pyélo-calicielle.

TABLEAU 2 I

Caractéristiques cliniques des cas

Cas	Âge au diagnostic	Sexe	Année du diagnostic	Latence (ans) ^a	Circonstances découverte	Taille tumeur (cm)	Histologie	Stade	Score Fuhrman
Cas n°1	70	M	2006	37	Fortuite	16,0	Cellules claires	pT3a	1
Cas n°2	69	M	2005	46	Hématurie	3,5	Cellules claires + cellules chromophobes	pT1	2
Cas n°4	54	M	2000	16	Fortuite	6,5	Cellules claires	pT1	1
Cas n°5	47	M	2000	19	Hématurie, douleur lombaire	5,0	Tubulo-papillaire	pT1b	1
Cas n°6	60	M	2007	33	Fortuite	3,0	Cellules chromophobes + éosinophiles	pT1	2
Cas n°7	64	M	2006	41	Hématurie, douleur lombaire	5,5	Cellules claires	pT1	1
Cas n°8	52	M	2006	22	Hématurie, douleur lombaire	NA	Urothélial	pT3	
Cas n°9	54	M	2004	29	Fortuite	7,5	Cellules claires	pT3b	2
Cas n°10	67	M	2000	50	-	7	Cellules claires	pT3b	2

^a Délai entre la date de diagnostic du cancer du rein et le début de la carrière sur la plateforme de Lavéra.

3.3 DESCRIPTION DE L'EXPOSITION DES CAS

3.3.1 Parcours professionnel et exposition

Les *curriculum vitae* ont été fournis pour les 10 cas validés. Les différentes professions occupées par les cas survenus chez les hommes ainsi que la durée de la carrière dans les entreprises de la plateforme de Lavéra sont listés dans le tableau 3. La plupart des cas ont eu d'autres activités avant de travailler à Lavéra ou ont exercé les mêmes activités sur d'autres sites pétrochimiques. Les personnels de sociétés sous-traitantes ont travaillé en même temps sur d'autres sites, sidérurgiques notamment.

Sept cas sur 10 ont été exposés à de multiples polluants car ils ont été affectés dans plusieurs unités du site de Lavéra au cours de leur carrière. Les unités les plus fréquemment citées sont les unités de cracking, l'unité butadiène, l'atelier

de fabrication du chlorure de vinyle monomère (CVM), les ateliers chlore. Une exposition aux métaux lourds est mentionnée pour 4 cas, à l'amiante pour 3 cas, au CVM pour 3 cas et 5 cas ont été exposés à différents solvants chlorés. Il faut noter que le cas opéré d'un cancer d'origine urothéliale a travaillé dans le secteur raffinerie et a été exposé uniquement aux hydrocarbures.

3.3.2 Produits potentiellement utilisés par les cas

Dans le tableau 4, sont listées les principales substances qui ont été potentiellement utilisées par les cas de cancer du rein. Tous les produits ou familles de produits n'ont pas pu être listés, les *curriculum laboris* transmis étant plus ou moins détaillés selon que la pathologie a fait ou non l'objet d'une déclaration en maladie professionnelle.

Pour chaque substance, sa classification par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) et les principaux organes cibles chez l'homme sont spécifiés :

- le groupe 1 correspond aux substances cancérogènes pour l'homme ;
- le groupe 2a aux substances probablement cancérogènes pour l'homme ;
- le groupe 2b aux substances peut-être cancérogènes pour l'homme ;
- le groupe 3 aux substances inclassables quant à leur cancérogénicité chez l'homme.

Le trichloréthylène et le cadmium, substances susceptibles d'induire le développement d'un cancer du rein, sont retrouvés dans ce premier inventaire des produits potentiellement utilisés par les cas.

TABLEAU 3 I

Parcours professionnel au sein des entreprises de la plateforme de Lavéra

Cas	Profession	Année de début de carrière	Durée de la carrière	Lieu de travail sur la plateforme	Exposition
Cas n°1	Ingénieur	1969	26	Bureau d'étude Service d'approvisionnement Inspection sécurité Programmation des unités	Peu exposé pas de manipulations de produits
Cas n°2	Pompiste	1960	36	Cracking I et II Unité Butadiène Atelier chlore Inspection lors des incidents	Multi-exposé HAP, hydrocarbures aliphatiques, soude, butadiène, aldéhydes, métaux lourds
Cas n°4	Soudeur Chef d'exploitation	1984	22	Sous-traitant affecté au nettoyage de chantier industriel	Multi-exposé Amiante, métaux lourds, HAP, poussières de catalyseur, vapeurs DCE, CVM, alcools, hydrocarbures, solvants chlorés
Cas n°5	Chaudronnier	1981		Sous-traitant affecté à différentes unités Atelier chlore Cracking IV BP chemicals, polyoléfines	Multi-exposé HAP, métaux lourds, amiante, silice, filtres quench, éthylène, propylène, hexane, essence C, poussières polymères, poussières de catalyseurs
Cas n°7	Ingénieur	1967	33	Laboratoire Laboratoire recherche polyuréthane Logistique-expédition Unité Butadiène Station d'épuration	Multi-exposé Oxyde d'éthylène et propylène, polyuréthane, isocyanate, toluène, acétone, trichloroéthane, butadiène

I TABLEAU 3 (SUITE) I

Parcours professionnel au sein des entreprises de la plateforme de Lavéra

Cas	Profession	Année de début de carrière	Durée de la carrière	Lieu de travail sur la plateforme	Exposition
Cas n°8	Chef opérateur raffinerie	1984	15	Raffinerie	Exposé hydrocarbures Benzène, hexane, essences diverses, raffinats, n-méthyl pyrrolidone
Cas n°9	Technicien laboratoire	1975	31	Laboratoire atelier CVM Atelier fabrication chlore Atelier polyamix	Multi-exposé CVM, solvants chlorés, chlore, amiante, champs magnétiques, soude
Cas n°10	Aide laboratoire, pompiste, opérateur	1950	39	Laboratoire Service fabrication Unités distillation primaire, hydrodésulfuration, hydrogénation, unité benzène	Multi-exposé Benzène, solvants, TCE, essences raffinées, Amine, Xylenol

I TABLEAU 4 I

Produits potentiellement utilisés par les cas

Familles et sous-familles	Produits potentiellement utilisés	Classification Circ	Organes cibles chez l'homme	
Métaux lourds	Cobalt	2b	Poumon	
	Chrome VI	1	Poumon	
	Nickel	2b	Poumon, fosses nasales	
	Mercure	3		
	Vanadium (pentoxyde)	2b	Poumon	
Solvants	Cadmium	1	Poumon, prostate, rein	
	Hydrocarbures aromatiques et aliphatiques	Benzène	1	Leucémies, lymphome
		Toluène	3	
		HAP		
		méthane	-	
		éthane	-	
		propane	-	
		butane	-	
		éthylène	3	
		propylène	3	
		oxyde d'éthylène	1	
		oxyde de propylène	2b	
		1.3 butadiène	1	
acétylène	-			

I TABLEAU 4 (SUITE) I

Produits potentiellement utilisés par les cas

Familles et sous familles	Produits potentiellement utilisés	Classification Circ	Organes cibles chez l'homme
Hydrocarbures halogénés	Chlorure de vinyle monomère	1	Foie, <i>cerveau, poumon</i>
	Trichloréthylène	2a	Foie, estomac, rein, lymphome
	Tétrachloroéthylène	2a	Œsophage, lymphome, col utérus
	1,2 Dichloroéthane	2b	Estomac, pancréas, leucémie
	Trichloroéthane	3	
	Tétrachloroéthane	3	
	Chloroforme	2b	<i>Vessie, colon, rectum (per os)</i>
	Chlorométhane	3	
	Dichlorométhane	2b	Pancréas, foie
	Tétrachlorométhane	2b	Œsophage, lymphome, leucémies
	Dichlorobenzène, Trichlorobenzène	2b -	Leucémie
	Tétrachlorobenzène	-	
	Pentachlorobenzène	-	
	Hexachlorobenzène	2b	Pancréas, leucémie
	Autres solvants pétroliers et carburants	hexachlorobutadiène Dibromoéthane	- 2a 2b
Alcools	Essence, résidus de fioul lourd		
	Méthanol	-	
	Butanol	-	
Ethers	ethylhexanol	-	
	isopropanol	3	
Cétones	Propylène glycol	-	
	Acétone	-	
Aldéhydes	N-méthylpyrrolidone	-	
	Acétaldehyde	2b	
Autres composés organiques	isobutyraldehyde	-	Poumon
	Isocyanate	3	
	Toluène di-isocyanate	2b	
	Diphénylméthane-di-isocyanate	-	Rectum
	Polyuréthane (mousses)	3	
Polymères et résines	Ethanolamine	-	
	PVC, PVDF, polyamides	3	
Fibres	Amiante	1	Plèvre
	Céramiques réfractaires	2b	Poumon
Radiations	RX	1	
	Champ magnétique	2b	
Autres	Silice		
	soude, ammoniac, oxyde de fer, chlore, brome, acide chlorhydrique, acide sulfurique, tétrachlorure de titane	1 -	Poumon

3.4 VÉRIFICATION DE L'EXCÈS DE CAS

3.4.1 Population d'étude

Données transmises par la médecine du travail

Les données de population transmises par le service de santé de la plateforme de Lavéra ont été extraites du logiciel médical CHIMED, mis en place à partir de 1991 pour le secteur Chimie et de 1994 pour le secteur Raffinerie puis fusionné par la suite en 2004. Il contient les dossiers de l'ensemble du personnel actif quel que soit son statut (CDI, CDD, intérimaire, stagiaire...), mais pas du personnel des entreprises sous-traitantes. Le volume de ces personnels sous-traitants étant très variable selon les périodes d'activité des différents sites concernés, aucune estimation de cette population n'était possible. L'ensemble du personnel des sociétés citées dans la partie contexte et suivi par le service de santé de la plateforme de Lavéra est enregistré dans CHIMED.

D'après les données transmises, 7 588 personnes ont travaillé sur le site entre 1991 et 2008. Cependant, certains enregistrements n'étaient pas exploitables car ils comportaient, soit une absence, soit une erreur dans les dates de naissance, d'entrée dans l'entreprise ou de fin de travail. Les personnes ayant travaillé moins de 6 mois ont aussi été exclues. Au total, les personnes-années des actifs ont été calculées sur 5 699 salariés. La population des actifs employés sur la plateforme de Lavéra, après une relative stabilité jusqu'à la fin des années 1990, est en constante diminution depuis 1998 passant de 2 745 à 2 197 en 2007. Néanmoins, la proportion des femmes dans les entreprises a augmenté de 10 % à 16 % entre 1994 et 2007 (tableau 5).

TABLEAU 5 |

Nombre de personnes travaillant sur la plateforme de Lavéra selon le sexe, pour la période 1994-2007

Année	Femmes	Hommes	Total
1994	251	2 382	2 633
1995	262	2 360	2 622
1996	282	2 402	2 684
1997	315	2 370	2 685
1998	348	2 397	2 745
1999	351	2 387	2 738
2000	328	2 313	2 641
2001	352	2 013	2 365
2002	413	2 152	2 565
2003	392	2 072	2 464
2004	385	2 010	2 395
2005	381	1 967	2 348
2006	369	1 891	2 260
2007	354	1 843	2 197

Calcul du nombre de personnes-années

Le calcul de personnes-années (PA) de la population d'étude a posé problème car les cas survenant après la retraite ne devaient pas être comptabilisés dans le numérateur lorsque le dénominateur ne contenait que les effectifs des actifs. Pour prendre en compte les cas survenant après la retraite, il fallait pouvoir estimer les personnes-années après la retraite jusqu'à une date de "point" qui correspond classiquement à la date du diagnostic, du décès ou de fin du suivi. Nous avons choisi le 31 décembre 2007, année du dernier cas diagnostiqué, comme date de point.

L'hypothèse a été faite que les personnes partaient à la retraite l'année de leurs 60 ans et les PA des actifs entre 1994 et 2007 ont été calculés pour une étendue d'âge entre 15 et 60 ans. A partir de 1995, les PA des sujets en retraite (âgés de 60 ans et plus) ont été comptabilisés. Comme la date de décès n'était pas connue, les PA estimées après la retraite ont été pondérées en appliquant les taux de mortalité toute cause, à ces "retraités reconstitués" de manière à soustraire les PA des personnes potentiellement décédées.

De cette façon, pour l'année 1995 par exemple, ont été comptabilisées les PA des sujets actifs en 1995 (données CHIMED) auxquelles se sont ajoutées les années des personnes qui avaient 59 ans en 1994 et 60 ans en 1995 non décédés à l'âge de 60 ans en 1995 (tableau 6). Ainsi, le nombre de PA estimé pour la période 1994-2007 était de 35 161 PA pour les hommes et 4 826 PA pour les femmes.

TABLEAU 6 |

Nombre de personnes-années ayant travaillé sur la plateforme de Lavéra selon le sexe et l'âge, pour la période 1994-2007

Classes d'âge	Population des actifs		Population des retraités		Population d'étude	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
15-19 ans	104,3	23,2	0,0	0,0	104,3	23,2
20-24 ans	1 740,9	449,6	0,0	0,0	1 740,9	449,6
25-29 ans	2 588,3	653,2	0,0	0,0	2 588,3	653,2
30-34 ans	2 482,7	575,6	0,0	0,0	2 482,7	575,6
35-39 ans	2 533,4	485,5	0,0	0,0	2 533,4	485,5
40-44 ans	3 345,1	486,6	0,0	0,0	3 345,1	486,6
45-49 ans	5 488,2	619,4	0,0	0,0	5 488,2	619,4
50-54 ans	6 985,5	727,3	0,0	0,0	6 985,5	727,3
55-59 ans	3 232,9	278,8	0,0	0,0	3 232,9	278,8
60-64 ans	0,0	0,0	4 577,5	398,8	4 577,5	398,8
65-69 ans	0,0	0,0	1 874,9	116,9	1 874,9	116,9
70 ans et plus	0,0	0,0	207,3	11,0	207,3	11,0
Total	28 501,3	4 299,3	6 659,8	526,7	35 161,1	4 826,0

3.4.2 Calcul du ratio d'incidence standardisée

Les taux annuels d'incidence de cancer du rein par classes d'âge de 5 ans sur la période 1994-2005 produits par le réseau Francim et l'InVS pour la France entière ont été utilisés pour le calcul du ratio d'incidence standardisé (SIR) (annexe 2). Les taux de l'année 2005 (dernière année disponible) ont été retenus pour les calculs des années 2006 et 2007.

Tous les cas de cancer du rein survenu chez des personnes en activité entre 1994 et 2007 et employés par les sociétés de la plateforme de Lavéra ont été retenus pour ce calcul d'incidence. Les 2 cas survenus chez des travailleurs sous-traitants ainsi qu'un cas diagnostiqué chez une personne partie à la retraite avant 1994 n'ont pas été retenus pour le calcul du SIR. Ce ratio a été calculé pour les hommes uniquement, un seul cas ayant été signalé pour les femmes.

TABLEAU 7 |

Calcul du ratio standardisé de cancers du rein parmi les travailleurs de la plateforme de Lavéra

Population	Cas observés	Cas attendus	SIR	IC 95 %
Hommes	6	7,3	0,8	0,3–1,9

Ainsi, 6 cas de cancer du rein ont été rapportés chez les hommes sur la période 1994-2007 alors que 7,3 cas étaient attendus en prenant en compte le taux d'incidence de la population française. Le ratio d'incidence standardisé était égal à 0,8, et non significatif. Cette analyse ne met pas en évidence d'excès de cas de cancer du rein chez les hommes sur la plateforme de Lavéra.

4. Discussion

L'étude d'incidence n'a pas mis en évidence d'excès de cas de cancers du rein et la multiplicité des expositions n'a pas permis d'isoler un produit chimique en particulier qui aurait été utilisé par tous les cas ou d'identifier une unité de travail qui aurait été fréquentée par les cas. Cependant, plusieurs difficultés rencontrées au cours de cette investigation peuvent avoir eu un impact dans le sens d'une sur ou sous-estimation des résultats.

- La population source présente sur la plateforme de Lavéra a été difficile à caractériser et à évaluer. La mise en place du recueil informatisé exhaustif du personnel date de 1994 et ne concerne que les actifs employés par certains sites présents sur la plateforme. Nous ne disposons donc pas de données administratives ou médicales concernant les personnes retraitées. De même, on peut regretter une absence totale d'informations concernant les personnels appartenant à des sociétés sous-traitantes et amenés à travailler sur la plateforme.
- Le calcul des personnes-années n'est pas classique et a nécessité de reconstruire la cohorte des personnes retraitées sans avoir d'information sur la date de la retraite et sur le statut vital des personnes employées de 1994 à 2007. La méthode utilisée a permis d'obtenir une estimation du nombre de PA pour les retraités.
- Le recueil des cas de cancers du rein s'est révélé difficile puisqu'ils sont survenus, pour la plupart, chez des personnes après leur départ en retraite ou après leur départ du site. Ils n'ont donc pas été enregistrés par le service de santé au travail, sauf dans le cas où les personnes atteintes avaient rempli un dossier de reconnaissance en maladie professionnelle, même si ce type de pathologie est pour l'instant "hors tableau". De plus, les données de l'APCME et de l'OCSM sont recueillies depuis 2003 et ne sont pas exhaustives. Ce recueil uniquement déclaratif n'a pas retrouvé de cas entre 1994 et 1999, mais le pic de fréquence du cancer du rein se situant entre 70 et 80 ans, les personnes diagnostiquées à cette période étaient peut-être décédées au moment de l'étude et n'ont pas été signalées. Les résultats du SIR sont donc peut-être sous-estimés. Cependant, même si l'on fait l'hypothèse qu'un nombre similaire de cas de cancers du rein était survenu pendant la période 1994-1999, soit 5 cas supplémentaires, le SIR reste non significatif.

Par ailleurs, l'évaluation de l'exposition professionnelle des sujets est rendue difficile par le fait que la plupart des cas ont été exposés à de nombreux polluants et ont occupé successivement différents postes les affectant à différentes unités de travail. Il n'a donc pas été possible de retrouver une unité de travail commune à tous les cas. La plupart des personnes semblent avoir beaucoup circulé sur la plateforme et la reconstitution de leur exposition reste imparfaite et ne peut notamment pas prendre en compte les fuites fugitives de certains des produits en dehors des unités de production. Elle ne tient pas compte non plus de certaines pratiques anciennes rappelées par le personnel comme le nettoyage au trichloroéthylène des vêtements de travail et parfois des personnes elles-mêmes en cas de projections d'hydrocarbures. Si les produits chimiques auxquels ont été exposés les cas sont très nombreux, peu d'entre eux sont cependant classés comme cancérigènes certains et seuls le trichloroéthylène et le cadmium ont des effets suffisamment documentés pour les considérer comme facteur de risque de carcinome à cellules rénales.

Enfin, il faut aussi garder à l'esprit que les conditions d'exposition actuelles sont très différentes de celles du passé compte tenu des modifications dans les processus de fabrication et du développement des moyens individuels et collectifs de protections des personnes. Ces derniers étaient probablement moins performants, au moment où l'exposition était plus importante, qu'ils ne le sont actuellement.

Concernant le type histologique des cancers, 9 tumeurs sur 10 sont des carcinomes à cellules rénales. Une seule personne présente une tumeur urothéliale pyélo-calicielle. Elle a travaillé uniquement dans le secteur raffinerie de la plateforme de Lavéra. Les amines aromatiques sont reconnues comme facteur de risque dans ce type de cancer, certains auteurs avançant aussi un lien avec les HAP et les solvants chlorés [52]. Mac Credie a retrouvé un risque plus élevé de cancer urothélial mais pas de carcinome à cellule rénal chez les travailleurs des raffineries [40]. Cependant, ces études portent sur peu de cas et ne permettent pas de conclure avec certitude.

Les facteurs de risques potentiels sont variables suivant le type histologique des cancers du rein et il semble donc indispensable des les étudier séparément. Dans cette analyse de ratio standardisé d'incidence, nous avons regroupé les types histologiques car nous avons utilisé comme référence le taux d'incidence des cancers rénaux pour la France, produits par le réseau Francim qui regroupe les deux types de tumeurs. Il serait utile de disposer de taux d'incidence pour les carcinomes à cellules rénales uniquement.

Cette étude a aussi permis de soulever la question des personnels sous-traitants qui ne sont pas répertoriés parmi le personnel actif et qui occupent, en général, des emplois très spécialisés dans la maintenance et dans l'entretien. Dans notre investigation, les deux cas de personnel sous-traitants sont ceux qui sont les plus exposés à une multitude de produits (métaux lourds, amiante, solvants), dont certains sont connus comme facteurs de risque de cancer du rein. Il faut noter que ces personnes présentent aussi le temps de latence le plus court entre le début du travail sur

la plateforme et l'apparition du cancer du rein qui est survenu pendant leur période d'activité à 47 et 54 ans et non pendant la retraite. Les personnes travaillant dans les unités de nettoyage, entre autres, ont été retrouvées comme plus à risque de cancer rénal dans l'étude de Poole *et al*/[29].

5. Conclusions et recommandations

Une suspicion d'agrégat de cancers du rein survenus entre 2000 et 2007 a été signalée parmi les salariés de la plateforme pétrochimique de Lavéra. L'investigation menée n'a pas mis en évidence d'excès de cas de cancer du rein par rapport à la population française. Il n'a pas été possible non plus de retrouver un lieu d'exposition unique commun à tous les cas et la plupart des cas ont été exposés à de multiples polluants, tant en nombre qu'en caractéristiques chimiques.

Cependant, compte tenu des difficultés rencontrées dans le recueil des cas de cancers du rein en l'absence de système de recueil exhaustif, il serait utile de compléter cette première analyse par une étude des causes de mortalité sur la cohorte reconstituée des personnes actives entre 1994 et 2007, si les données nécessaires à cette étude (nom, prénom, sexe, date de naissance. et commune de naissance) sont disponibles.

Par ailleurs, le résultat observé dans cette étude ne traduit pas une absence de risque pour les travailleurs du site. En effet, la présence de nombreuses substances carcinogènes avérées ou non pour certaines localisations en dehors du rein a été identifiée sur ce site, comme dans les sites pétrochimiques en général. Par conséquent, il serait intéressant de conduire une étude de mortalité par cause, en particulier par localisations tumorales dans la cohorte reconstituée pour les salariés ayant travaillé sur ce site entre 1994 et 2007. Cette étude permettrait d'obtenir une description très générale de l'état de santé de cette population.

Nous pouvons aussi recommander le recueil d'un minimum d'informations concernant le personnel des sociétés sous-traitantes par les sociétés faisant appel à leurs services. Ces personnes pourraient ainsi être prises en compte dans le calcul du nombre de cas de cancer et des personnes-années. Une difficulté supplémentaire se présenterait toutefois pour ces personnes en termes d'évaluation des expositions car elles interviennent souvent sur plusieurs sites industriels à la même période. Cependant, il faut noter qu'il est difficile de reconstituer les populations de sociétés sous-traitantes *a posteriori*. Si une étude devait être proposée chez les sous-traitants, elle devrait être conduite prospectivement.

Enfin, à la suite de cette étude, il apparaît important de pouvoir obtenir des renseignements à partir d'un suivi médical pendant la période d'activité mais aussi pendant la période de retraite pour pouvoir recenser les cas de pathologies cancéreuses survenant après le départ de l'entreprise.

Références bibliographiques

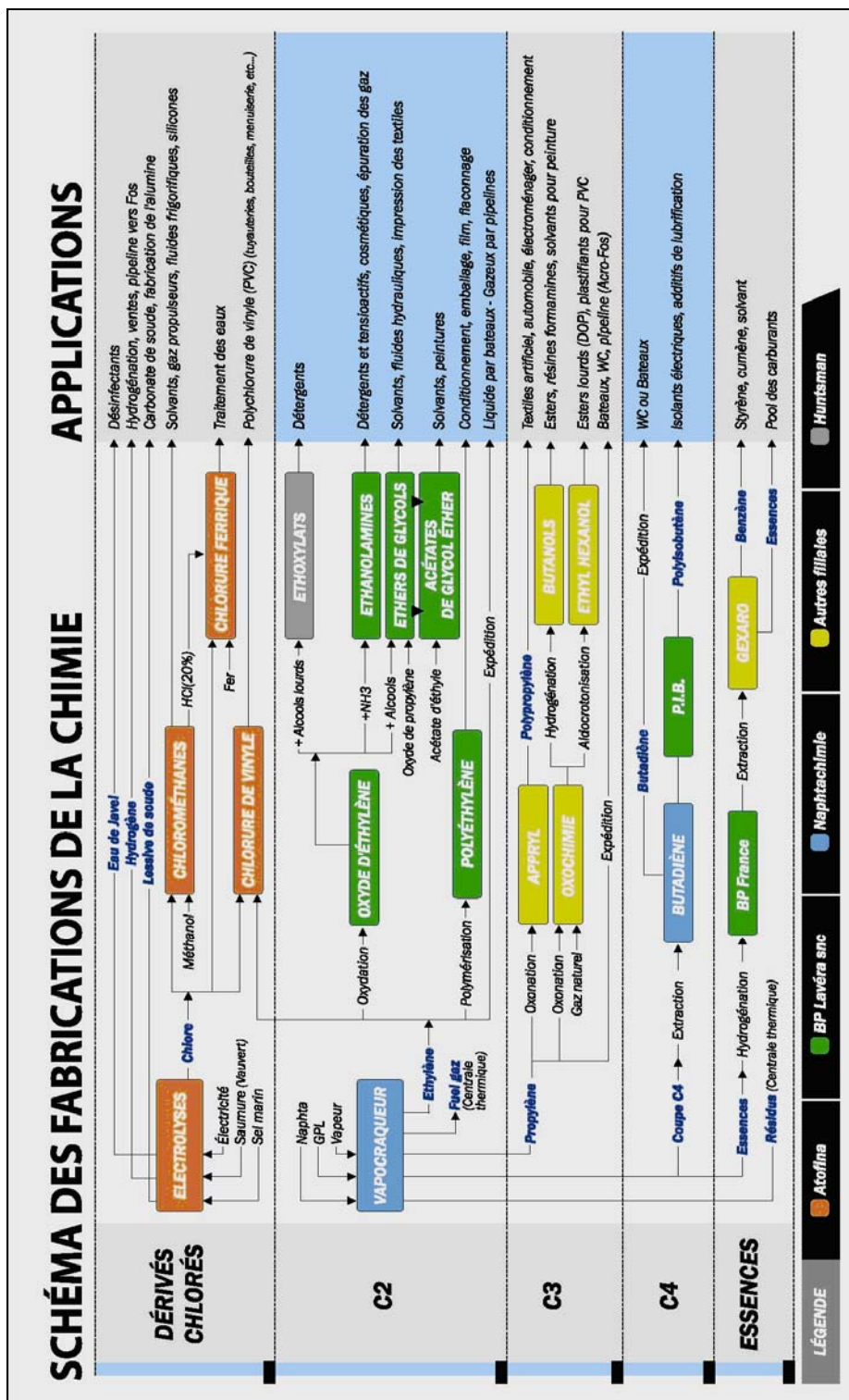
- [1] Buisson C, Bourgkard E, Imbernon E, Goldberg M. Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004. 40 p. Disponible à partir de l'URL : www.invs.sante.fr
- [2] Bélot A, Velten M, Grosclaude 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. 132 p. Disponible à partir de l'URL : www.invs.sante.fr
- [3] Long JA, Descotes JL, Rambeaud JJ. Diagnostic du cancer du rein. *La revue du praticien*, 2007;57:603-12.
- [4] Rioux-Le clercq N. Le grade nucléaire de Fuhrman, facteur pronostic du cancer du rein depuis 25 ans. *Progrès en urologie* 2006;16:5-8.
- [5] Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Eng J Med* 2000;348(18):1305-11.
- [6] 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.
- [7] Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 2005;23:240-55.
- [8] Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2008;8:387-97.
- [9] Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;14:288-301.
- [10] Rashidkhani B, Akesson A, Lindblad P, Wolk A. Major dietary patterns and risk of renal cell carcinoma in a prospective cohort of Swedish women. *J Nut* 2005;135:1757-62.
- [11] Richard S, Lidereau R, Giraud S. The growing family of hereditary renal cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2954-8.
- [12] Buzio L, De Palma G, Mozzoni P, Tondel M, Buzio C, Franchini I *and al.* Transferase M1-1 et T1-1 as risk modifiers for renal cell cancer associated with occupational exposure to chemicals. *Occup Environ Med* 2003;60(10):789-93.
- [13] Karami S, Boffetta P, Rothman N, Hung RJ, Stewart T, Zaridze D, Navritalova M *and al.* Renal cell carcinoma occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis* 2008;29:1567-71.
- [14] Il'yasova D, Schwartz GG. Cadmium and cancer renal. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:179-86.
- [15] Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health* 2007;13:202-12.
- [16] Chen CJ, Chen CW, Wu MM, Kuo TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992;66(5):888-92.
- [17] Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990;50(17):5470-4.
- [18] 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(6):1123-32.
- [19] Tapio S, Grosche B. Arsenic in the aetiology of cancer. *Mutation Research* 2006;612:215-46.
- [20] Yang CY, Chiu HF, Wu TN, Chuang HY, Ho SC. Reduction in kidney cancer mortality following installation of a tap water supply system in an arsenic-endemic area of Taiwan. *Arch Environ Health*. 2004 Sep;59(9):484-8.
- [21] Steenland K & Boffetta P. Lead and cancer in humans: Where are we now? *Am J Ind Med* 2000;38:295-99.
- [22] Wartenberg D, Reyner D, Scott SC. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2000;108(suppl 2):161-76.

- [23] Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE *and al.* Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: A cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1182-92.
- [24] Scott CS & Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect* 2006;114(9):1471-8.
- [25] Fevotte J, Charbotel B, Muller-Beauté 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(6):765-75.
- [26] Charbotel B, Févotte 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(6):777-87.
- [27] 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.
- [28] Poole C, Dreyer NA, Satterfield MH, Levin L, Rothman KJ. Kidney cancer and hydrocarbon exposures among petroleum refinery workers. *Environ Health Perspect* 1993;101:53-62.
- [29] Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997;8(5):545-50.
- [30] Gun RT, Pratt N, Ryan D, Roder D. Update of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry cohort. *Occup Environ Med* 2006;63:476-81.
- [31] Lynge E, Andersen A, Nilsson R, Barlow L, Pukkala E, Nordlinder *Rand al.* Risk of cancer and exposure to gasoline vapors. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):449-58.
- [32] Partanen T, Heikkilä P, Hernberg S, Kauppinen T, Moneta G, Ojajärvi A. Renal cell cancer and occupational exposure to chemical agents. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:231-9.
- [33] Mellemgard 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.
- [34] Lewis RJ, Schnatter AR, Katz AM, Thompson FS, Murray N, Jorgensen G *and al.* Updated mortality among diverse operating segments of a petroleum company. *Occup Environ Med* 2000;57:595-604.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Mattioli S, Truffelli D, Baldasseroni A, Risi A, Marchesini B, Giacomini C *and al.* Occupational risk factors for renal cell cancer: a case-control study in Northern Italy. *J Occup Environ Med* 2002;44(11):1028-36.
- [38] Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W and the MURC study group. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 2000;29:1014-24.
- [39] Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellemgard A, Helmer U, Lindblad P *and al.* International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61:601-5.
- [40] McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation. *Br J Ind Med* 1993;50(4):349-54.
- [41] Tossavainen A, Karjalainen A, Karhunen PJ. Retention of asbestos fibers in the human body. *Environ Health Perspect* 1994;5:253-5.
- [42] Schallenger LG, Acquavella JF, Donaleski D. An updated mortality study of workers in three major United States refineries and chemical plants. *Br J Ind Med* 1992;49:345-54.
- [43] Sorahan T, Pope D. Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *Br J Ind Med* 1993;50:528-36.
- [44] Clapp RW. Mortality among US employees of a large computer manufacturing company: 1969-2001. *Environ Health Perspect* 2006;5:30.
- [45] Burns CJ, Carson ML, Cartmill JB. Cause-specific mortality among employees of a Texas-based chemical manufacturing facility, 1940 through 1996. *Tex Med* 2003;99:67-73.

- [46] Hunter WJ, Henman BA, Bartlett DM, Le Geyt IP. Mortality of professional chemists in England and Wales, 1965-1989. *Am J Ind Med* 1993;23:615-27.
- [47] Kogevinas M, Sala M, Bofetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence *Occup Environ med* 1998;55:1-12.
- [48] Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B. Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med* 2005;48:249-58.
- [49] Romunstad P, Andersen A, Haldorsen T. Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminium plants. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:461-9.
- [50] Parent ME, Hua Y, Siemiatycki J. Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. *Am J Ind Med* 2000;38:609-18.
- [51] Ji J, Granström C, Hemminki K. Occupational risk factors for kidney cancer: a cohort study in Sweden. *World J Urol* 2005;23:271-8.
- [52] Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W and the MURC study group. Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 2000;29:238-47.

Annexes

ANNEXE 1 - SCHÉMA DES FABRICATIONS DE LA CHIMIE SUR LA PLATEFORME DE LAVÉRA



Atofina est remplacé par Arkema, BP Lavéra est remplacé par Ineos.
 Source : site internet Naphtachimie (<http://www.naphtachimie.com/productions.php>).

ANNEXE 2 - TAUX ANNUEL D'INCIDENCE POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES DE CANCER DU REIN CHEZ LES HOMMES PAR CLASSES D'ÂGE DE 5 ANS, FRANCE, ANNÉES 1994-2005

Taux annuel d'incidence pour 100 000 personnes-années												
Age	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
15-19 ans	0,21	0,21	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
20-24 ans	0,23	0,24	0,25	0,26	0,26	0,27	0,26	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
25-29 ans	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,53	0,54	0,50	0,52	0,53	0,53	0,52
30-34 ans	1,15	1,15	1,15	1,20	1,22	1,18	1,18	1,18	1,21	1,20	1,21	1,19
35-39 ans	2,87	2,91	2,95	2,96	2,99	3,02	3,05	3,04	3,08	3,05	3,07	3,03
40-44 ans	6,40	6,49	6,60	6,68	6,74	6,82	6,84	6,91	6,94	6,91	6,92	6,94
45-49 ans	11,90	12,28	12,56	12,79	12,97	13,13	13,22	13,33	13,44	13,52	13,54	13,55
50-54 ans	20,44	20,66	20,70	20,82	21,05	21,43	21,94	22,23	22,47	22,68	22,77	22,86
55-59 ans	31,76	32,18	32,59	32,90	33,11	33,16	33,29	33,27	33,27	33,42	33,76	34,15
60-64 ans	43,44	43,96	44,34	44,71	45,05	45,31	45,64	45,97	46,14	46,04	45,82	45,70
65-69 ans	59,59	60,36	60,98	61,55	61,98	62,43	62,63	62,73	62,84	62,91	62,89	62,88
70-74 ans	70,80	71,88	72,76	73,84	74,72	75,40	75,90	76,27	76,37	76,42	76,32	76,14
75-79 ans	75,12	76,89	78,24	79,29	80,13	80,51	81,19	81,77	82,39	82,72	82,91	83,04
80 ans et plus	52,55	53,60	54,64	55,51	56,81	58,30	59,35	59,71	59,72	60,11	60,40	61,30

Source : InVS données téléchargeables sur http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.html.

Investigation d'une suspicion d'agrégat de cancers du rein au niveau de la plateforme pétrochimique de Lavéra, Bouches-du-Rhône

1994-2007

En décembre 2008, un patient opéré d'un cancer du rein fait état dans un courrier adressé au ministre de la Santé d'une dizaine de cas similaires, au sein de la plateforme pétrochimique de Lavéra où il a travaillé. Un comité technique multidisciplinaire a recommandé la conduite d'une démarche classique d'investigation d'agrégat spatio-temporel en milieu du travail préconisée par l'InVS.

Parmi les 15 cas signalés, 10 cas étaient des cancers du rein confirmés sur le plan histologique et opérés entre 2000 et 2007. Les cas sont survenus chez neuf hommes et une femme dont l'âge au moment du diagnostic était de 60 ans en moyenne. La plupart d'entre eux n'étaient plus en activité professionnelle lors du diagnostic. Sept des dix cas ont été exposés à de multiples polluants puisqu'ils ont travaillé dans plusieurs unités du site de Lavéra au cours de leur carrière. Les unités les plus fréquemment citées étaient les unités de cracking, l'unité butadiène, l'atelier CVM, les ateliers chlore.

Afin de vérifier s'il existait ou non un excès de cas de cancers du rein sur la plateforme de Lavéra, nous avons calculé le ratio d'incidence standardisé de cancer du rein chez les salariés des sociétés de la plateforme de Lavéra entre 1994 et 2007. Pour prendre en compte les cas survenus après la retraite, nous avons comptabilisé les personnes-années des actifs et les personnes-années pondérées par les taux de mortalité toutes causes d'une cohorte de retraités reconstituée. Un seul cas ayant été signalé chez une femme, l'analyse a été réalisée pour les hommes uniquement. Ainsi, 6 cas de cancer du rein ont été observés chez les hommes sur la période 1994-2007 alors que 7,3 cas étaient attendus pour une incidence égale à celle de la population française (SIR=0,8 ; IC 95 % [0,3-1,9]). Cette analyse n'a pas mis en évidence un excès de cas de cancer du rein sur la plateforme de Lavéra.

Mots clés : agrégats spatio-temporel, cancer du rein, investigation, milieu professionnel, pétrochimie

Investigation of a potential cluster of renal cancer among the workers of the petrochemical platform of Lavera, Bouches-du-Rhône

1994-2007

In December 2008, a patient operated for a renal cancer sent a letter to Minister of Health to report about ten similar cases among workers of the petrochemical platform of Lavera. A multidisciplinary technical committee recommended the leading of the investigation of a potential occupational cluster according to the guidelines of the InVS.

Among 15 recorded cases, 10 cases were renal cancers confirmed by the histology and operated between 2000 and 2007. The cases concerned nine men and one woman whose mean age was 60 years at the time of the diagnosis. Most of them were retired when the disease was diagnosed. Seven of these cases were exposed to multiple pollutants as they had worked in several units of the Lavera site during their career. The most frequently units mentioned were those of cracking, butadiene, CVM and chlorinates units.

The standardized incidence ratio of renal cancer was calculated in the worker's population of the Lavera site between 1994 and 2007. To take into account the renal cancers of retired people, the number of persons-years was calculated for working people and cumulated with the persons-years for retired people weighted by the all-causes mortality rates of the French population. Since a single woman's case had been reported, the analysis considered the male population only. The results were not in favour of an excess of renal cancer on the petrochemical platform of Lavera because 6 cases of renal cancer were observed over the period 1994-2007 whereas 7.3 cases were expected (SIR=0.8; IC 95%:0.3-1.9).

Citation suggérée:

Pascal L, Iwatsubo Y, Lasalle JL, Charlet F. Investigation d'une suspicion d'agrégat de cancers du rein au niveau de la plateforme pétrochimique de Lavéra, Bouches-du-Rhône, 1994-2007. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010. 23 p. Disponible à partir de l'URL : www.invs.sante.fr

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94 415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-5488

ISBN-NET : 978-2-11-099451-6

Dépôt légal : décembre 2010