

Méthodologie du traitement des données de l'Etude du Professeur MALTONI

Docteur TASSIGNON

1. PLAN DE L'ANALYSE STATISTIQUE

La statistique ne va pas donner une interprétation différente de celle qu'a donnée le Pr Maltoni mais va permettre de chiffrer plus ou moins les incertitudes.

L'effort statistique a surtout porté sur les études par inhalation et par ingestion chez le rat Sprague-Dawley. Je me limiterai aux études par inhalation (fig. 1).

Les biostatisticiens travaillent sur papier, sur la montagne de données en provenance des cahiers de laboratoire, qui donnent l'état des rats à l'autopsie, mais aussi le déroulement de l'expérience, c'est-à-dire le poids à diverses étapes, le comportement des animaux, certaines tumeurs palpables.

La présente étude a comporté d'abord (fig. 2) une collecte de données à partir des cahiers de laboratoire, mais aussi à partir des coupes -lorsque nécessaire- en fonction de ce code des tumeurs. Ceci a permis l'établissement d'une feuille standardisée par rat. Les données de cette feuille ont été transcrites sur des cartes perforées, l'ensemble des milliers de cartes perforées a pu donner comme sous-produit, en clair, le listing des chiffres inscrits sur les cartes. Ces cartes ont été ensuite validées et on a pu commencer un travail selon trois lignes d'analyse (fig. 3).

a. Courbes de poids

La plus simple, c'est une analyse du poids des rats, puisque c'était un facteur qui pouvait être influencé par le chlorure de vinyle. On a vu évoluer les courbes de poids des animaux avec les écarts-type, et on a analysé l'écart de la courbe de poids dans les différents groupes exposés à diverses doses par rapport à leur témoin propre. Nous n'avons pas observé d'effet du chlorure de vinyle administré à long terme sur le poids des rats.

b. Analyse des âges au décès et analyse du nombre de tumeurs.

On a d'abord élaboré des tableaux où sont représentés, en ligne, les différents rats, à commencer par le rat n° 1 jusqu'au rat n° 3.000 et quelque. Nous avons noté, en colonne, les lésions que pouvaient présenter ces rats selon le code du Pr MALTONI, qui comporte plus de 160 lésions différentes. Sur ce tableau était noté l'âge au décès des animaux. Des tableaux initiaux, on a tiré des tableaux de deuxième génération ayant, en ligne, les lésions, comme par exemple une colonne à 30.000 ppm/mâles.

A partir de ces tableaux, on a pu comparer le nombre de rats atteints d'une lésion donnée apparue, à une dose donnée, avec le nombre des rats atteints de la même lésion dans d'autres groupes. Lorsqu'un effet positif apparaît statistiquement, on peut examiner alors des relations dose-effet éventuelles.

Nous avons développé cette ligne d'analyse en faisant une analyse des correspondances.

L'analyse des âges au décès a permis d'établir des courbes de survie dans les différents groupes. On a observé qu'en fonction du temps, la survie des animaux à partir de

100 % diminue progressivement jusqu'au moment où le dernier rat meurt, et nous avons observé qu'en fonction de la dose, le dernier rat mourrait de plus en plus tôt. De telles courbes peuvent être comparées. On compare la courbe à une dose donnée à la courbe de survie chez les témoins pour évaluer s'il y a sur-mortalité du fait de la dose ou pas. On peut examiner si la sur-mortalité évolue parallèlement ou proportionnellement à la dose, et alors on peut établir des analyses de type actuariel qui tiennent compte à la fois de la fréquence des tumeurs, et du moment auquel les rats meurent de tumeur lorsque c'est un cancer léta, ou sont atteints du premier signe de la tumeur (par exemple, pour les cancers mammaires, on pourrait savoir à quel moment le cancer est pour la première fois palpable).

ETUDES ANALYSEES

INHALATION	BT 1	Rat 30	10 000 ppm	4 h j. 5 j sem. pdt 52 sem
			0 000 2 500 500 250 50 0	
	BT 2	id	200 150 100 0	id
	BT 6	id	30 000	id
	BT 8		50 0	id
	BT 15	id	25 10 5 1 0	id

FIGURE 1 : plan des études du Pr MALTONI sur le rat Sprague-Dawley par inhalation

2. LES ORGANES-CIBLES SELON LE TEST DE FISHER

Quels sont les organes cibles ou quelles sont les tumeurs spécifiquement induites par le chlorure de vinyle ? Il y a eu plus de 90 cancers tant chez les témoins que chez les animaux exposés et plus de 60 tumeurs bénignes chez les témoins comme chez les rats exposés, certaines en excès chez les témoins. Il fallait faire le partage, au moyen d'un test simple entre ce qui était probablement dû au chlorure de vinyle et ce qui était probablement l'effet de la cancérogénèse spontanée dans la colonie des rats étudiés. Nous avons utilisé le test de probabilité exacte de Fisher, qui ne retient que ce qui est statistiquement significatif à une seule dose, et dans un seul sexe. Ceci nous a permis de définir la limite de ce qui est acceptable pour les biologistes et significatif avec une probabilité d'erreur inférieure à 5 %. D'après le test de Fisher (fig. 4), le carcinome de la glande de Zymbal, l'angiosarcome du foie, l'adénocarcinome mammaire paraissent extrêmement significatifs. Au seul

de 5 %, seul le neuroblastome et le papillome doivent être retenus. On peut se demander jusqu'où on peut aller dans cette échelle de probabilité ? La réponse appartient aux biologistes. Effectivement, le Pr MALTONI, ce matin, soulignait l'hépatocarcinome comme significativement lié au chlorure de vinyle, contrairement à ce que proposait d'admettre le test de Fisher. Il y a en effet, à côté de la statistique qui ne fait que décrire d'une autre manière, le raisonnement biologique. Ce raisonnement prime, mais la statistique aide et permet de chiffrer l'incertitude. On pourrait retenir aussi les angiosarcomes extra-hépatiques d'un point de vue biologique, mais le test de Fisher indique ici une probabilité d'erreur si grande qu'aucun statisticien ne pourrait l'accepter. Ce test de Fisher est appliqué dans les expériences chroniques, long-terme, de routine, du National Cancer Institute aux U.S.A., mais il bute déjà sur un premier problème : c'est qu'il se peut fort bien que des tumeurs, qui atteignent un niveau statistiquement significatif, comme l'adénocarcinome mammaire, n'aient pas de signification pour un biologiste. D'autres, comme l'hépatocarcinome, qui n'atteignent pas un niveau significatif, peuvent, du point de vue du biologiste, avoir une signification. Nous ne pouvons donc pas nous fier aveuglément à ce test simple de Fisher.

3. RELATIONS DOSE-EFFET APPARENTES

En avançant dans les techniques statistiques et en examinant avec plus de précision chacune des tumeurs, éventuelles cibles du chlorure de vinyle, nous avons essayé d'élaborer des relations dose-effets. Quand on a un effet qui est croissant d'une manière continue en fonction de la dose, il est clair que la substance étudiée agit, et l'effet cancérogène est propre à cette substance. Ce genre de courbe

est relativement rare car elle ne s'applique qu'à des effets cancérogènes puissants. Nous allons examiner le profil de différentes tumeurs :

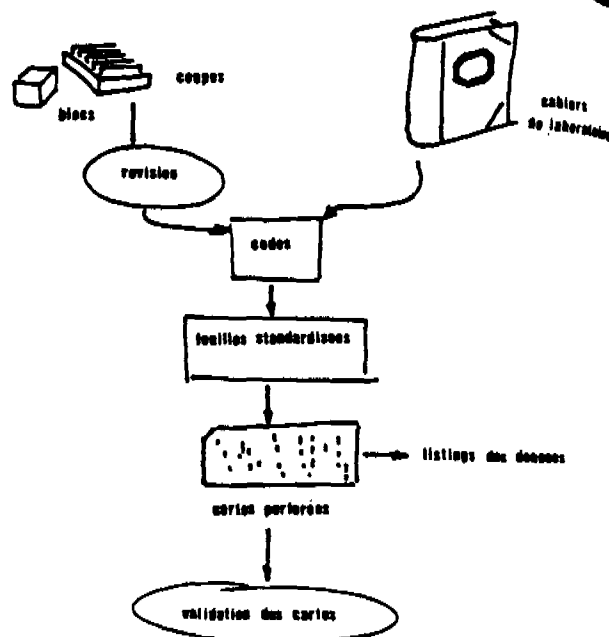


FIGURE 2 : plan de l'analyse statistique (collecte des données)

3 lignes d'analyse

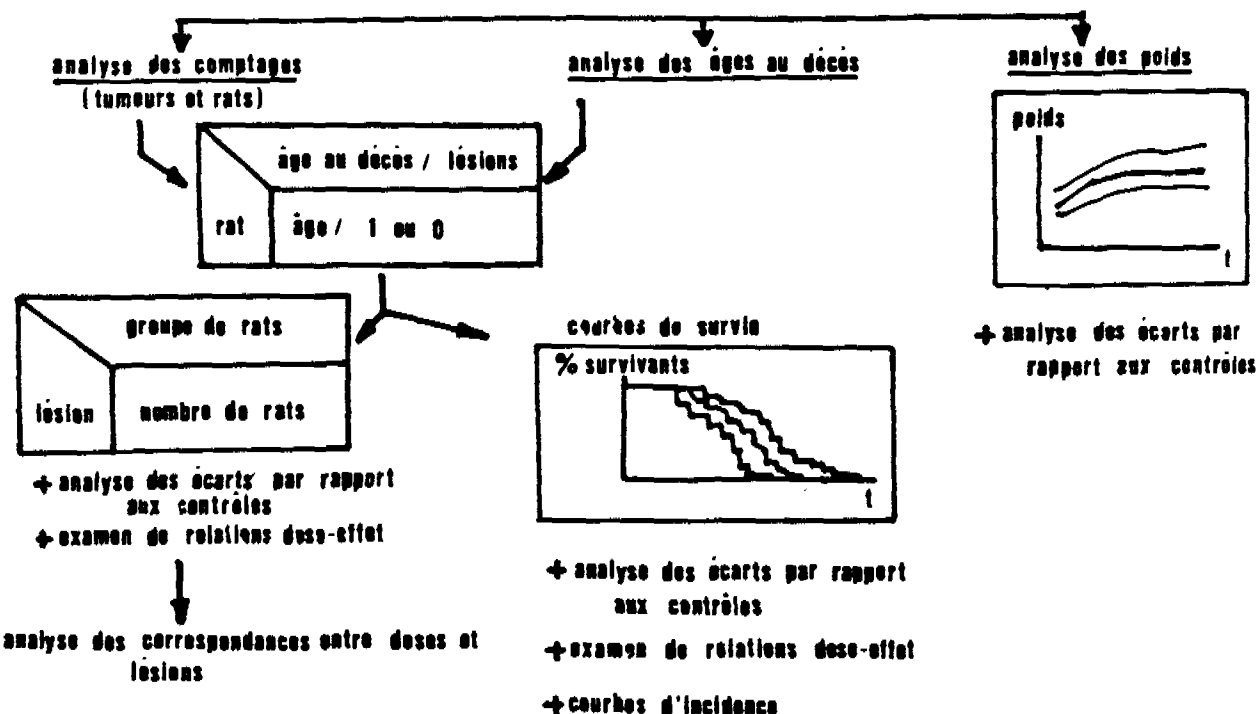


FIGURE 3 : plan de l'analyse statistique (analyse des données)

... tout d'abord, l'angiosarcome du foie (fig. 5). Chez les témoins, l'incidence est nulle, puis, graduellement, l'effet devient de plus en plus prononcé, la courbe va croissant de manière continue avec la dose, ce qui nous renforce dans notre conviction que l'angiosarcome est bien lié au chlorure de vinyle ; il y a relation dose-effet.

Un autre argument qui permet d'attribuer un effet à la substance étudiée, c'est que le temps de latence moyen du cancer diminue avec la dose. L'angiosarcome du foie est une tumeur létale : on prend comme temps de latence le temps entre le début de l'exposition et le moment du décès des animaux. Si on inscrit en abscisse le logarithme de la dose, en ordonnée le logarithme de l'âge au décès des animaux, on a des points expérimentaux qui, «grosso modo», évoluent linéairement (fig. 6). La régression linéaire illustre ce qui se passe. On trouve, fait classique en cancérogénèse expérimentale, un raccourcissement proportionnel de la survie des animaux en fonction de la dose. Ceci était très simple du fait de l'incidence spontanée extraordinairement rare de l'angiosarcome chez le rat.

Pour le cancer de la glande de Zymbal (fig. 7), l'incidence évolue en fonction de la dose. La courbe est tout à fait typique avec une proportionnalité entre l'effet et la dose qui va croissant jusqu'à 30.000 ppm.

Le néphroblastome (fig. 8) a une courbe différente : en dos d'âne, en effet, à 30.000 ppm nous retournons à un niveau d'effet qui est nul, c'est à dire comparable à ce qu'on observe chez les témoins. Malgré tout, du fait que le néphroblastome est extrêmement rare chez les témoins, nous pouvons attribuer cette tumeur à l'effet du chlorure de vinyle. La différence entre mâles et femelles peut être étudiée également : elle n'est pas très importante.

- Le neuroblastome (fig. 9) est aussi une tumeur très rare dans les différents groupes-témoin, elle ne survient pas au cours des doses intermédiaires et puis tout doucement commence à s'exprimer pour de nouveau s'évanouir aux très fortes doses. Que penser de ce type de courbe dose-effet ? Comme la tumeur est extrêmement rare chez les témoins, on attribue néanmoins l'effet à la dose.

P
à 20 mois
1 dose, dose
ou moins 1
dose

TEST DE PROBABILITE EXACTE DE FISHER

P<0.01	CARCINOME DE LA GLANDE DE ZYMBAL ANGIOSARCOME DU FOIE NEPHROBLASTOME ADENOCARCINOME MAMMAIRE
P<0.05	NEUROBLASTOME PAPILLOME DU PRE-ESTOMAC
0.1<P<0.10	HEPATOCARCINOME ADENOME DE LA GLANDE DE ZYMBAL
0.10<P<0.2	ANGIOSARCOME EXTRAHEPATIQUE

FIGURE 4 : à partir de quel niveau de probabilité s'agit-il du chlorure de vinyle ?

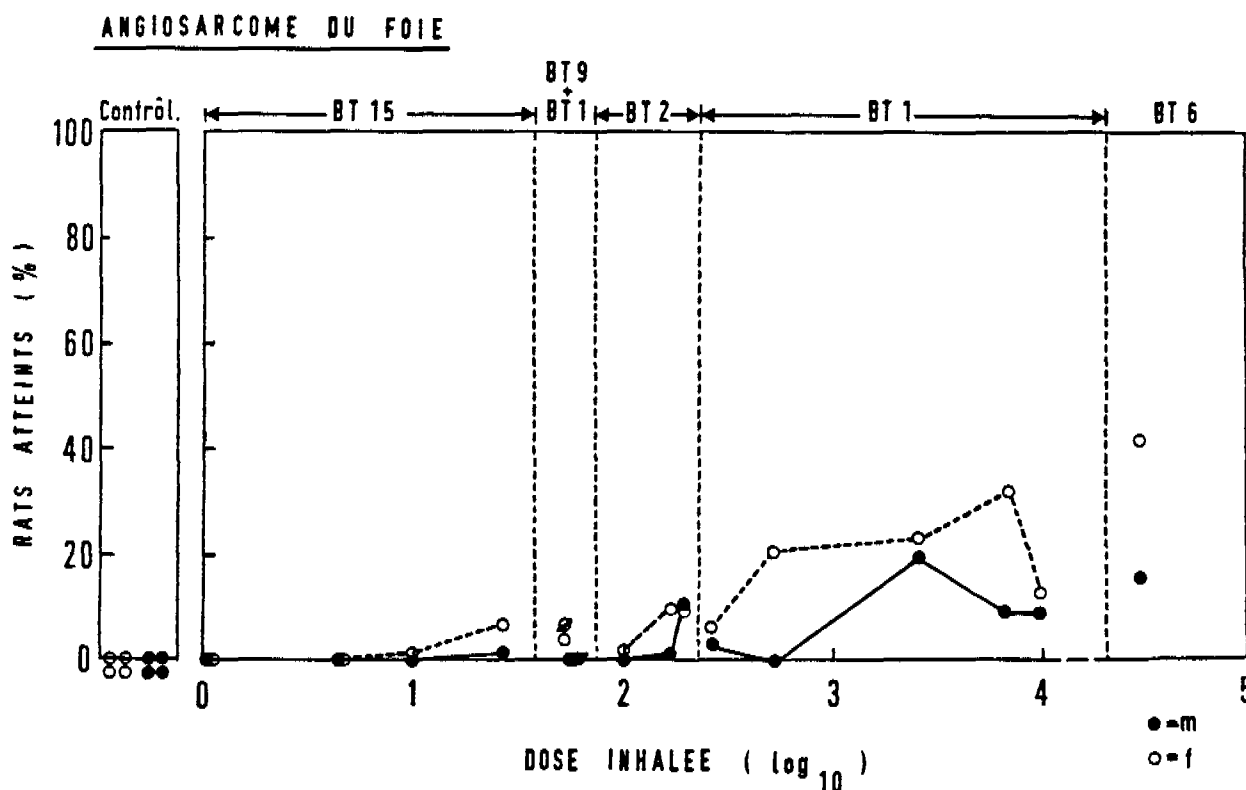


FIGURE 5 : proportion de rats atteints d'angiosarcome du foie en fonction de la dose

ASI 000013610

- L'adénocarcinome mammaire (fig. 10) qui avait été mis entre parenthèses par le Pr MALTONI, est une tumeur d'une certaine fréquence chez les témoins. On sait que c'est une tumeur qui fluctue énormément dans les mêmes colonies. On observe une augmentation de l'effet aux doses très faibles de l'ordre de 1 ppm, ce qui n'est pas significatif. A 5 ppm, c'est significatif, à 10 aussi, à 25 également. A 50 ppm, nous avons un contrôle possible, puisque 2 expériences ont exploré la dose de 50 ppm : dans l'une, on a eu peu d'adénocarcinomes mammaires, dans l'autre, on en a eu beaucoup, et c'est significatif. La courbe dose-effet s'estompe et aux très fortes doses, on ne voit plus apparaître d'excès d'adénocarcinomes mammaires. Comment interpréter ce troisième type de courbe avec un excès important aux très très faibles doses ?

En faisant appel au deuxième argument pour une relation avec la substance cancérogène, c'est-à-dire la diminution de la survie moyenne des rats. Dans ce cas précis (fig. 11), il ne va pas nous aider parce que le temps de latence entre la première exposition et le décès d'un animal avec adénocarcinome mammaire ne représente pas le véritable temps de latence de la tumeur puisqu'il ne s'agit pas d'une tumeur létale.

- Prenons le cas d'un autre type de tumeur bénigne qui, de temps à autre, apparaît chez les témoins, de temps en temps également dans les groupes exposés, qui ne décolle pas de la ligne de base sauf à 30.000 ppm, le papillome du pré-estomac (fig. 12). Là, nous ne pouvons même pas présenter de relation dose-effet, ni de raccourcissement du temps moyen de survie des animaux parce qu'il y a trop peu de résultats disponibles. Alors que penser d'une dose isolée à laquelle une tumeur paraît en excès, sans relation dose-effet ?

- L'hépatocarcinome (fig. 13) n'atteint pas, avec le test de Fisher, le niveau de probabilité courant accepté en biologie, mais on voit apparaître ici une courbe très vite émoussée et puis, plus d'effet à très haute dose. Le fait que chez des animaux nouveaux-nés exposés pendant 5 semaines et puis observés pendant le restant de leur vie, on ait trouvé des hépatocarcinomes en excès massif nous permet de penser que cet effet est dû au chlorure de vinyle.

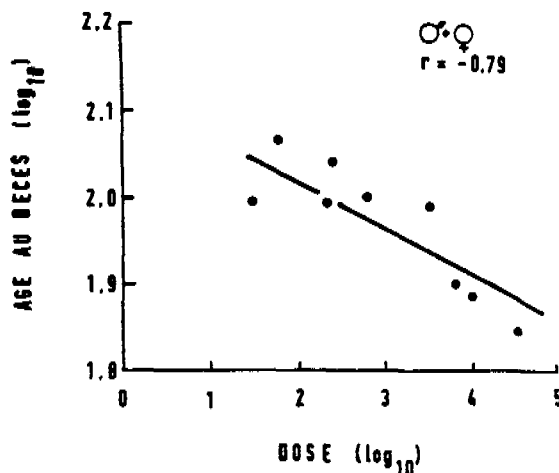


FIGURE 6 : rats avec angiosarcome du foie, raccourcissement de la survie médiane

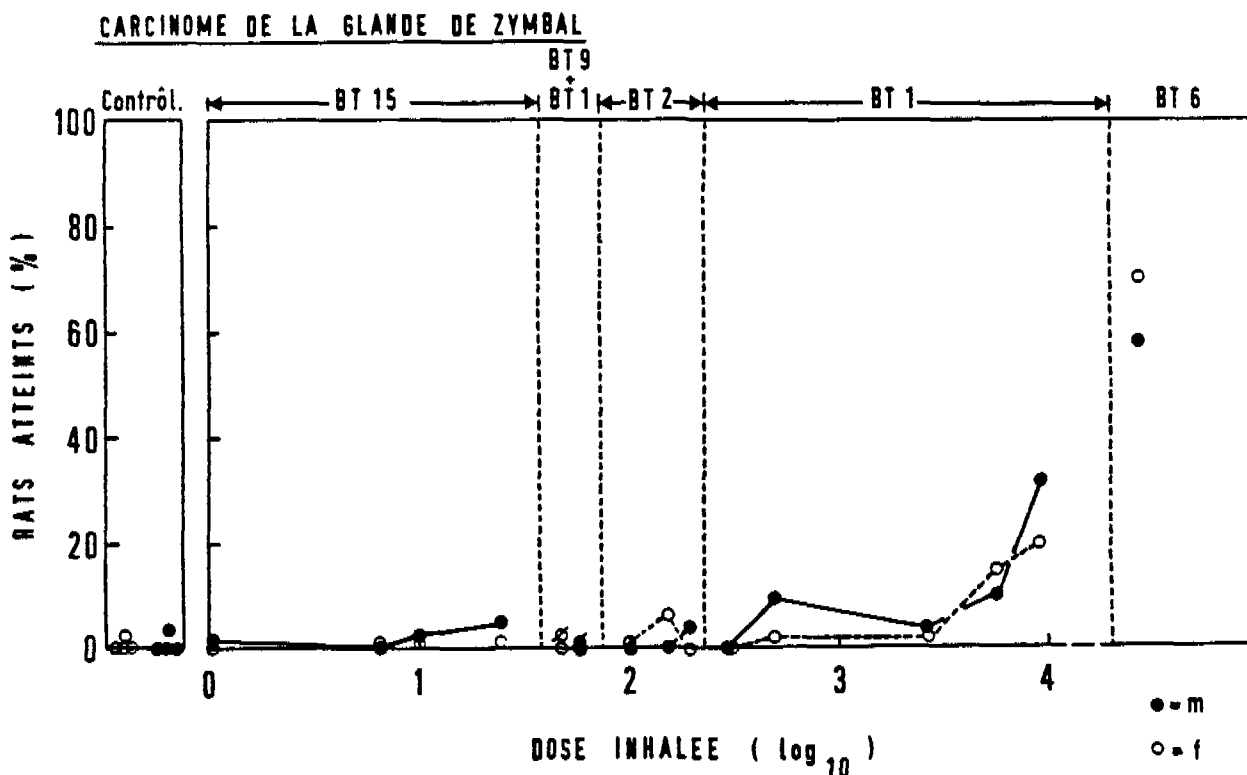


FIGURE 7 : proportion de rats atteints de cancer de la glande de Zymbal en fonction de la dose

NEPHROBLASTOME

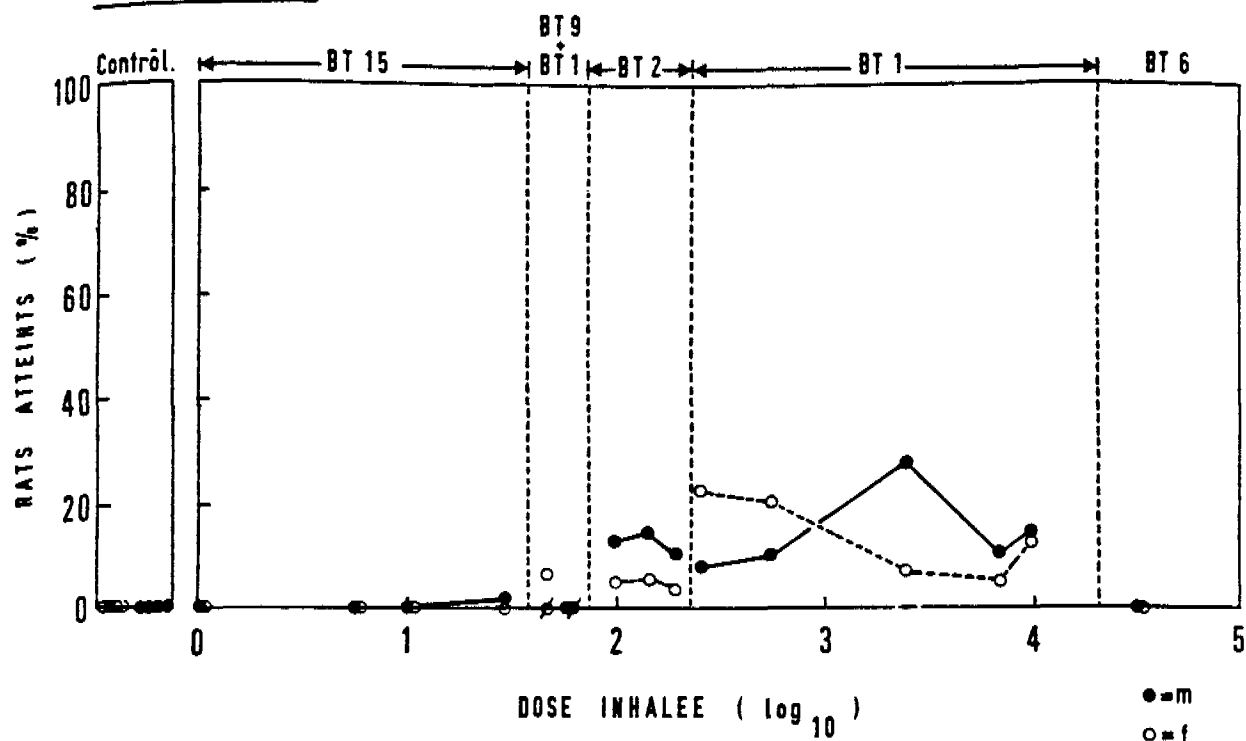


FIGURE 8 : proportion de rats atteints de néphroblastome en fonction de la dose

NEUROBLASTOME

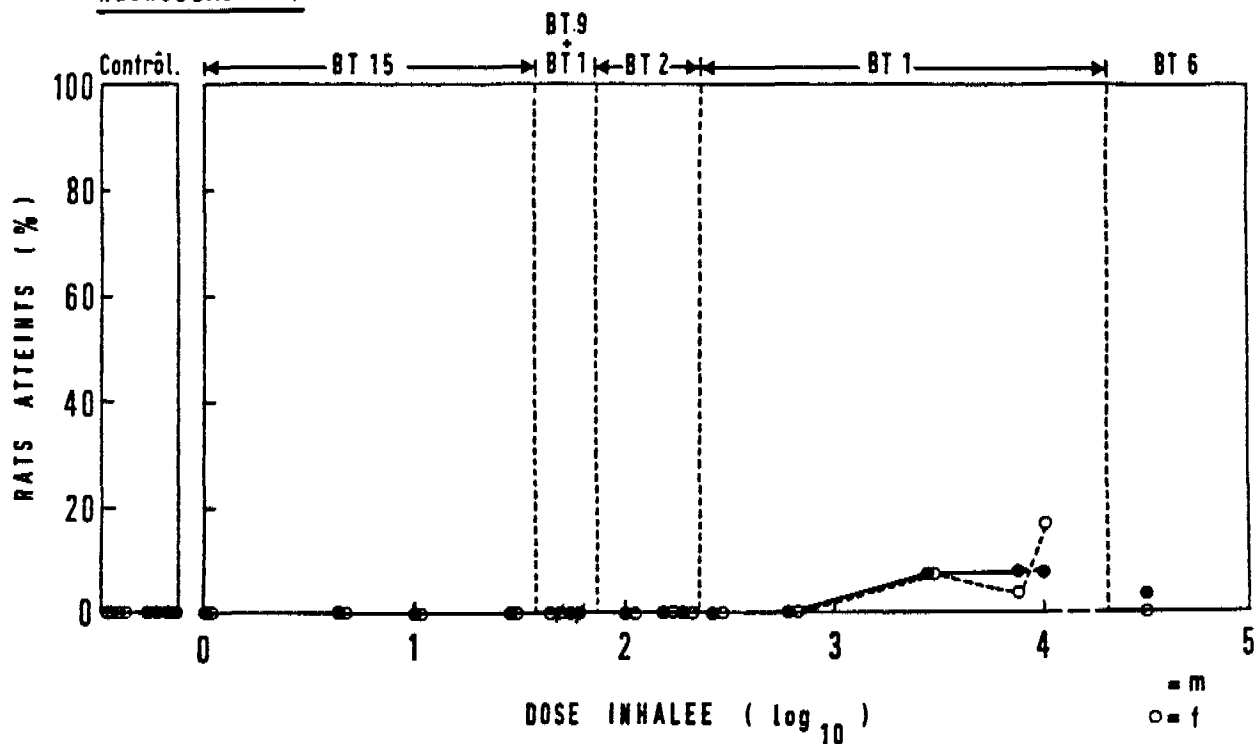


FIGURE 9 : proportion de rats atteints de neuroblastome en fonction de la dose

ASI 000013612

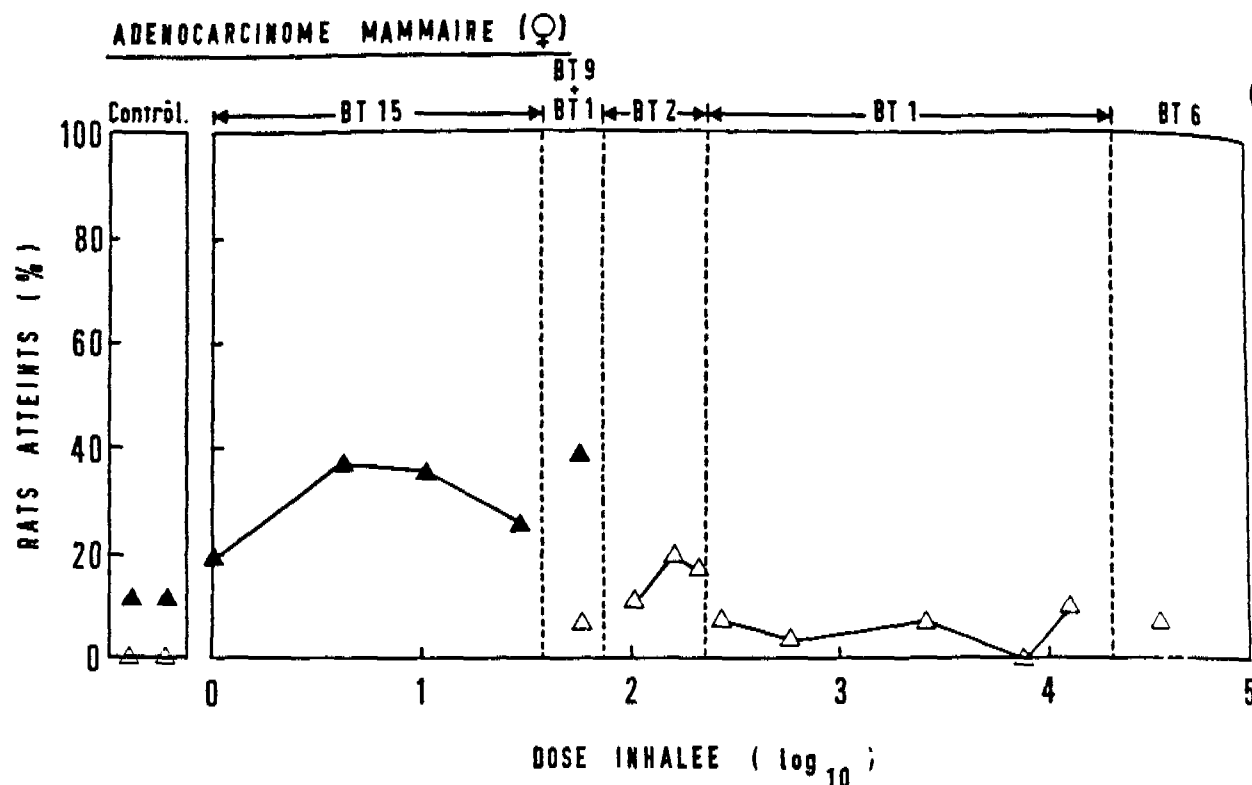


FIGURE 10 : proportion de rats atteints de cancer mammaire en fonction de la dose

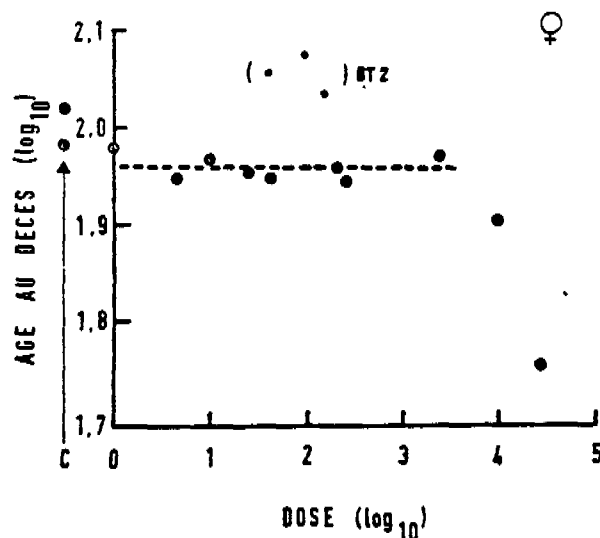


FIGURE 11 : rates avec adénocarcinome mammaire : pas de raccourcissement de la vie

Le test de Fisher avait montré que le papillome du pré-estomac était en excès chez les animaux exposés. C'était la seule tumeur bénigne en excès. On pourrait se limiter dans l'analyse quantitative aux seules tumeurs malignes, dans cette expérience-ci.

L'ensemble des tumeurs malignes augmente avec la dose (fig. 14).

L'analyse actuarielle (fig. 15 et 16) de l'atteinte cancéreuse des rats montre aussi que la dose induit beaucoup plus de cancers au fur et à mesure qu'elle augmente, pour les mâles et pour les femelles. On peut en conclure que la force tumorigène du chlorure de vinyle augmente avec la dose.

4. ANALYSE DE LA SURVIE DES RATS

La survie médiane (fig. 17) des animaux en fonction de la dose donne, chez les témoins, et les mâles surtout, une très grande dispersion ; au contraire, au fur et à mesure que la dose augmente, on note un raccourcissement de la survie médiane des animaux. C'est un facteur très important à retenir pour l'interprétation globale du phénomène : non seulement, d'une part, on a un accroissement des cancers, mais, d'autre part, une surmortalité de plus en plus forte. On peut se demander si cette surmortalité est due au fait qu'à dose croissante les animaux sont atteints de plus de cancers : plus il y aurait de cancers, plus il y aurait de mortalité et par conséquent, cette diminution de la survie médiane en fonction de la dose en est le reflet.

En réalité, en examinant, en fonction de la dose, la survie moyenne, en tenant compte de toutes les tumeurs malignes et de toutes les tumeurs bénignes (fig. 18), ou d'une tumeur précise (fig. 19), par exemple une tumeur liée au chlorure de vinyle manifestement, l'angiosarcome du foie, eh bien, nous constatons une diminution de la survie moyenne proportionnelle à la dose. Donc, ce phénomène de raccourcissement de la survie médiane des animaux indépendamment des tumeurs que présentent ces animaux au décès et doit être attribué à la «toxicité systémique». Il y a donc deux phénomènes qui agissent : des cancers qui surgissent dans différents tissus et une surmortalité d'ordre toxicologique générale chronique, non encore définie.

PAPILLOME DU PRE-ESTOMAC

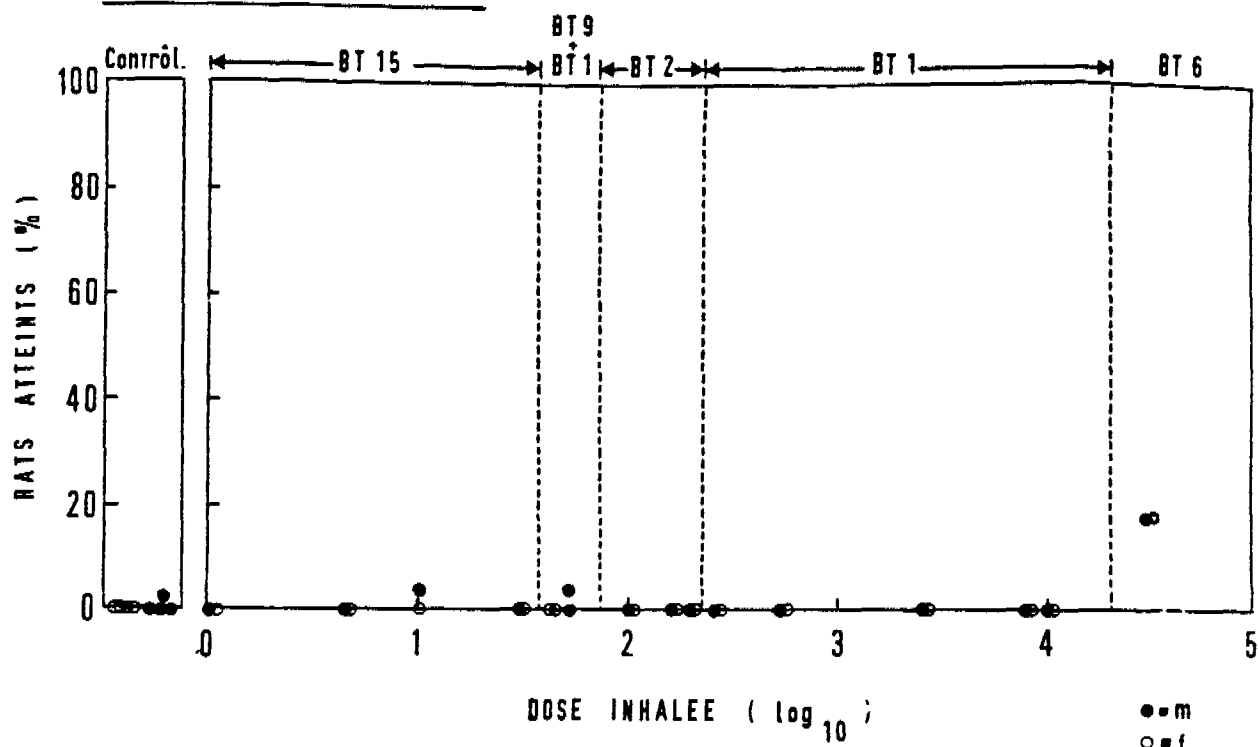


FIGURE 12 : proportion de rats atteints de papillome en fonction de la dose

HEPATOCARCINOME

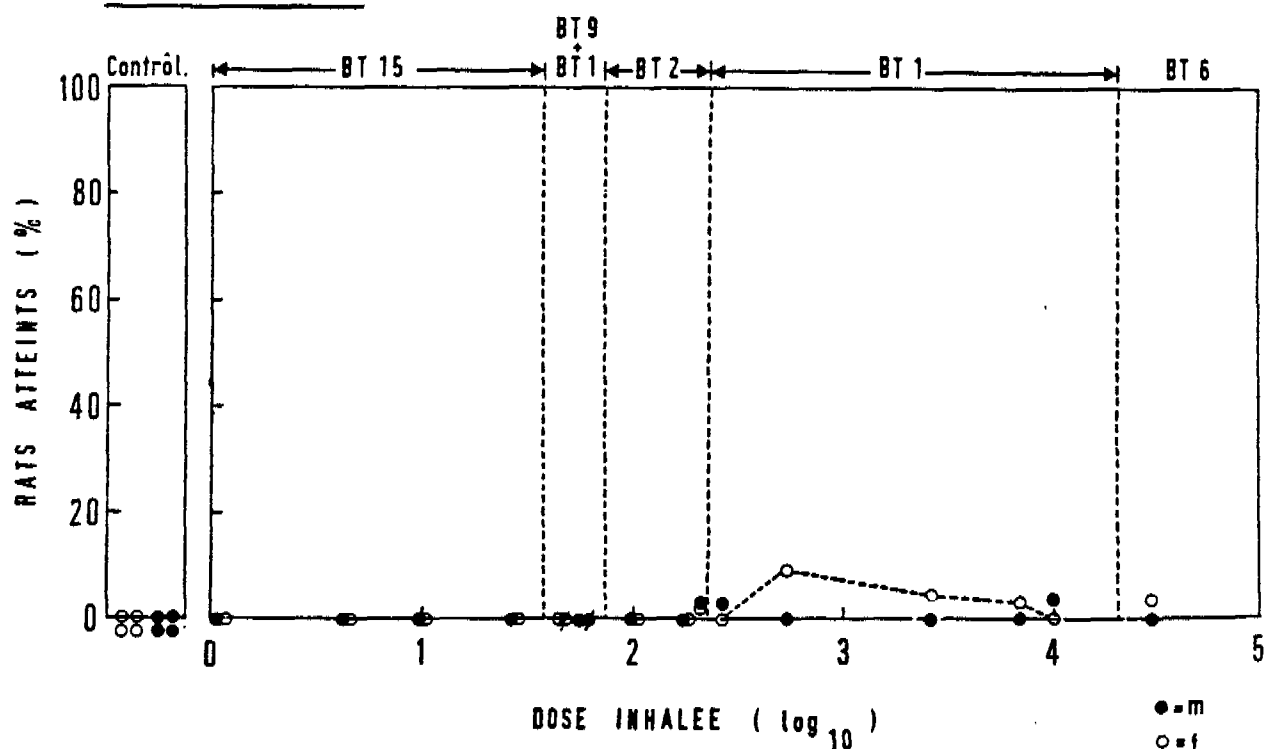


FIGURE 13 : proportion de rats atteints d'hépatocarcinome en fonction de la dose

ASI 000013614

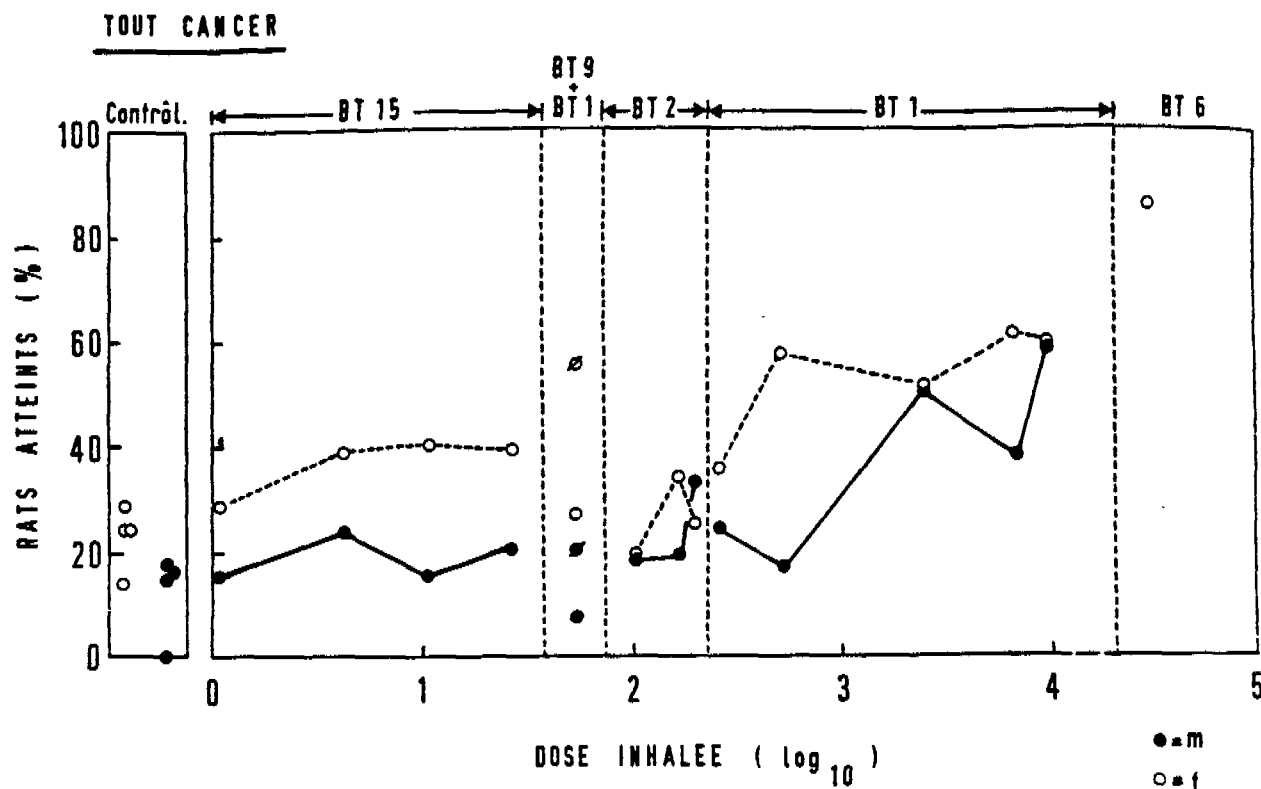


FIGURE 14 : proportion de rats atteints de cancer(s) en fonction de la dose

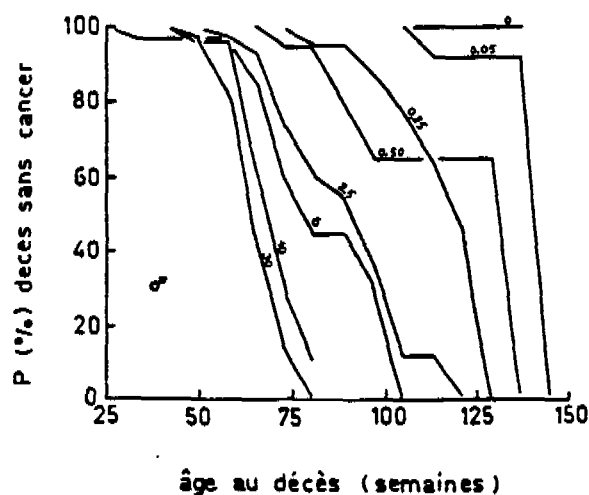


FIGURE 15 : Méthode actuarielle ; survie sans cancer chez le rat Sprague-Dawley exposé par inhalation à diverses doses de VC (exprimées en 10^3 ppm, 4 h/j, 5 j/sem pendant 1 an). Données de MALTONI.

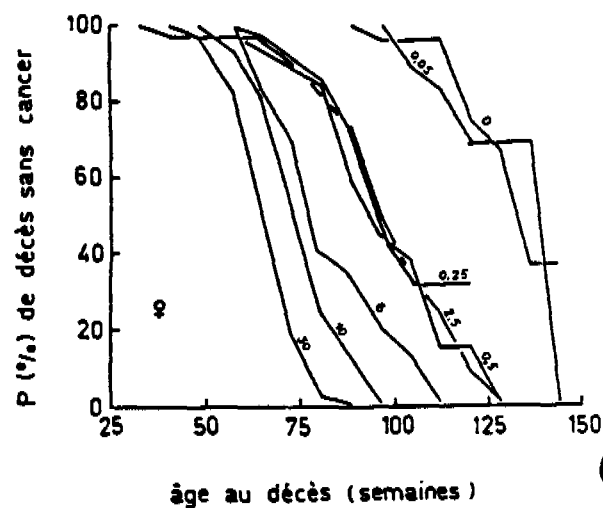


FIGURE 16 : Méthode actuarielle : survie sans cancer chez la rate Sprague-Dawley exposée par inhalation à diverses doses de VC (exprimées en 10^3 ppm, 4 h/j, 5 j/sem pendant 1 an). Données de MALTONI.

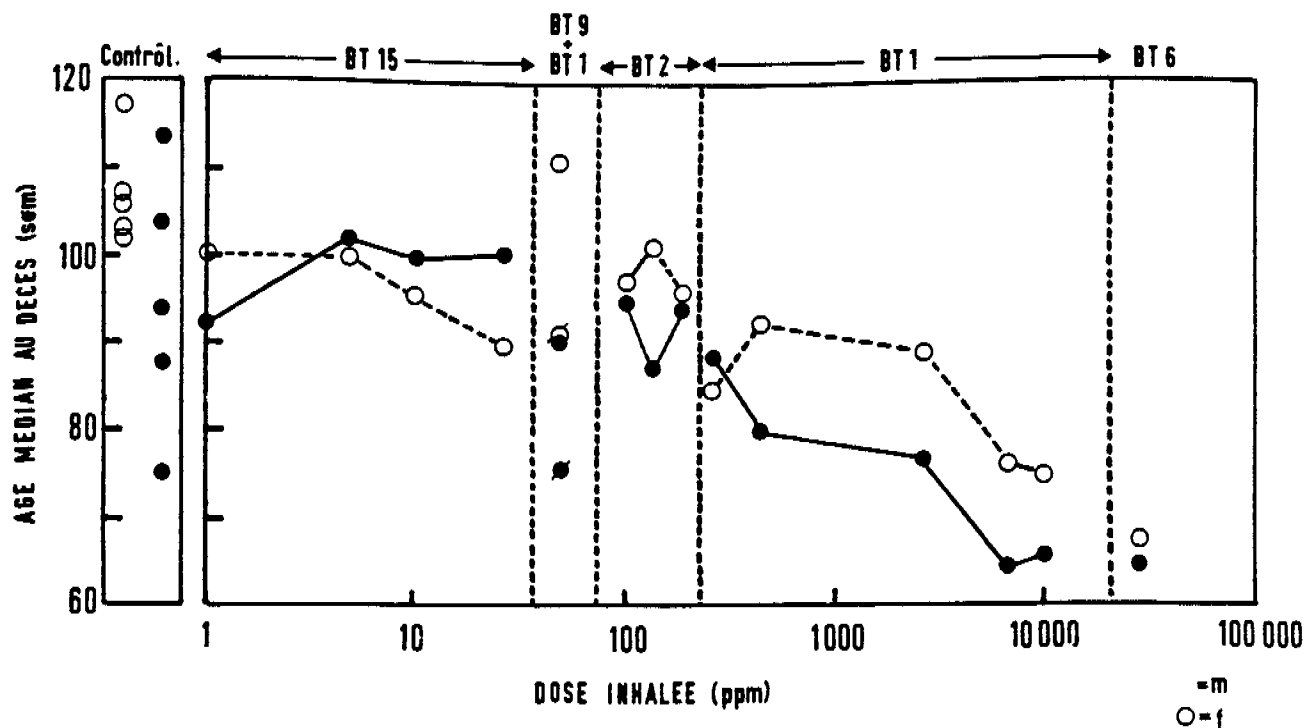


FIGURE 17 : réduction de la vie médiane des rats en fonction de la dose

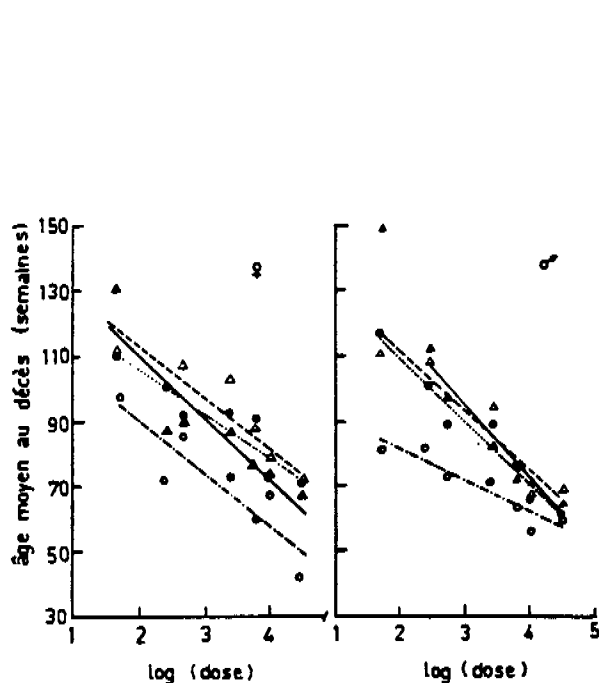


FIGURE 18 : diminution de la vie des rats Sprague-Dawley en fonction de la dose. L'effet toxique systématique est indépendant du type de tumeur(s) présent au décès. A noter le plus courte durée de vie des animaux morts indemnes de toute tumeur (significatif seulement pour les femelles, 0,05 p 0,01, one-way analysis of variance).

- animaux morts sans tumeurs
- - -●- - - animaux morts avec des tumeurs bénignes uniquement
-●..... animaux morts avec des tumeurs bénignes et malignes simultanément présentes
- . - . - ● - . - . animaux morts avec des tumeurs malignes uniquement

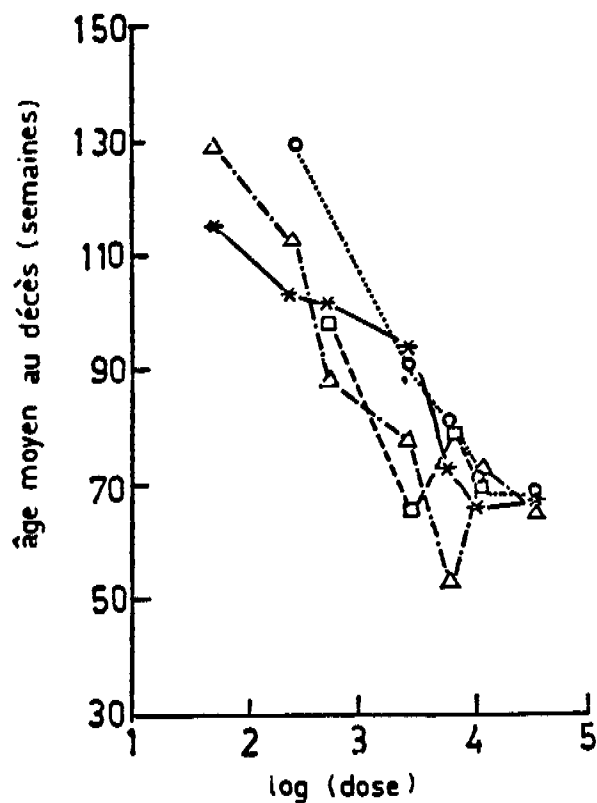


FIGURE 19 : Evolution, en fonction de la dose, de la survie moyenne des rats atteints de

- angiosarcome du foie
- - -▲- - - tumeurs malignes non spécifiques du VC
-■..... cancer des glandes de Zymbal
- . - . - * - . - . tumeurs bénignes non spécifiques du VC

L'effet de la dose est très significatif (one-way analysis of variance).

On peut établir la corrélation (fig. 20) entre la surmortalité et la surcancerisation à partir du nombre moyen de tumeurs par animal exposé à une dose bien définie.

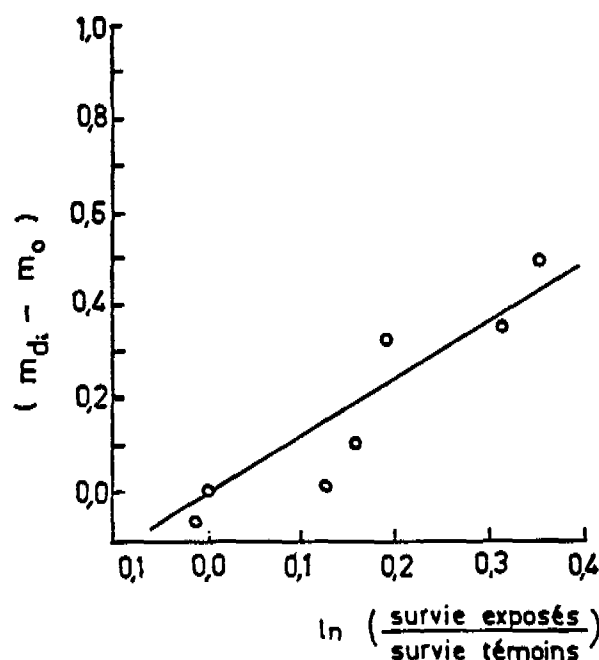


FIGURE 20 : corrélation entre la surmortalité et l'accroissement des tumeurs dues au VC ($r = -0,94$). m_{di} est le nombre moyen de tumeurs par animal exposé à la dose d_i ; m_o est le nombre moyen de tumeurs chez les témoins. On a ajusté une droite passant par l'origine.

5. ANALYSE DES CORRESPONDANCES ENTRE LÉSIONS ET DOSES

Pour intégrer tant de notions (plus de 90 tumeurs malignes, plus de 60 tumeurs bénignes, et des surmortalités intercurrentes), seules des méthodes informatiques nous permettent de le faire, et c'est donc ici qu'est intervenue l'analyse des correspondances (fig. 21, 22, 23).

Cette analyse factorielle nous a permis d'identifier des facteurs sous-jacents à l'expérience dont deux sont relativement importants et constitueraient pratiquement 75 % de l'information retenue dans le tableau des contingences. Le premier facteur est probablement lié à la dose et au pouvoir initiateur du chlorure de vinyle. Ainsi, le néphroblastome apparaît aux doses relativement faibles : 200, 250, 500 et 2.500 ppm. L'angiosarcome est fortement induit à des doses plus importantes. On en trouve aux faibles doses, mais c'est aux fortes doses que le neuroblastome s'exprime le mieux, de même que le carcinome de la glande de Zymbal. Le papillome du pré-estomac, du fait qu'il est lié exclusivement à la dose de 30.000 ppm apparaît également dans l'analyse tout près de cette dose de 30.000 ppm.

On pourrait pousser peut-être plus loin ce genre d'analyse. Du côté de la cinétique biochimique, on a découvert que les enzymes hépatiques responsables de la détoxification du chlorure de vinyle travaillent avec un seuil qui se trouve être de l'ordre de 200 ppm ; les voies métaboliques secondaires sont induites à ce moment-là (voir la grande distance entre TM et NpB sur la fig. 23).

L'autre facteur, c'est la surmortalité. Lorsque la surmortalité est élevée, on ne voit pas beaucoup de néphroblastomes, qui ont un temps de latence long. Par contre, le carcinome de la glande de Zymbal continue à s'exprimer de mieux en mieux avec des doses croissantes.

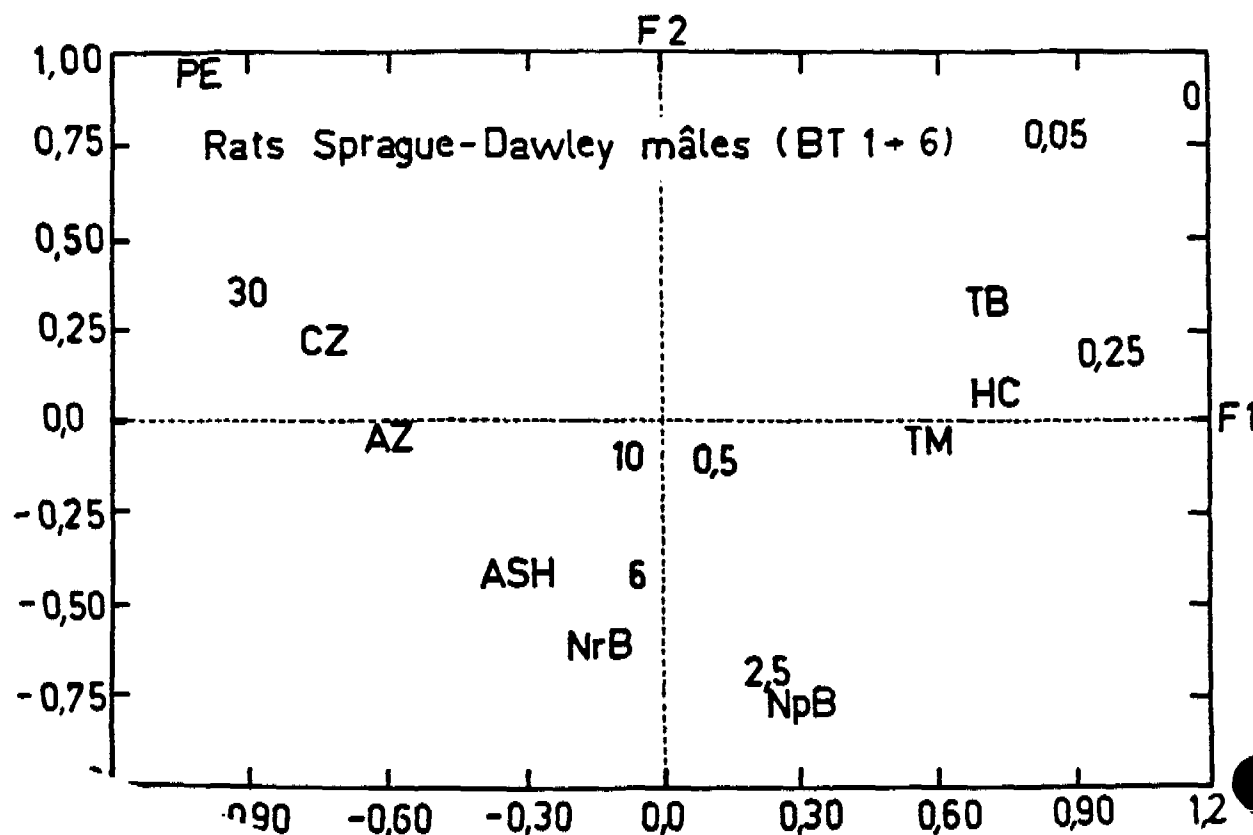


Figure 21 : analyse des correspondances entre les points-images des doses et points-images des tumeurs. PE = papillome de l'estomac ; AZ = adénome de la glande de Zymbal ; CZ = carcinome des glandes de Zymbal ; HC = hépatocarcinome ; NrB = neuroblastome ; TM = ensemble des autres tumeurs bénignes ; TB = ensemble des autres tumeurs malignes. Les doses sont exprimées en 103 ppm, 4 h/j, 5 j/sem, pendant 1 an.

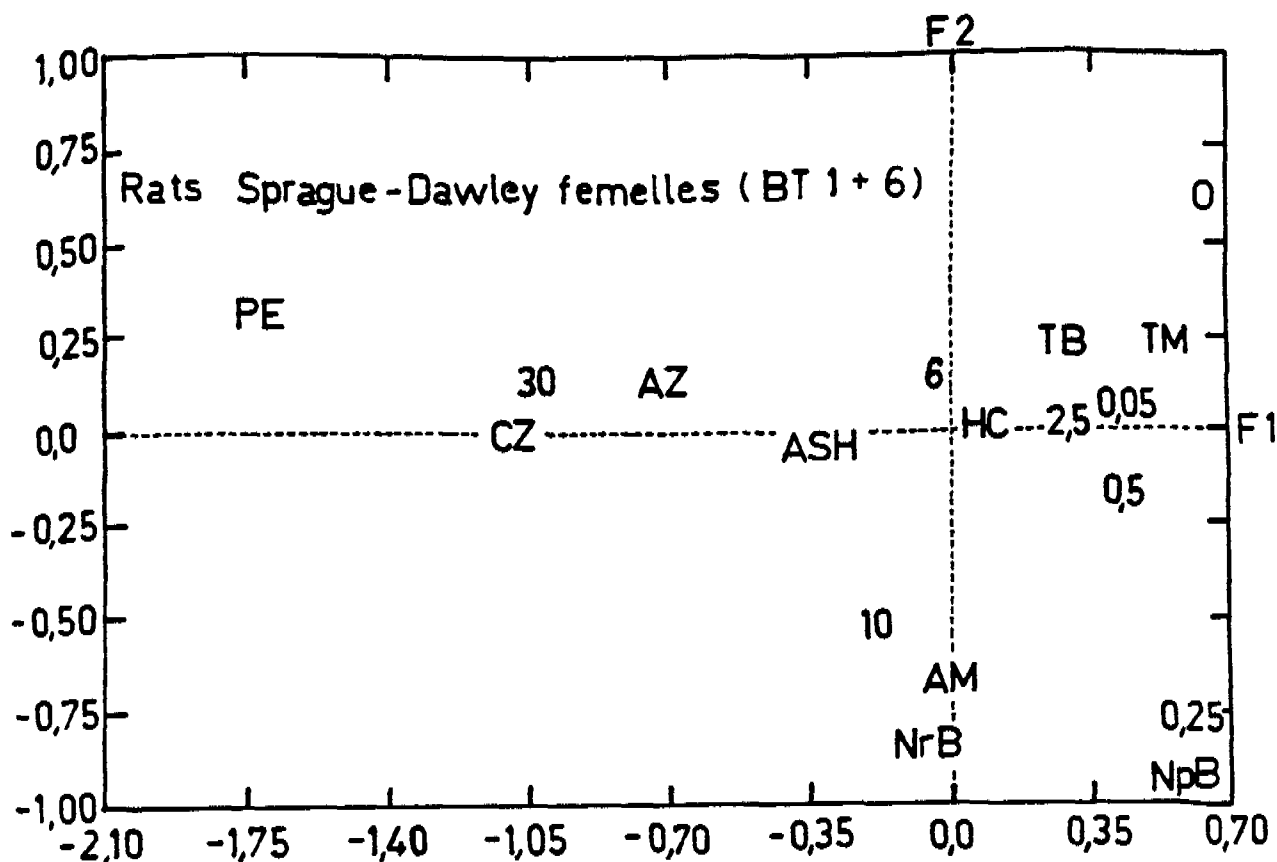


FIGURE 22 : analyse factorielle des correspondances entre les points-images des doses et les points-images des tumeurs.
AM = adénocarcinome mammaire ; ASH = angiosarcome du foie ; AZ = adénome de la glande de Zymbal ; CZ = carcinome de la glande de Zymbal ; HC = hépatocarcinome ; PE = papillome de l'estomac ; NpB = néphroblastome ; NrB = neuroblastome ; TB = tumeurs bénignes ; TM = tumeurs malignes. Les doses sont exprimées en 103 ppm, 4 h/j, 5 j/sem, pendant 1 an.

ETUDES BT 1, 2, 6, 9, 15

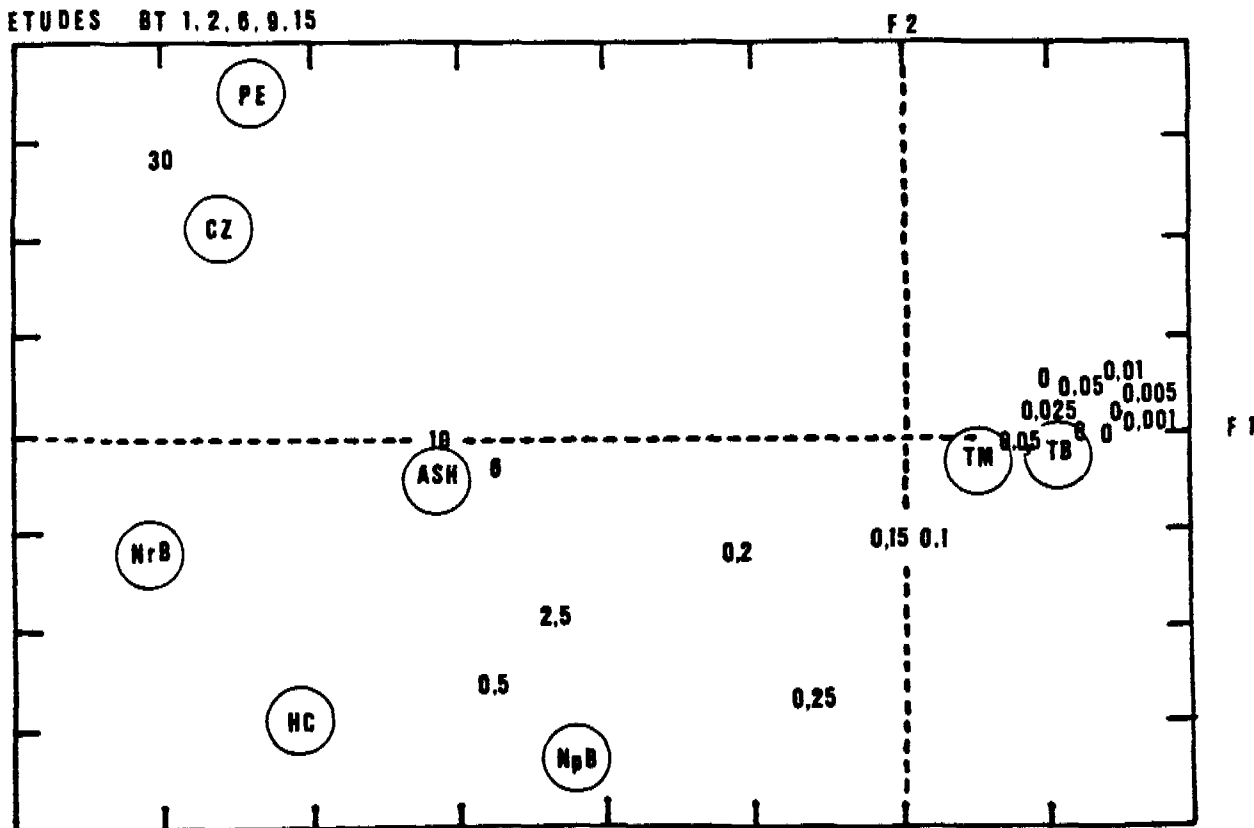


FIGURE 23 : analyse des correspondances entre doses (représentées par les concentrations en 103 ppm) et les tumeurs. Rats mâles. La séparation des tumeurs bénignes et malignes (à droite) et des cancers «spécifiques» du VC (à gauche) est peut-être le reflet du changement de cinétique biochimique aux alentours de 200 ppm.

ASI 000013618

On peut en conclure que la dose touche des organes avec des seuils d'initiation de plus en plus élevés, et le seuil d'initiation de la glande de Zymbal est plus élevé que celui du rein. Mais la surmortalité vient également de la toxicité systémique.

6. CONCLUSION

Il faut donc une analyse complète par différents moyens statistiques, dont certains peuvent être très puissants, pour avoir des chiffres ou une quantification.

DISCUSSION

PR LATARJET : Je suis très intéressé par ce qui vient d'être dit et même ce qui n'a pas été dit. On touche là un des problèmes fondamentaux, comme celui du seuil et de la relation dose-effet -linéaire ou pas. Grâce à cette analyse statistique, on a pu mettre à profit l'exceptionnelle expérience de MALTONI pour approcher des réponses à ces questions fondamentales puisqu'elles touchent aux bases mêmes d'une législation.

Il y a ici une notion qui m'est chère, c'est la notion de dose. Les «ppm» n'ont jamais été des doses, ce sont des concentrations. Les doses sont proportionnelles aux ppm quand le temps d'exposition est constant et que les conditions d'inhalation sont constantes, mais si l'animal est exposé pendant toute sa vie, et si la survie varie avec la concentration, la dose n'est plus parallèle à la concentration. Donc, ce que nous avons vu, ce sont des courbes concentration-effet, pas des doses-effets, et je vous prie de voir là tout l'intérêt que j'ai porté à cette communication et la nécessité absolue pour les cancérologues, chimistes et pour les toxicologues, de comprendre maintenant qu'il y a une rigueur d'expression, qui n'est pas toujours observée dans la littérature anglo-saxonne, mais qui est devenue indispensable. Il faut être extrêmement strict parce que l'on joue avec des conséquences considérables, philosophiques, sociales, légales, etc...

Mme HURST : Pour essayer de faire une comparaison avec d'autres substances cancérogènes connues, je voudrais poser une question précise : «dans les expériences par ingestion qui ont été faites chez le rat, quelle est la dose qui a provoqué le plus fort pourcentage de tumeurs malignes du foie, et, dans ces conditions, quel a été le temps de latence le plus court ?».

Pr MALTONI : La dose qui nous a donné la réponse la plus grande, c'est 50 mg par kg de poids corporel. On a obtenu, sur 80 animaux, 17 angiosarcomes du foie, soit une incidence de 21 %. On a observé aussi, sur des animaux non porteurs d'angiosarcomes, 5 dysplasies et 7 hyperplasies des cellules sinusoidales. Le terme moyen de latence des angiosarcomes a été de 78 semaines, mais bien sûr des tumeurs sont apparues plus tôt.

Mme HURST : 50 mg par kg de poids corporel était-ce la dose totale ?

Pr MALTONI : Non, une fois par jour, 5 jours par semaine, pour 52 semaines.

Pr VIOLA : Je voudrais ajouter que l'expérimentation de Maltoni est magnifique mais que l'extrapolation de l'animal à l'homme reste, pour moi, difficile pour beaucoup de raisons. À différentes concentrations, il y a des réponses différentes. Il y a tout le monde des enzymes que l'on n'a pas bien étudié.

action quantitative, 10 ou 50 ppm MALTONI, on obtient des réponses sur l'animal qui n'a rien à voir avec, ont une importance pour l'homme,

alors je me demande pourquoi il n'y a que 100 personnes qui sont mortes jusqu'à aujourd'hui.

Je connais très bien la situation d'exposition d'il y a 20 ou 30 ans avec 1.000 à 3.000 ppm tous les jours. En dehors de ces concentrations, il y avait des milliers de personnes qui respiraient 100 ppm de chlorure de vinyle, et 300.000 personnes ont respiré 3 ou 4 ppm. Alors, pour moi, une extrapolation quantitative à partir de 1 ppm, de 1.000 ppm... C'est une expression de recherche limitée aux animaux. Quand, pour la première fois, en 1971, je suis allé aux Etats-Unis pour discuter de tous les problèmes du chlorure de vinyle, j'ai dit : «il y a des principes fondamentaux que nous devons avant tout étudier et rechercher : y a-t-il ou non un seuil de sécurité ?». C'était il y a 10 ans et la recherche sur le chlorure de vinyle est devenue une méthode de recherche en cancérologie aujourd'hui. Je dois dire que l'analyse de toutes les recherches de MALTONI soulève une série de problèmes très intéressants.

Dr TASSIGNON : Je voudrais répondre au Pr VIOLA parce que les questions qu'il a posées : relation dose-effet chez l'animal, extrapolation des données de l'animal à l'homme, sont très importantes pour le débat de cette après-midi.

Le choix d'un modèle est déjà très difficile. Il en existe des milliers (voir ex. dans la fig. 24). Lorsque vous avez cette petite relation dose-effet (fig. 25) dans la zone des doses examinées, et que vous voulez extrapoler à des doses qui sont très faibles mais qui correspondent à la manière dont l'homme est exposé de façon permanente dans l'environnement ou dans son alimentation, vous faites un saut terrible, et toute régression se faisant avec des intervalles de confiance, votre intervalle de confiance devient extrêmement large dans la mesure où vous quittez le domaine de l'expérimentation. En outre, parmi plusieurs espèces animales, quel est le bon modèle pour l'homme (fig. 26).

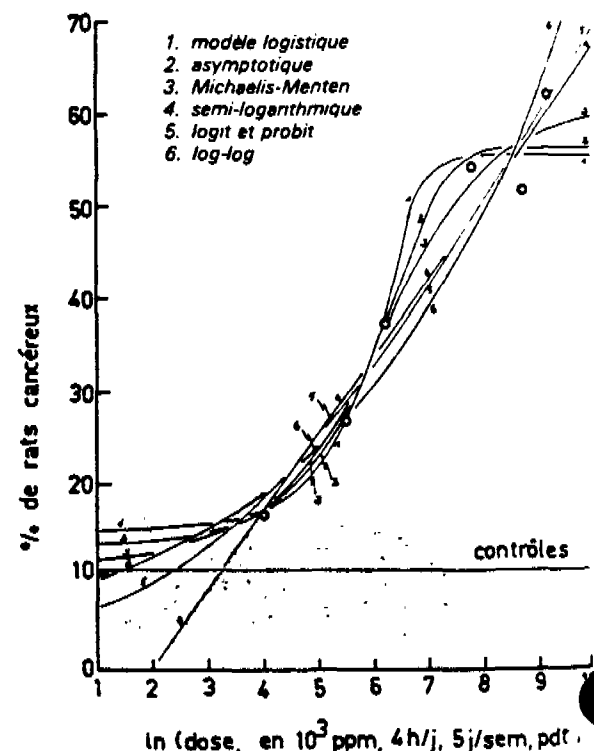


FIGURE 24 : exemples de modèles de relation dose-incidence applicables aux données de l'étude BT 1 de MALTONI sur rats Sprague-Dawley. En grisaille, l'intervalle de confiance (95 %) de la proportion de rats spontanément cancéreux.

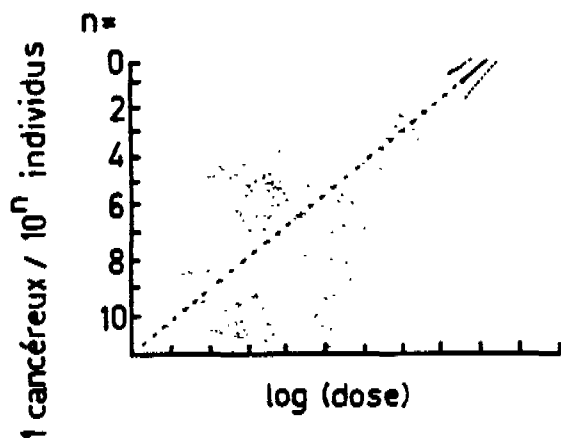


FIGURE 25 : extrapolation à partir d'une droite de régression définie pour des incidences de 10 à 100 % d'animaux cancéreux. En grisaille, l'intervalle de confiance à 95 %. D'après SHUBIK et CLAYSON, 1976.

Pr MALTONI : La réponse néoplasique dépend du tumorigramme de base, du profil enzymatique et, cela va sans dire, de la dose.

Nous savons qu'il existe, tant pour l'homme que pour l'animal, une relation entre la dose et la réponse néoplasique. Cette relation dose-effet a bien été vérifiée sur l'animal dans le cas de la cancérogénèse par le chlorure de vinyle.

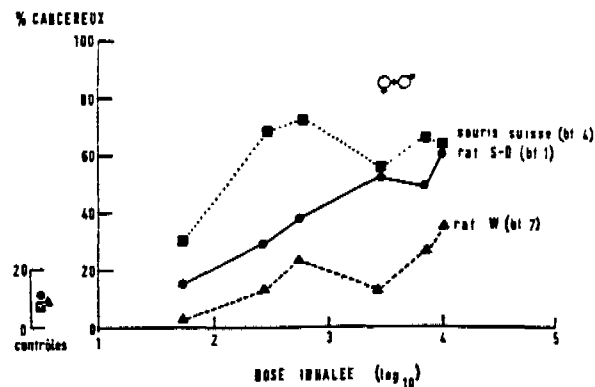


FIGURE 26 : comparaison interspécies dans les études du Pr MALTONI.

Pour ce qui concerne l'extrapolation exacte des données quantitatives de l'animal à l'homme, il est nécessaire de disposer d'informations comparables sur la susceptibilité de réponse (dont le tumorigramme de base est une expression), et le profil enzymatique pour l'animal et l'homme.

Des recherches parallèles expérimentales et épidémiologiques sur l'homme pourraient apporter une contribution extraordinaire à l'extrapolation des données de l'animal à l'homme, pas seulement dans le cas de la cancérogénèse par le chlorure de vinyle, mais pour la cancérogénèse en général.

M. Latarjet donne la parole à M. Bonnefoy (Solvay).

L'industrie du CVM et du PVC

M. Michel BONNEFOY

Je voudrais, à l'occasion de cette réunion, soulever quelques idées qui me paraissent importantes sur le plan industriel et également sur le plan humain dans l'industrie du PVC.

Il peut être utile, en premier lieu, de rappeler brièvement le schéma de production du PVC (dia n° 1).

- Deux matières premières de base :
 - l'éthylène d'origine pétrochimique,
 - le chlore, obtenu par l'électrolyse du sel, opération industrielle qui produit, en parallèle, de la soude caustique, alcalin de base de l'industrie chimique.
- La synthèse du chlorure de vinyle monomère : procédé, sous pression et continu, qui impose des circuits étanches. Les installations construites en plein air sont du type pétrochimie. Le personnel est peu nombreux.
- La polymérisation du chlorure de vinyle en polychlorure de vinyle : c'est une opération discontinue, comportant de nombreuses interventions manuelles. C'est là que, autrefois, a existé le plus grand risque d'exposition au chlorure de vinyle ; en particulier lorsque le nettoyage des cuves de polymérisation était effectué manuellement.
- Enfin, en aval, la transformation de la résine de PVC en produits finis, soit directement, soit par l'intermédiaire de mélanges prêts à l'emploi.

Quelle est l'importance du PVC dans notre société d'aujourd'hui, une société qui est de nature technique, industrielle et qui est fondée sur l'emploi de matériaux artificiels, que ce soient l'acier, le ciment, le verre ou les matières plastiques ?

La consommation mondiale de PVC en 1976 a été de 9,2 millions de tonnes, celle de l'Europe Occidentale de 3,4 millions de tonnes (dia n° 2).

Pour illustrer ces chiffres, situons la consommation de PVC par rapport à celle d'autres matériaux, peut-être plus communément connus. En CEE, le PVC représente :

- le 1/4 de toutes les matières plastiques,
- autant que tous les caoutchoucs, y compris les pneumatiques pour l'automobile,
- plus que la consommation d'aluminium primaire.

En amont, il faut souligner que 30 % de la production de Cl_2 est fixée dans le PVC et que, de ce fait, de la soude caustique est mise, en même proportion, à la disposition de l'industrie. Or, sur les marchés, si le Cl_2 est en excès, la soude caustique fait défaut. Le PVC joue donc un rôle indispensable à l'équilibre de plusieurs secteurs industriels consommateurs de soude caustique, certains d'importance stratégique pour notre économie.

En aval, le PVC se retrouve dans de multiples applications où ses nombreuses propriétés : qualités mécaniques, non inflammabilité, inaltérabilité, compétitivité économique, en font un matériau apprécié, souvent irremplaçable. Je citerai deux exemples à titre d'illustration :

- dans le secteur du bâtiment : la moitié des matériaux

plastiques mis en œuvre sont du PVC, ainsi :

- . en France, 1 tuyau sur 2 est en PVC
- . en Allemagne, 1 chassis de fenêtre sur 2 est en PVC ;
- autre exemple, l'emballage alimentaire et plus particulièrement les flacons :
 - . en France, 2 bouteilles de vin sur 25
 - 20 bouteilles d'eau sur 25
 - 17 bouteilles d'huile sur 25
 - 20 bouteilles de vinaigre sur 25

sont en PVC.

Ces quelques points de repère pour souligner que le PVC n'est pas un gadget mais un matériau de base. Il n'est donc pas envisageable, socialement, de l'ignorer, encore moins de l'interdire.

Si la production présente des risques, il incombe aux agents sociaux : industriels, travailleurs, scientifiques, autorités, de s'employer à les maîtriser et à les éliminer.

Quelle est la population directement impliquée dans la production du PVC ? Il est bien évidemment difficile de la recenser avec précision - les conférenciers qui présenteront les enquêtes épidémiologiques vous expliqueront les obstacles auxquels on se heurte dans ce domaine -, il est possible toutefois de l'estimer.

Actuellement, en Europe occidentale, le personnel employé à la production du chlorure de vinyle monomère et du polychlorure de vinyle est de l'ordre de 16.000 personnes. Au plan mondial, une extrapolation fondée sur la production de PVC conduit au chiffre de 40.000 personnes.

Pour représenter la population totale employée ou ayant été employée à la fabrication du PVC, il faut prendre en compte deux autres facteurs :

- l'augmentation avec le temps du nombre de personnes employées à la production du PVC,
- le renouvellement de ce personnel.

Ce graphique (dia n° 3), résultat d'une enquête effectuée en Grande Bretagne par l'Employment Medical Advisory Service, illustre bien ces deux aspects :

1. Début de l'industrie du PVC dans les années 1940-1950 : croissance exponentielle du personnel employé jusqu'aux années 1973-1974, et ce qui n'apparaît pas ici, une moindre progression des effectifs pendant les dernières années en relation avec la crise économique et le ralentissement qui en a résulté pour la production de PVC.

2. Le nombre d'anciens employés est sensiblement égal au personnel en activité. Sur cette base, on peut, en grossière approximation, estimer que la population ayant travaillé ou travaillant dans le domaine de la production du VC et du PVC est de l'ordre de 80.000 personnes pour le monde entier.

Je voudrais, et c'est un aspect délicat, évoquer les cas de décès par angiosarcome hépatique - affection dont la relation avec l'exposition à des doses élevées de chlorure de vinyle est manifestement établie.

Matières de base

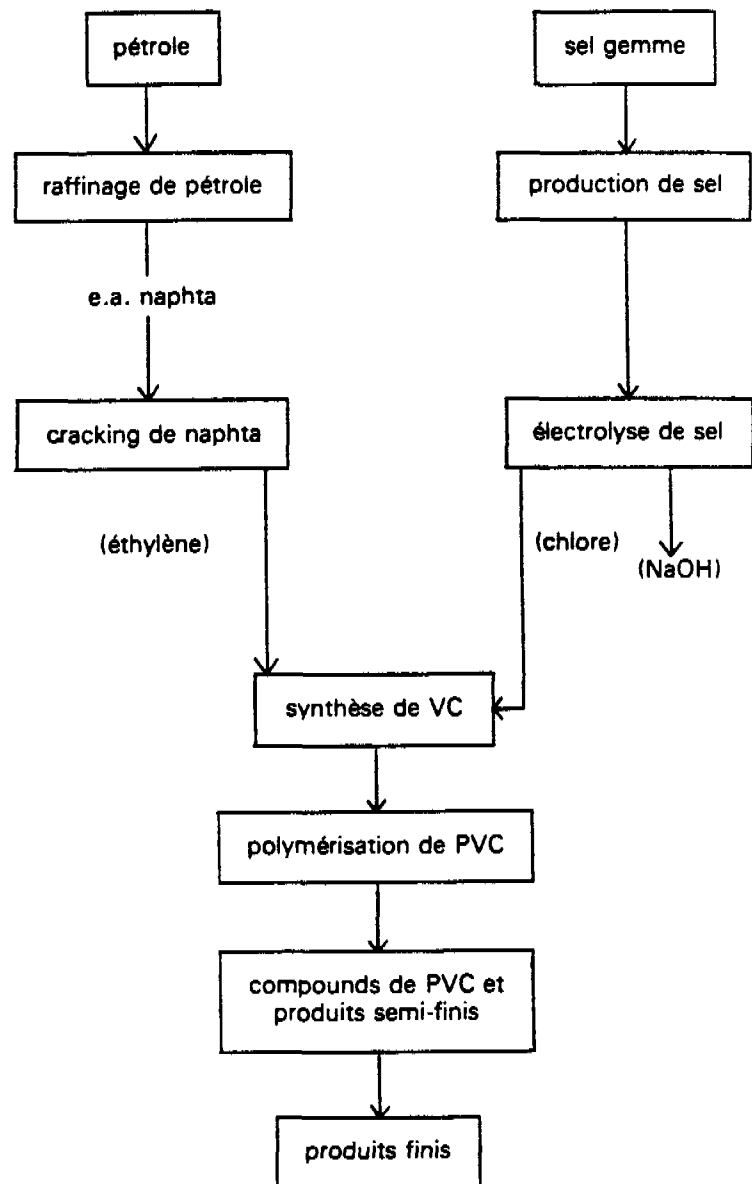
Matières premières

Production de VC

Production de PVC

Transformation du PVC

Produits en PVC



Diapositive n° 1 : Schéma de production du PVC

1. CONSOMMATIONS DU PVC (1976)

MONDE	9,2 Millions de Tonnes
EUROPE	3,4 Millions de Tonnes
C E E	2,9 Millions de Tonnes

2. IMPORTANCE DU PVC (C E E - 1976)

MATIÈRES PLASTIQUES	12-13 Millions de Tonnes
PVC	2,9 Millions de Tonnes
CAOUTCHOUC	2,9 Millions de Tonnes
ALUMINIUM	2,0 Millions de Tonnes

3. INDUSTRIES EN AMONT

PVC = 30 % DU CHLORE ET DU NaOH

4. INDUSTRIES EN AVAL

EXEMPLES :

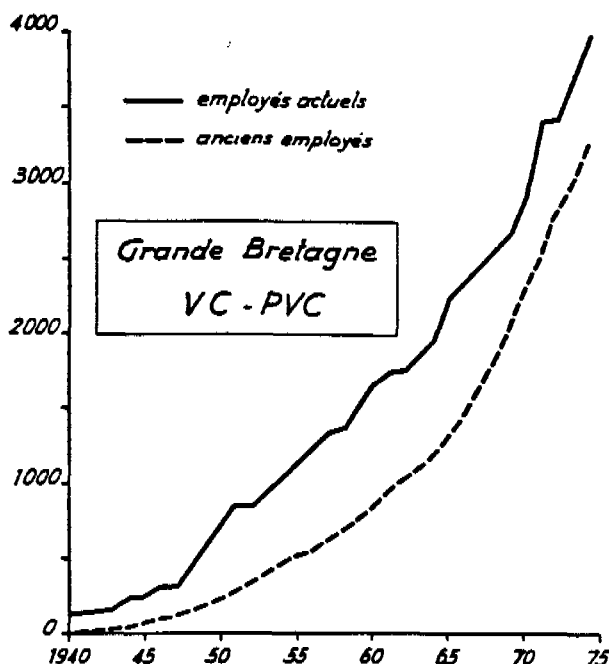
BÂTIMENT

50 % des plastiques mis en œuvre
(C E E)
1 tube sur 2 (France - Allemagne -
Hollande)
1 chassis de fenêtre sur 2
(Allemagne)

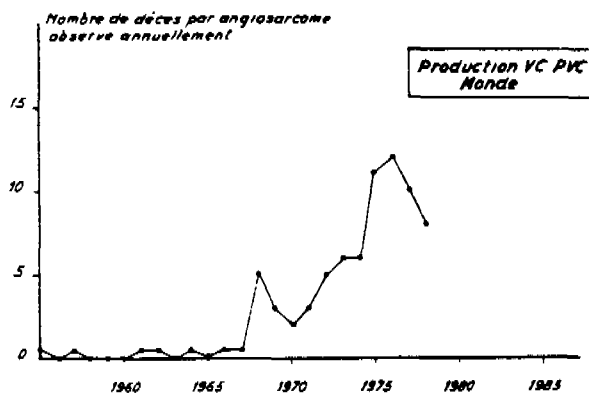
FLACONNAGE

VIN 2 bouteilles sur 25 (France)
EAUX 20 bouteilles sur 25 (France)
HUILES 17 bouteilles sur 25
(France)
VINAIGRE 20 bouteilles sur 25
(France)

Diapositive n°2 : Consommation de PVC



Diapositive n° 3 : Nombre de personnes employées actuellement et nombre total de personnes qui ont quitté cette industrie chaque année depuis 1940.



Diapositive n° 4 : Nombre de cas identifiés

Ce graphique (dia n° 4) montre la courbe de l'évolution du nombre de cas identifiés en fonction du temps. On observe une rapide progression à partir des années 1967-1970 qui culmine en 1976, et ce qui semble être une stabilisation en 1977 et 1978.

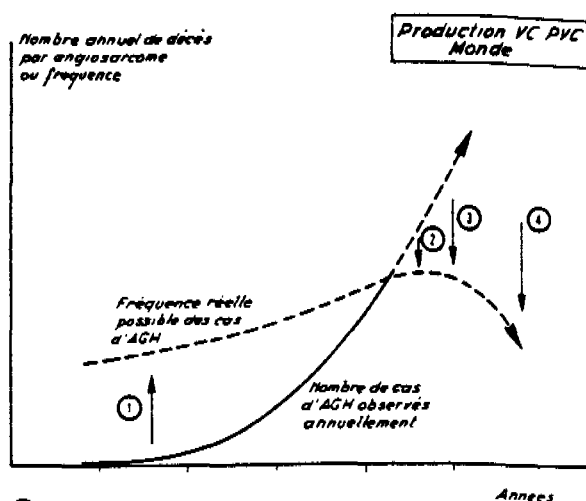
Je voudrais sur ce sujet faire quelques remarques illustrées par cet autre graphique (dia n° 5), strictement qualitatif :

- la première courbe, est celle du graphique précédent. Comment va-t-elle évoluer dans les années futures ?

- la deuxième courbe essaie de répondre à cette interrogation : c'est l'image de la fréquence des cas réellement survenus, c'est-à-dire le nombre de cas effectifs chaque année rapporté à la population exposée. Nous pouvons faire apparaître :

- en 1, une sous-évaluation dans les années 1940-1950 car la détection a été certainement incomplète ;

- en 2, une progression plus modérée dans les années 1960, compte tenu de l'augmentation rapide des populations exposées ;



- ① Détection incomplète
- ② Augmentation du nombre des personnes exposées
- ③ Diminution des niveaux d'exposition dans les années 1960
- ④ Effet de la mise en œuvre des nouveaux Standards de salubrité

Diapositive n° 5 : Nombre de cas effectifs

- en 3, l'effet espéré de la réduction des niveaux d'exposition dans les années 1960 et le début des années 1970, premiers résultats des efforts en relation avec la prévention de l'acro-ostéolyse dont le Dr BERROD nous a dit quelques mots ce matin ;

- enfin, en 4, 15 à 20 ans après la mise en œuvre des réductions drastiques d'exposition opérées dès 1974-1975 : la raréfaction des cas.

La stabilisation du nombre des cas observés en 1977 et 1978 permet-elle d'espérer que nous atteignons actuellement la zone 3 ? La question est posée.

Je souhaite, en forme de conclusion, avancer quelques idées :

- l'expérimentation animale - les découvertes du Dr VIOLA et les travaux remarquables du Pr MALTONI en sont l'illustration - a joué un rôle fondamental dans l'histoire de la toxicité du chlorure de vinyle. Elle a permis de mettre en évidence son effet cancérigène, d'identifier chez l'animal - des organes cibles et de confirmer l'hypothèse d'une relation entre la dose et l'effet.

L'expérimentation animale porte, malheureusement, en elle-même ses limites :

- les populations animales exposées sont trop faibles numériquement pour permettre une exploitation statistique des résultats aux faibles doses ;

- et surtout, il n'y a pas actuellement d'extrapolation quantitative possible entre les différentes espèces animales et, encore moins, de l'animal à l'homme.

L'épidémiologie humaine - et je vous prie d'excuser cette anticipation sur le thème de cet après-midi - pallie les faiblesses de l'expérimentation animale. Dans le cas du chlorure de vinyle, la réalité est que, malheureusement, les populations exposées ont été nombreuses. Mais surtout, l'épidémiologie humaine analyse directement le comportement de l'homme - être complexe dans un environnement complexe. Cette recherche est, à mon sens, primordiale.

Toutefois, expérimentation animale et épidémiologie humaine ne sont que des méthodes d'étude a posteriori. Dans les deux cas, on analyse des situations de fait, on constate des résultats.

En tant qu'ancien ingénieur d'usine, je pose la question : ne convient-il pas également d'orienter les efforts de la recherche scientifique vers une meilleure connaissance de la fonction cancérogène du chlorure de vinyle, vers l'étude des différents stades de développement des tumeurs : pourquoi, comment agit le chlorure de vinyle ?

Nous manquons cruellement de connaissances dans la détection des signes précoces du développement de la maladie chez ceux qui ont été exposés dans le passé, ainsi que de moyens thérapeutiques lorsque l'atteinte par angiosarcome est confirmée.

Sous un aspect plus industriel, il est certain que les différentes formes d'exposition au chlorure de vinyle ont été réduites à des niveaux très faibles par un effort considérable de l'industrie. A ce stade, il devient important pour la collectivité de situer précisément la réalité du risque associé à l'exposition du chlorure de vinyle, par rapport aux autres risques sociaux, afin que les ressources de cette même collectivité soit utilisées là où l'action sera la plus efficace.

Dans cette perspective également, la recherche fondamentale des mécanismes d'action du chlorure de vinyle doit contribuer à apporter une réponse.

Ce sont là des questions que je pose aux éminents scientifiques de votre Club de Cancérogénèse Chimique.

Pr TRUHAUT : Vous avez, M. BONNEFOY, mis en parallèle les données de l'expérimentation animale et les données qu'on peut obtenir par l'épidémiologie sur des groupes humains exposés. Vous avez dit que le facteur limitant, c'était l'incertitude. Je voudrais attirer votre attention et l'attention de nos auditeurs sur le fait qu'en ce qui concerne les faits à long terme, l'épidémiologie humaine comporte un facteur limitant qui est le temps d'observation. Dans le cas du chlorure de vinyle, nous avons un exemple où l'expérimentation animale et les enquêtes épidémiologi-

ques se sont trouvées mélangées. En effet, on a dit ce matin qu'il y a eu 3 grands stades dans la détection des risques liés à l'exposition au chlorure de vinyle.

Au départ, on savait qu'il s'agissait d'une substance inflammable, neuro-toxique et, en conséquence, les toxicologues avaient fixé des limites pour l'exposition professionnelle. Puis, brusquement, vers 1963, il y a eu la découverte par l'épidémiologie humaine des effets vaso-moteurs, au niveau des extrémités des membres supérieurs avec des perforations au niveau des doigts : le syndrome d'acro-ostéolyse.

C'est parce que le Pr VIOLA a voulu tenter par l'expérimentation animale d'établir les mécanismes de production de ce syndrome d'acro-ostéolyse que, alors qu'il ne s'y attendait pas, il a mis en évidence, à des doses considérables, des effets cancérogènes en diverses localisations. Ensuite, on est passé à une expérimentation en profondeur, et c'est ce que le Pr MALTONI nous a exposé ce matin. Tout ceci s'est trouvé mélangé, et il s'est trouvé que, dans ce cas, les données de l'expérimentation animale sur l'effet cancérogène ont conduit les épidémiologistes à faire faire des enquêtes rétrospectives et à mettre en évidence la production, en particulier, de tumeurs très spéciales, les hémangiosarcomes du foie. Voyez comme, dans le domaine cancérologique - et je ne saurais personnellement séparer l'étude des risques cancérogènes de celui des risques toxiques -, il y a une nécessité d'étroite liaison entre les deux disciplines, toxicologiques et cancérologiques, par l'expérimentation et les enquêtes épidémiologiques.

Le Professeur LATARJET donne la parole au Dr LAZARD de Rhône-Poulenc en précisant qu'il est médecin du travail, rapporteur à la Commission Médicale Française sur le chlorure de vinyle monomère et qu'il est le représentant français à la Commission Européenne des Fédérations des Industries Chimiques.

Enquêtes européennes

Docteur Pierre LAZARD

Je serai bref. Je serai d'autant plus bref qu'après le travail considérable d'expérimentation animale, nous allons passer à l'étude épidémiologique humaine, dont les conclusions seront tirées par le Pr FLAMANT qui, en tant qu'épidémiologiste, pourra également critiquer les données des enquêtes actuellement connues.

Après les premières expérimentations animales du Pr VIOLA montrant que le chlorure de vinyle était susceptible d'induire des tumeurs cancéreuses, il apparut nécessaire, pour de nombreux chercheurs, de mener des enquêtes épidémiologiques pour déterminer dans quelles proportions le chlorure de vinyle pouvait être responsable de l'accroissement du risque pathologique, en particulier cancéreux, chez les ouvriers exposés. Les travaux du Pr MALTONI, dans leurs premières conclusions, précisaient les organes cibles, et plus spécialement, la survenue statistiquement significative d'angiosarcomes hépatiques chez les animaux observés. Ces résultats conduisirent à rechercher encore plus précisément l'incidence de l'exposition au chlorure de vinyle sur le nombre d'angiosarcomes hépatiques et, d'autre part, confirmèrent la nécessité d'études statistiques concernant les populations exposées. Ces études, menées en Europe Occidentale, ont rencontré de multiples difficultés pour connaître les durées d'exposition, les années d'exposition, les degrés d'exposition. Chacune d'elles a, ou peut encore faire l'objet de discussions passionnées.

Dans le cadre de cette réunion, nous nous proposons très simplement de faire le point des connaissances épidémiologiques qu'un médecin du travail praticien peut percevoir, en rapportant pour chacune des contrées européennes, les travaux essentiels publiés, en nous attachant surtout aux conclusions des enquêtes de mortalité par cancer. Il faut souligner au passage le rôle du comité médical chargé de l'étude de la pathologie du chlorure de vinyle au sein du CEFIC qui, sous la présidence du Dr de BOER, a centralisé la plupart des informations européennes et en a tiré des conclusions d'ordre général ; et celui du Centre International de Recherche sur le Cancer, sur le plan de la centralisation des recherches internationales. En effet, dans certains pays tels que la Hollande, la Norvège par exemple, la population totale exposée aux risques du chlorure de vinyle est trop faible pour que l'on puisse raisonnablement en tirer des conclusions statistiquement valables. Selon les études, les conclusions peuvent être très différentes. Les auteurs suédois BYREN et Coll. ont publié, en 1976, une étude qui portait sur l'ensemble des ouvriers d'une seule usine de polymérisation au cours des années 40. Sur un total de 771 personnes, 21 avaient été perdues pour l'enquête. Les degrés d'exposition n'ont pu, comme c'est souvent le cas, être déterminés d'une façon précise, en l'absence de mesures systématiques des teneurs atmosphériques en CV, telles qu'elles sont connues actuellement dans nos usines. En effet, les teneurs des atmosphères étaient, à l'époque, appréciées «grosso modo» et non pas comme maintenant au moyen de chromatographes en phase gazeuse qui permettent de connaître sur le mois, la semaine, la journée, l'année, les moyennes des taux d'exposition.

Dans le groupe examiné, il a été noté 4 à 5 fois plus de tumeurs pancréatiques que dans la population générale, avec deux cas d'angiosarcomes hépatiques en 1967. Le nombre des tumeurs cérébrales et des suicides ne différait pas de ce que l'on constatait dans la population générale. Par contre, les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires étaient significativement plus élevées. Les auteurs remarquent que dans le groupe concerné aucune recherche précise n'a été faite concernant les modes de vie et les facteurs favorisant les maladies chroniques, dégénératives ou cardio-vasculaires. Il faut signaler en correspondance avec cette étude le travail entrepris par ELINDER et CEDERLOF, axé sur la recherche de l'influence possible du CV sur l'environnement. Une étude de mortalité par cancer concernant la période de 1961 à 1974 a été effectuée dans la population suédoise proche d'une usine de fabrication de PVC, par comparaison avec une population de même importance située en dehors des risques de l'exposition. Cette étude aboutit à la constatation d'une augmentation de 50 % du taux de mortalité standardisé (TMS) pour les cancers du pancréas, par rapport à la population témoin et par rapport à la population nationale. Aucune autre augmentation n'est constatée pour les autres affections cancéreuses et il n'y a pas eu, à l'époque, de cas d'angiosarcome hépatique. Aucune explication étiologique valable ne peut être donnée concernant cette augmentation des tumeurs pancréatiques.

En 1979, HOLMBERG et Coll., toujours en Suède, font état d'une enquête concernant les employés de 4 usines de transformation du PVC, ayant été exposés au moins 3 mois aux monomères pendant une période allant de 1945 à 1974. Sur 2.073 ouvriers, 1.970 ont pu être suivis et ce groupe a été comparé à la population suédoise en regard de la mortalité pour les différentes causes de maladies et pour la morbidité cancéreuse. La mortalité par thrombose coronaire a été supérieure dans le groupe considéré et plus spécialement dans un sous-groupe d'ouvriers exposés au moins 2 ans au produit (11 cas contre 5 dans la population témoin). On note en outre une tendance à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité par tumeurs du tractus digestif (bien que cette constatation ne soit pas significative statistiquement). Cette étude doit faire l'objet, de la part des auteurs, d'un suivi pour apprécier exactement sur les années à venir l'évolution de ces pourcentages.

En Grande Bretagne, DUCK et ses collaborateurs publient, en 1975, une étude de mortalité concernant les travailleurs d'une seule usine de polymérisation : sur une population de 2.100 ouvriers mâles exposés pendant une période atteignant parfois 27 ans, l'étude ne montre aucun excès dans les causes spécifiques de mortalité, et les auteurs concluent que l'enquête ne permet pas de noter un accroissement de la fréquence des décès dus aux maladies cancéreuses les plus communes. Mais, en reprenant les éléments fournis par cette publication, on doit noter que WAGONER, INFANTE et SARACCI aboutissent, à l'époque, en 1976, à des conclusions très différentes. Il existe pour eux un excès de mortalité par cancers, en particulier du tractus digestif et du poumon, en relation étroite avec

l'augmentation de la durée de l'exposition. BAXTER et FOX publient, au début de l'année 1976, une enquête concernant des ouvriers de transformation du PVC. Cette étude, qui porte sur la mortalité liée à toute cause constatée entre 1970 et 1972, fait apparaître que les cancers de l'estomac et les maladies du tractus uro-génital sont statistiquement responsables d'un plus grand nombre de décès. Le nombre total de décès observé par cancers de toutes localisations est légèrement plus élevé que le nombre attendu.

Il faut attendre 1977 pour une étude très importante britannique qui est faite par FOX et COLLIER et qui concerne plus de 7.000 ouvriers représentant la totalité du personnel exposé en Grande Bretagne, entre 1940 et 1975, pour des durées plus ou moins longues. Cette enquête reste actuellement, à notre connaissance, la plus importante d'Europe en fonction du nombre de personnes concernées. Environ 99 % des ouvriers ont pu être suivis et les conclusions de ce travail font apparaître une diminution significative du taux standard de mortalité par comparaison au pourcentage national de décès par cancer en général. L'enquête ne permet pas de mettre en évidence une augmentation significative du nombre total des cancers, exception faite pour les cancers du foie et les angiosarcomes.

Cependant, les auteurs insistent sur le fait que l'impact total de l'effet du chlorure de vinyle monomère ne pourra être probablement pleinement apprécié que grâce à la poursuite d'enquêtes épidémiologiques pendant plusieurs années.

En Octobre 1978, FRENTZEL-BEYME, SCHUTZ et THIESS en République Fédérale d'Allemagne publient leurs observations à propos d'une étude de mortalité concernant 1.618 ouvriers exposés au chlorure de vinyle monomère et au PVC dans un établissement de BASF à LUDWIGSHAFEN. La méthodologie et l'analyse de cette étude sont basées sur les méthodes usuelles internationales permettant la comparaison. L'étude ne pouvant apporter de précisions suffisantes sur le degré d'exposition, la mortalité du groupe étudié a donc été déterminée par référence à des durées d'exposition de 5, 10, 15 et plus de 15 ans. Deux groupes ont été constitués, l'un comportant des ouvriers exposés avant 1960, l'autre comprenant les ouvriers ayant eu leur première exposition après 1960 jusqu'à la fin de l'étude ; ceci rejoint ce que nous a montré tout à l'heure M. Bonnefoy, 1960 étant l'année des progrès dans la fabrication et correspondant donc à des durées d'exposition moindres, alors que les années antérieures à 1960 pouvaient correspondre à des durées d'exposition beaucoup plus élevées. Des groupes de référence ont aussi été étudiés, comportant, premièrement la population de la ville de Ludwigshafen (180.000 hab.), deuxièmement la population d'une région complète qui groupait 3 millions 1/2 d'habitants. Enfin, un troisième groupe de témoins internes à l'établissement : 1.960 ouvriers d'une fabrication de styrène. Au terme de cette étude, il a été constaté moins de cirrhose du foie et moins d'infarctus myocardiques que ce que l'on attendait. Il n'avait pas été constaté d'angiosarcomes hépatiques dans cette usine. Le nombre de cas de décès par cause naturelle (définition internationale : ICD 0796) est aussi moins important. Le nombre de décès par cause non naturelle (ICD 800 999) est très proche du nombre attendu. On a noté 3 affections avec une plus grande fréquence : tuberculose pulmonaire, tumeurs malignes du colon et de l'estomac, hypertrophie prostatique. La durée de l'exposition ne semble pas avoir eu une influence significative sur une augmentation du pourcentage de mortalité après de longues périodes d'exposition. Les auteurs remarquent d'ailleurs que les observations faites dans d'autres études ne sont pas confirmées par leur enquête en ce qui

concerne une augmentation significative des tumeurs cancéreuses du cerveau, du poudron ou du foie. Ils soulèvent l'hypothèse que ces différences sont peut-être dues à effet dose-réponse considérant que le niveau d'exposition au chlorure de vinyle monomère dans leur établissement, toujours été relativement bas par comparaison aux établissements où ont été menées des enquêtes similaires.

REINL et ses collaborateurs ont terminé, en 1977, une étude concernant tous les établissements du LAND NORD RHEIN WESTFALEN, qui a été publiée la même année et présentée, en particulier au 19ème Congrès International de Dubrovnik, en Septembre 1978. Cette étude comprenait 3 groupes : un groupe d'ouvriers exposés, un groupe contrôle, un groupe d'ouvriers des industries de transformation. La durée d'exposition et les classes d'âge ont été prises en considération. Les résultats de cette étude font apparaître des conclusions assez différentes des enquêtes, en particulier en regard de l'enquête britannique de FOX et COLLIER. En mars 1979, cependant, les Drs REINL et GRESSER, auteurs de cette publication, au cours d'une rencontre avec les Drs De BOER du CEFIC et ADAMS, ainsi que le Dr PADDLE, ont apporté des modifications aux tableaux publiés, ces changements doivent d'ailleurs faire l'objet d'une nouvelle diffusion. A la suite de ces rectifications, les conclusions de l'enquête apparaissent de la façon suivante : premièrement, le taux standard de mortalité pour les tumeurs en totalité n'est pas augmenté de façon significative dans le groupe I des exposés ; deuxièmement, il n'y a pas non plus d'accroissement significatif du nombre des cancers par comparaison avec la population mâle d'Allemagne ; troisièmement, le taux standard de mortalité pour les tumeurs du système lymphopoiétique est augmenté de façon assez significative ; enfin, le TSM pour les tumeurs du tractus digestif est globalement plus élevé et plus spécialement en ce qui concerne les tumeurs gastriques. Pour les tumeurs hépatiques, il apparaît très nettement augmenté, angiosarcome inclus. On note une nette augmentation d'accidents cardio-vasculaires, mais cette augmentation se retrouve de manière à peu près identique dans les trois groupes comparés. Pour le groupe contrôle, on note par ailleurs une augmentation significative du TSM par tumeur maligne du foie ainsi que par affections cardio-vasculaires. Le TSM, pour l'ensemble des tumeurs d'un organe n'est pas augmenté ; il n'a pas non plus été constaté d'accroissement significatif du nombre de tumeurs du cerveau et du système respiratoire dans le groupe des ouvriers de production.

C'est aussi au 19ème Congrès International de Médecine du Travail que BERTAZZI, VILLA, FOA et collaborateurs présentent une enquête épidémiologique italienne publiée auparavant et concernant 4.777 ouvriers répartis dans 9 usines de production situées dans des régions différentes d'Italie. Ce groupe représente environ 86 % du personnel ayant été exposé au chlorure de vinyle : la population étudiée comprenait les ouvriers en activité au moment de l'enquête (1975-1977), les ouvriers ayant été exposés dans le passé et mutés dans d'autres secteurs, et les ouvriers antérieurement exposés et retraités ayant cessé toute activité professionnelle. 3 niveaux d'exposition ont été définis : faible, moyen et élevé. Une partie de l'enquête concerne des résultats cliniques et biologiques pour 4.713 ouvriers. En ce qui concerne l'étude de mortalité, la période de référence considérée est donnée par la date de début de production dans les différentes usines.

En l'absence de registres officiels adéquats en Italie, les données ne peuvent être qu'indicatives. Chez les ouvriers décédés (64, soit un peu plus de 1,3 % du total), tumeurs malignes apparaissent comme responsables ou décès dans 48,3 % des cas, 30 % étant des tumeurs du foie et des voies biliaires dont 3 angiosarcomes. Ce pourcentage de 48 % représente approximativement le double du pourcentage « attendu ».

A l'occasion d'une réunion du Comité Médical du CEFIC à Milan (29 Mai 1979), le Dr FOA a bien voulu nous donner quelques commentaires sur cette enquête. En ce qui concerne particulièrement l'étude de morbidité clinique et biologique, il a indiqué que les données retenues doivent être considérées avec prudence compte tenu de l'absence de groupe de contrôle approprié et de différences possibles dans les méthodes d'examen et de diagnostic. Pour l'étude de mortalité, plus spécialement en ce qui concerne les tumeurs cancéreuses, il apparaît une augmentation du TMS dans certaines usines, bien qu'en général les écarts soient relativement faibles.

En France, rien n'a été publié jusqu'à ce jour, mais c'est une lacune qui va être comblée. Les médecins du travail

des usines françaises pour les productions chlorure de vinyle / PVC, constitués en un groupe d'études, ne se sont pas désintéressés de la question, recueillant patiemment, et avec beaucoup de difficultés parfois, les documents qui permettent de faire un relevé des décès survenus chez les ouvriers du chlorure de vinyle pour en tirer une appréciation d'incidence. Ils ont publié, au Congrès de Dubrovnik, en Septembre 78, l'ensemble des informations cliniques sur les 10 cas français d'angiosarcomes connus à l'époque ; ils ont apporté une contribution au matériel d'étude dont le Pr FLAMANT et Mme TIRMARCHE nous entretiendront tout à l'heure : l'enquête de mortalité conduite par mon ami le Dr PIERRE et le Dr TASSIGNON à l'usine de Tavaux illustrera bien cet effort.

Enquêtes Solvay (Tavaux, France)

Docteur Claude PIERRE

A l'usine de Tavaux dans le Jura où le groupe Solvay polymérise le chlorure de vinyle depuis 1953, une enquête épidémiologique de mortalité a été réalisée sur 1.482 travailleurs exposés aux monomères pendant leurs fonctions dans l'usine entre le début de la production en 1963 et le 31 Décembre 1976. La collecte des données a été réalisée à l'usine par le service du personnel et le service de fabrication ainsi que le service médical. Le but de notre étude était d'établir l'effet que pouvait avoir une exposition professionnelle au chlorure de vinyle sur la santé du personnel exposé tout au long de 24 années de production de VC, PVC dans cette usine. Le nombre de décès apparaissant au cours de la période considérée est comparé à celui qui serait attendu dans une population contrôle qui aurait même sexe, même répartition des classes d'âge et qui aurait vécu pendant la même époque historique, et dont le taux de mortalité est jugé normal. L'approche la plus fidèle eut été de choisir pour chaque sujet exposé au CV un sujet de référence ayant même sexe, même âge, même charge de travail, mêmes habitudes tabagiques et alimentaires, même niveau socio-professionnel et résidant dans le voisinage du premier. Cependant, pour faire avancer l'enquête et la produire avant la fin de l'année 1976, il a été fait appel, comme dans les enquêtes analogues, au taux de mortalité de la population française publié dans l'annuaire de statistiques sanitaires mondiales de l'Organisation Mondiale de la Santé. L'enquête a englobé tous les travailleurs masculins : ouvriers, agents de maîtrise, employés et cadres, qui ont été exposés aux monomères au cours de leurs fonctions dans les unités de synthèse du chlorure de vinyle, de polymérisation et de compoundage jusqu'à l'emballage et au magasinage. Le laboratoire et le hall d'essai des méthodes de polymérisation sont inclus également. Les équipes d'entretien des installations et le personnel intervenant dans la fabrication de co-polymères du chlorure de vinyle et du chlorure de vinylidène ont aussi été ajoutés. Le service du personnel de l'usine est en possession des fiches permettant un relevé précis des personnes exposées.

1.482 personnes ont ainsi été recensées. Une fiche individuelle a été établie comportant nom, prénom, date de naissance, date du décès éventuel, date et période d'emploi dans les différents services de la division matière plastique, fonctions occupées et, le cas échéant, diagnostic de décès. 6 personnes dont l'activité était insuffisamment connue ont été écartées ; aucun décès n'y avait d'ailleurs été observé. 5 femmes, parmi lesquelles on notait un décès ont été exclues des calculs statistiques parce que trop peu nombreuses. Enfin, 160 individus ont dû être refoulés parce qu'il n'a pas été possible de savoir s'ils étaient vivants ou morts à la fin de l'enquête (nous en reparlerons plus loin). Le décompte laisse donc 1.311 fiches exploitées. L'exposition a été caractérisée par son intensité. En l'absence de données précises sur le niveau d'exposition individuel de CV dans le passé, ces niveaux d'exposition ont été estimés à partir des fonctions occupées pendant le travail en milieu pollué. Une historique de carrière détaillée au mois près a pu être obtenue du Service du Personnel de l'usine.

Une étude de l'évolution des définitions de fonctions

aboutit à isoler 6 fonctions-type de la plus à la moins exposée :

1. ouvrier nettoyeur et vidangeur d'autoclaves et préposé à la filtration latex-slurry,
2. assimilée à la précédente, sur installations moins anciennes,
3. ouvrier d'entretien des autoclaves
4. agents de maîtrise et autres ouvriers que ceux spécifiés ci-dessus, travaillant à l'intérieur des salles d'autoclaves,
5. tous agents de maîtrise et ouvriers travaillant à l'intérieur des halls de synthèse et liquéfaction du CV à partir de l'acétylène ou au chargement-déchargement des wagons-citernes de chlorure de vinyle et les ouvriers d'autoclaves du secteur IXANS (copolymères).
6. Enfin, toutes les autres fonctions non spécifiées ci-dessus.

En fabrication, un travail de reconstitution des niveaux d'exposition ayant existé dans le passé fut entrepris de 1953 à 1976, l'évolution technique des différents chantiers fut retracée avec les dates marquantes des changements de modes opératoires ou de technologie (soufflage dans les autoclaves, lavage hydraulique automatique, aspiration sur les autoclaves, etc...), définissant ainsi 5 périodes différentes. Compte tenu de ces éléments et de dosages sporadiquement effectués, il était permis d'établir des grilles donnant, par service et par fonction, l'évolution probable des teneurs moyennes en CV au cours du temps. Les teneurs moyennes ont été réparties en 3 degrés d'intensité : le degré 1 correspond à une exposition «faible», le degré 2 à une exposition «moyenne» et le degré 3 à une exposition «forte». Pour une même fonction, le degré de risque a évolué au cours du temps (dans les 5 périodes définies), sous l'influence des assainissements résultant des mesures techniques de prévention.

L'INDICE D'EXPOSITION

L'exposition de chaque travailleur a été caractérisée par un indice tel que celui défini dans l'étude de TABERSHAW et coll. (1974). Cet indice a les «dimensions» d'une moyenne pondérée par le temps qui ne serait pas exprimée en unité de concentration, mais en degré d'intensité sur une échelle qui va de 1, niveau le plus bas, à 3, niveau le plus élevé. Cet indice -appelé plus loin indice d'exposition- est calculé en multipliant le nombre de mois passés dans une fonction donnée par le degré d'intensité attribué à cette fonction à une époque donnée, en faisant la somme de ces produits et en divisant le total par le nombre de mois d'exposition au VC au cours de la carrière du sujet.

DURÉE DE L'EXPOSITION

L'exposition de chaque travailleur a été caractérisée également par sa durée totale, définie comme étant la somme des durées partielles de travail en milieu contaminé à l'intérieur de la division. Le temps de la carrière d'un individu qui se serait déroulé en dehors de ces fabrications a été systématiquement décompté.

Le relevé de l'état de vie et de mort a exigé un effort de

dépistage important pour le groupe des licenciés et des démissionnaires, parfois expatriés. Il a été néanmoins réalisé avec une efficacité remarquable par le service médical et le service du personnel de l'usine. Environ 8 % des individus ont été contactés par voie postale, au moyen d'un questionnaire. La condition vitale de 160 hommes démissionnaires ou licenciés (10,8 % des 1.482 individus exposés) n'a pas pu être obtenue. Ces «non-répondants» sont ventilés de la manière suivante :

Indice d'exposition	Durée d'exposition		
	< 5 ans	5 <= 15 ans	15 ans
< 2	114	21	2
> 2	10	8	0

Une analyse a montré qu'ils avaient été, en moyenne, exposés moins longtemps (3,1 ans contre 9,5 ans pour l'effectif étudié). Ce groupe a été exclu des calculs, comme dans les enquêtes épidémiologiques déjà publiées. Le problème des «non-répondants» dans une enquête épidémiologique se trouve ainsi posé. Constituent-ils un échantillon aléatoire indissociable de l'effectif global -et pouvant ainsi lui être assimilé- ou bien, ce groupe est-il caractérisé par une mortalité anormalement élevée, du fait que les individus sensibles se seraient soustraits spontanément au risque -éventuellement en vain ? Dans ce cas, il pourrait y avoir ségrégation des décès dans le groupe des démissionnaires et licenciés non retrouvés. La question reste sans réponse dans toute enquête épidémiologique.

LISTE DES DONNÉES

Pour chacun des individus faisant partie de l'enquête, les renseignements successifs suivants étaient connus : nom, prénom, condition vitale au 31.12.1976, date de naissance, date du décès éventuel, date de la première exposition, date de la dernière exposition connue au 31.12.1976, durée d'observation (en années et mois), durée d'exposition (en années et mois) et l'indice représentant le niveau d'exposition moyen au cours de la carrière de l'intéressé.

TRAITEMENT DES DONNÉES

ANNÉES-HOMMES D'OBSERVATION ET STANDARDISATION SELON L'ÂGE, LE SEXE ET L'ANNÉE

La présentation des statistiques nationales de mortalité a conditionné les transformations qu'ont dû subir les données brutes recueillies à Tavaux. Ces statistiques indiquent le nombre de décès survenant chaque année dans la population masculine (ou féminine) française, prise globalement ou fractionnée en classes d'âges de 10 années chacune.

Chaque année-homme apportée par le même individu est indépendante des autres années-hommes qu'il a apportées à l'enquête, et est ainsi considérée comme l'expérience d'une année de vie d'un homme -le même bien sûr- dont l'exposition au toxique en dehors de l'année considérée est simplement ignorée. Cette hypothèse selon laquelle, chez le même individu, les années d'exposition constituent un risque cumulatif pour la santé, est l'hypothèse «nulle» que l'enquête épidémiologique est censée rejeter ou accepter.

Jusqu'au 31.12.1976, chaque travailleur de Tavaux soumis à l'enquête a contribué chaque année à l'enquête épidémiologique en y ajoutant une année de vie, soit une année-homme.

Chaque année, ces années-hommes ont été ventilées par tranches d'âges afin de pouvoir comparer la mortalité dans la population observée et dans la population contrôlée pour des tranches équivalentes. En effet, la répartition des tran-

ches d'âges dans une population au travail est très différente de celle qui existe dans la population nationale. Afin de ne pas réduire trop les nombres, nous avons considéré des classes d'âges de 10 années d'intervalle.

ANNÉES-HOMMES D'EXPOSITION

Le total des années d'exposition réelle au chlorure de vinyle est inférieur à celui des années-hommes d'observation. Au 31 décembre 1976, un homme pouvait fort bien avoir été «observé» en vie et avoir cessé depuis plusieurs années d'être exposé au chlorure de vinyle (licenciement, démission, mutation hors du secteur VC/PVC). Pendant cette période, tout en contribuant aux années-hommes d'observation, il n'aurait plus contribué aux années-hommes d'exposition.

DÉCÈS OBSERVÉS, DÉCÈS ATTENDUS ET TAUX DE MORTALITÉ STANDARDISÉS

Tous les ans, les décès dans la population nationale sont comptabilisés et comparés aux années-hommes de vie apportées par les différentes classes d'âges de la population. Ces taux de mortalité standardisés selon l'âge et le sexe sont considérés comme normaux dans cette étude. Les années-hommes d'observation amenées par la cohorte de Tavaux ont été ventilées dans des tableaux dont les colonnes représentent des intervalles d'âges (classes d'âges) de dix en dix ans. Si, par exemple, un travailleur entre dans l'enquête en 1968 à 32 ans et est toujours en vie au 31.12.1976, il aura apporté environ 8 années-hommes à l'enquête, dont 3 se sont écoulées dans la classe d'âge de 25 à 34 ans et la colonne des années de naissance de 1935 à 1944, et le restant dans la classe d'âge tout juste supérieure de la même colonne. Des tableaux de taux de mortalité, générale et spécifique, considérés comme normaux, ont été établis de la même façon sur la base des statistiques nationales. Les taux sont spécifiques du sexe, de la classe d'âge, et de l'époque historique définie par la conjonction des intervalles d'années de naissance et d'âges. Les statistiques de 1956, 1961 et 1974 ont été choisies. La multiplication, case par case, des deux types de tableaux, fournit le nombre de décès attendus, c'est-à-dire celui qui existerait dans le groupe de travailleurs étudiés si les facteurs de risque qui les menacent ne différaient en rien de ceux qui touchent la population générale. Le rapport, multiplié par 100, entre les décès attendus, constitue le taux de mortalité standardisé.

SOUS-GROUPES

Afin de mieux interpréter les résultats en fonction des risques professionnels, la cohorte a été subdivisée en sous-groupes :

- d'une part, en considérant les groupes d'individus à indice d'exposition inférieur ou supérieur (voir égal) à 2 ;
- d'autre part, en considérant les groupes d'individus offrant des durées d'exposition soit inférieures ou supérieures à 5 ans, soit inférieures ou supérieures à 15 ans.

ANALYSE STATISTIQUE

La comparaison entre les valeurs observées et attendues a été faite en supposant une distribution de Poisson dont la moyenne est égale au nombre de décès attendus (Tables scientifiques GEIGY).

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DE L'EXPOSITION AU CHLORURE DE VINYLE À TAVAUX

Les résultats de l'enquête portent sur 1.311 hommes, totalisant 15.458 années-hommes d'observation et 12.470

années-hommes d'exposition au VC, à des degrés d'intensité divers (soit 81 % des a-h. d'observation). Les fonctions les plus exposées (fonctions de 1 à 3) ont contribué pour 11 % des années-hommes d'exposition, et les fonctions les moins exposées (fonctions de 4 à 6) ont contribué pour 89 %. A elle seule, la fonction 6, qui n'a jamais impliqué qu'une exposition minimale au VC, contribue pour 69 % des années-hommes d'exposition. La durée moyenne d'exposition était de 9,5 ans, et on a calculé pour chaque fonction-type la répartition de ces années d'exposition pour un travailleur moyen hypothétique. Il en ressort encore une fois que la cohorte examinée à l'usine de Tavaux était, dans son ensemble, essentiellement constituée d'individus occupant des fonctions à risque faible ou moyen.

Selon l'intensité de l'exposition, on constate que 7 % seulement des années-hommes d'exposition se sont passées en ambiance fortement contaminée (degré d'intensité 3), contre 18 % en ambiance moyennement polluée et 75 % à un niveau d'exposition faible (degré d'intensité 1). Le degré 3 correspond vraisemblablement à une teneur moyenne pondérée par le temps, située entre 200 et 500 ppm dans l'air ; le degré 2 à des concentrations situées entre 50 et 200 ppm ; le degré 1 à des teneurs inférieures à 50 ppm et, le plus souvent, inférieures à 10 ppm. Ces chiffres sont proposés comme « ordre de grandeur » des teneurs moyennes représentatives des 3 degrés d'intensité arbitraires qui avaient été choisis pour estimer l'intensité de l'exposition.

Comme le risque pour la santé dépend à la fois de la durée de l'exposition et de son intensité moyenne, on a ventilé la cohorte selon ces deux paramètres. On constate une nouvelle fois que les indices d'exposition (i.e.) faibles sont prépondérants (81 % de l'effectif présentent un i.e. plus petit que 1,5).

Lors de l'analyse de la mortalité observée, il sera donc absolument nécessaire d'isoler spécifiquement la mortalité de sous-groupes distincts, de manière à ce que la mortalité propre aux individus fortement exposés puisse être jugée isolément.

CAUSES DE DECES ET ANALYSE DE LA MORTALITE

25 décès ont été observés parmi lesquels 8 cancers, dont un angiosarcome du foie. Le tableau rassemble les causes de décès classées selon le numéro correspondant de la Classification Internationale des Maladies (CIM), révisée en 1965.

Parmi les causes spécifiques, 2 diagnostics n'ont pas été analysés : septicémie et intoxication alimentaire aiguë. La raison en est que la rubrique correspondante de la CIM, qui porte le numéro B 18 dans la version de 1965, a été définie différemment avant 1965, ce qui ne permet pas de reconstituer des statistiques comparables dans le temps. Il est tout-à-fait improbable que les maladies de la rubrique B 18, « toutes autres maladies infectieuses et parasitaires », aient un quelconque point commun avec le CV.

Le taux de mortalité standardisé pour l'effectif complet n'est égal qu'à 51 (25 décès observés contre 49 attendus) ; ceci est très significativement moins que prévu. La mortalité par cancer est globalement, dans les limites de la normale : 8 cas observés contre 9 attendus, mais l'un des cas est un angiosarcome du foie. Le nombre de suicides est, dans l'effectif complet, légèrement supérieur, mais la différence n'est pas significative. L'entérite nécrosante est une cause de décès tellement rare que le cas apparu à Tavaux sort nettement de la normale ; il est sans rapport avec le CV.

Si l'on tient compte des sous-groupes, subdivisés selon l'indice d'exposition et la durée de l'exposition, on voit que l'angiosarcome du foie est apparu dans le groupe le plus

exposé (indice ≥ 2) pendant le plus de temps (> 15 ans). Il y a un léger excès de suicides dans le groupe exposé faiblement pendant moins de 5 ans, mais la différence reste statistiquement non significative au seuil de 0,05.

Premièrement, l'effectif est relativement jeune avec sa moyenne d'âge de 34 ans. Il ne comporte que 25 décès parmi plus de 100 personnes. Dans l'enquête de BIREN et de ses collaborateurs, que mon ami LAZARD a citée en 1976, il y avait 58 décès dans un groupe exposé de 771 personnes. OTT et ses collaborateurs, en 1975, ont constaté 88 décès parmi 594 personnes exposées au PVC. La structure d'âge de ces populations était plus vieille et offrait un nombre de décès plus grand.

Deuxièmement, il y a une faible mortalité globale. Le taux de mortalité standardisé de 51 pour la cohorte de Tavaux est couramment observé en épidémiologie industrielle. Et plusieurs faits concourent à ce résultat : le travail industriel est sélectif : en exigeant une santé plus robuste, rejetant a priori les handicapés et les malades, le travail en milieu potentiellement toxique suppose en plus une sélection médicale à l'embauche. Le déficit de mortalité ainsi créé artificiellement a été appelé par les anglo-saxons « healthy-worker-effect » en 1976. Il faut remarquer que le décès par angiosarcome du foie est survenu chez un ouvrier de l'usine à l'âge de 42 ans, cet ouvrier était affecté directement aux autoclaves de polymérisation à partir de 1957. En ce qui concerne les autres causes de décès, dans l'un des deux cas de cancer cérébral observé, l'exposition au chlorure de vinyle était caractérisée par un indice = 1, soit le plus bas possible, et dans l'autre cas, l'exposition avait été, au contraire, forte. Les deux cas de maladie de Hodgkin ne se montrent pas non plus liés à l'intensité de l'exposition (indice d'exposition voisin de 1). Finalement, dans la cohorte de Tavaux, rien ne vient confirmer l'idée fort discutée selon laquelle le CV déterminerait un excès de cancers autres que l'angiosarcome du foie. Cette conclusion doit être tempérée par le fait que la population étudiée était relativement jeune. Il est maintenant évident, tant grâce aux enquêtes épidémiologiques réalisées dans le monde que grâce à celles effectuées dans notre groupe, que l'angiosarcome du foie ne menace pas uniformément l'ensemble du personnel travaillant à la synthèse du monomère ou à sa polymérisation. Le risque est élevé pour le personnel exposé longtemps, aux fortes doses, dans le passé.

DISCUSSION

Pr TRUHAUT : Ma question prolonge la question que j'ai posée à M. Bonnefoy : « Je voudrais savoir ce que vous entendez par "indice moyen d'exposition" ? »

Dr PIERRE : L'indice moyen d'exposition a été fixé arbitrairement entre 20 et 200 ppm étant donné que nous ne faisons pas de mesures d'atmosphère à l'époque.

Pr TRUHAUT : S'agit-il d'une moyenne intégrée par rapport au temps ?

Dr PIERRE : Il s'agit d'une moyenne intégrée par rapport au temps.

Pr TRUHAUT : Les fluctuations sont-elles susceptibles d'être importantes par rapport à cette moyenne ou non ?

Dr PIERRE : Les fluctuations, malheureusement, n'ont pas pu du tout être étudiées à l'époque.

Pr TRUHAUT : Ce matin, nous avons entendu M. MALTONI nous fixer les degrés d'exposition d'une manière très précise. Il est évidemment très important d'essayer de fixer, et c'est le but principal des études épidémiologiques,

des relations entre les doses et les effets dans un contexte quantitatif.

Dr PIERRE : En matière d'enquêtes historiques, cela n'était pas possible et les indices d'exposition n'ont pu être établis que d'après l'étude des fonctions occupées selon l'époque.

Dr CHALVAY : Je n'ai pas d'expérience en matière de chlorure de vinyle, mais je peux vous donner une expérience personnelle dans le cas des goudrons : vous prenez des gens qui sont au même poste de travail, ils ont les mêmes souillures sur les pieds, sur les mains et sur la figure. Certains se nettoient les mains avec de la terre humide comme le font les paysans et d'autres, qui connaissent plus de choses, se lavent les mains à l'essence ; ça c'est la technique de badigeonnage qu'on emploie pour provoquer expérimentalement des tumeurs cutanées. Les résultats sont faussés. Le chlorure de vinyle se présente sous forme liquide quand on le stocke, mais comme il bout à - 13°, il est extrêmement volatile et on peut estimer que les gens qui vont aux vestiaires en sont totalement dépourvus.

Quelqu'un a parlé tout à l'heure du nettoyage des autoclaves. Est-ce qu'on les ventile et comment ? Où envoie-t-on ce qui sort ?

Dr PIERRE : Les autoclaves, avant d'être ouverts, sont mis sous dépression pour que soient balayées, aussi entièrement que possible, les traces de chlorure de vinyle résiduel. D'autre part, depuis que nous connaissons la cancé-

rogénicité du chlorure de vinyle, les gens, par précaution supplémentaire, pénètrent beaucoup moins longtemps puisque le nettoyage a été automatisé et ils ne pénètrent plus qu'avec un masque autonome.

Question : M. Pierre, vous avez, en une phrase, glissé sur le problème des habitudes tabagiques. Etant donné la dose de produit cancérigène absorbé annuellement par celui qui fume en inhalant un paquet par jour, je vous pose la question : est-ce que, dans vos statistiques, vous faites une distinction entre les fumeurs et les non-fumeurs ?

Dr PIERRE : Nous ne l'avons pas fait lors de nos premières statistiques, mais c'est vraiment nécessaire maintenant, étant donné les précautions prises pour les faibles doses face aux doses énormes qui sont consécutives à la fumée de cigarette. Je pense qu'il faudrait tenir compte des habitudes alcooliques et des différents stress du travail industriel.

Dr LAZARD : En ce qui concerne la France, tous les cas d'angiosarcomes hépatiques sont colligés au fur et à mesure au niveau du Comité Français. Ils sont ensuite signalés par l'intermédiaire de M. J.C. THOMAS à l'APME et au niveau européen dans leur détail en ce qui concerne les durées d'exposition, l'âge et la nature, les causes et les circonstances du diagnostic. L'APME, c'est l'Association des Producteurs de Matières Plastiques en Europe, qui est affiliée à la Fédération des Industries Chimiques Européennes dont nous avons parlé. Le Dr STAFFORD, ici présent, tient un registre très précis de tous les cas d'angiosarcomes mondiaux. Il est en contact avec des correspondants dans toutes les parties du monde.

Enquête nationale française - protocole

Professeur Robert FLAMANT

En tant qu'épidémiologiste de longue date, je me suis réjoui d'entendre l'épidémiologie citée comme devant apporter la solution à toute une série de problèmes, mais en même temps, je redoute de nombreuses difficultés. Notre participation à ce domaine de recherche, à Mme TIRMARCHE et moi-même, est assez récente : elle remonte à un peu plus d'un an. C'est vous dire que notre contribution actuelle est extrêmement modeste, se limitant aux résultats d'une investigation historique, mais elle est faite de projets et d'espoirs en ce qui concerne le futur.

Je voudrais d'abord rappeler quelques principes des études épidémiologiques.

Quelle que soit la technique d'étude, le résultat peut toujours se résumer d'après le tableau suivant :

	Exposés	Non exposés	
Malades	a	b	a + b
Non malades	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a + b + c + d

Il est composé de quatre cases avec quatre groupes d'individus :

1. des gens qui ont été exposés au risque (ici le chlorure de vinyle),
2. des gens non exposés,
3. des gens appelés malades,
4. des gens appelés non malades, qui n'ont pas la pathologie étudiée.

C'est sur des tableaux de ce genre que, finalement, portera l'analyse statistique, quelle qu'ait été la tactique utilisée pour recueillir les informations. Ces informations vont s'efforcer de mesurer l'exposition au risque avec toutes les difficultés déjà soulevées et communes à toutes les enquêtes (quand on fait des enquêtes sur le tabac, il est difficile de savoir combien les gens fument, mais il est encore plus difficile de savoir combien les gens boivent). Une certaine imprécision est tolérable à condition qu'il n'y ait pas de relation entre cette approximation et la pathologie qu'on va mesurer. Si on mesure l'exposition au risque par le fait que les gens sont malades ou non, ou si on dit qu'ils sont malades parce qu'ils ont été exposés, on va avoir le résultat avant même de commencer l'étude. Donc, c'est là qu'intervient cette grande notion de biais ; le biais n'est rien d'autre qu'une erreur systématique qui associe a priori l'exposition au risque et la pathologie que l'on mesure, ce qui fausse évidemment les résultats.

Il y a plusieurs façons de classer les enquêtes :

- La première concerne l'aspect chronologique : l'enquête est rétrospective si elle se place à un moment où la pathologie est apparue (c'est le cas des gens qui ont une pathologie hépatique que l'on compare à des témoins) ; elle

est prospective si elle se place avant l'apparition de la maladie (on prend alors des gens dont on ne sait pas s'ils seront malades ou non, on mesure leur exposition au risque et, dans la suite, ils se sépareront d'eux-mêmes entre malades et non malades).

- L'autre façon de caractériser les enquêtes prend en compte les modalités de constitution des groupes que l'on va étudier.

Il y a d'abord l'échantillon représentatif d'une population. Par exemple, dans les enquêtes sur le tabac, on a pris l'ensemble du corps médical anglais, en admettant que, si l'on trouve une relation entre tabac et cancer chez les médecins, cette liaison reste valable pour le reste de la population. Dans une enquête américaine, on a pris un million de personnes qu'on a distingué en fumeurs et non fumeurs, et qu'on a suivi pendant plusieurs années pour savoir s'ils étaient malades ou non. Dans le cas particulier d'une enquête sur le chlorure de vinyle, l'ennui est qu'il y aura probablement très peu d'exposés au risque.

Il y a une autre façon d'aborder le problème, c'est de prendre des gens exposés, à la condition de pouvoir définir ce qu'on appelle «exposé», «non exposé» et soit de regarder rétrospectivement, soit de recueillir prospectivement la pathologie.

Le dernier type bien connu est le type d'enquête cas-témoin où on prend des gens qui, ont par exemple, une pathologie hépatique, qu'ils soient hospitalisés ou non, et on cherche des témoins avec toutes les difficultés que cela comporte.

Mme TIRMARCHE va parler dans un instant des investigations sur documents de type historique. Ce ne sont pas des enquêtes à proprement parler. Les sujets étant déjà morts, on ne peut qu'essayer de reconstituer tant bien que mal leur histoire. Mais on ne sait jamais pourquoi telle ou telle personne a été perdue de vue. Il est très difficile de faire des recherches sur des événements passés et de plus, une information notée dans le dossier peut n'avoir jamais été tout-à-fait indépendante de l'événement que nous étudions. Il peut y avoir eu association entre l'exposition au risque et la pathologie. Ce sont donc des travaux piégés au départ qui peuvent donner des indications, mais qu'il faut examiner avec beaucoup de circonspection. Nous allons donc commencer par là et Mme TIRMARCHE va nous donner quelques indications sur l'analyse des dossiers qu'elle a pu faire.

Mme TIRMARCHE : Nous nous sommes trouvés en présence des causes de décès, recueillies par les médecins du travail des différentes usines. Ces personnes décédées avaient toutes été, dans le passé, exposées au vinyle. Nous avions leur durée et leur degré d'exposition, mais il était impossible de pondérer l'exposition en fonction du nombre d'années : en effet, il arrive souvent qu'une personne ait occupé un poste à forte exposition pendant une durée très faible, elle est donc codée 3+ (exposition maximum), alors que, pendant le reste du temps, elle a été exposée plus faiblement.

J'ai essayé de faire deux études séparées tenant compte, soit du degré d'exposition, soit de la durée d'exposition. Nous nous trouvons donc en présence de deux groupes : décédés de cancer et décédés d'autres causes. J'ai classé les 2 groupes par tranche d'âge, et j'ai tiré au sort à l'intérieur du groupe décédé de causes non cancéreuses une personne de même tranche d'âge (+ ou - 5 ans) que la personne présentant un cancer de localisation connue.

ÉTUDE DE LA LIAISON DÉCÈS PAR CANCER ET EXPOSITION AU CVM-PVC

Chaque sujet décédé de cancer est apparié selon l'âge avec un sujet décédé d'une autre cause.

- Cancers du foie :	différence significative $p < 0,05$
- Angiosarcomes du foie :	différence significative $p < 0,05$
- Cancers du poumon :	différence significative $p < 0,05$
- Cancers digestifs (estomac, intestin, rectum) :	différence non significative
- Cancers des voies aéro-digestives supérieures (larynx, œsophage) :	différence non significative

(test de Wilcoxon sur séries appariées)

Sur les 6 cancers du foie, j'ai pu observer une différence significative dans la durée d'exposition ; les cancers du foie étaient significativement plus longtemps exposés que le groupe qui leur servait de témoin. Les mêmes résultats ont été obtenus pour les angiosarcomes du foie (11 à l'époque) et, chose assez étonnante, nous avons observé également une différence significative pour les cancers du poumon. Par contre, pour les cancers digestifs regroupant cancers de l'estomac, de l'intestin et du rectum, je n'ai pu mettre en évidence de différence significative avec les témoins, tout comme pour les cancers du larynx et œsophage réunis. Les autres localisations cancéreuses n'ont pas pu être étudiées en raison d'un nombre trop faible de cas. Ces résultats n'ont, bien sûr, qu'une valeur indicative qui doit être discutée parce que nous ne connaissons rien sur les autres facteurs étiologiques de ces cancers. Nous ignorons si la répartition des fumeurs était la même entre les témoins et les cancers, quelle était la quantité de cigarettes fumées, la consommation d'alcool, ... De plus, toutes ces personnes étant d'un milieu industriel, elles étaient certainement exposées à d'autres produits qui ont peut-être également une action cancérogène que l'on ignore. Je voudrais préciser qu'il s'agit ici d'un type d'investigation rétrospective «ultime», étant donné que l'on essaie de retrouver rétrospectivement la durée et le degré d'exposition. Pour ce qui est du degré d'exposition, je n'ai observé aucune différence significative entre les cancers et les témoins, quelle que soit la localisation.

Je répète que cette étude ne peut avoir qu'une valeur indicative et nous donner des voies de recherche pour une enquête ultérieure. Les biais d'une investigation rétrospective peuvent être très importants : face à un décès par angiosarcome du foie, on est forcément motivé pour rechercher la durée et le degré d'exposition de cette personne. Est-ce qu'il en est de même pour la personne décédée d'un accident de la route ou d'une autre cause ? Je pense que ce genre d'étude ne répondra jamais exactement aux questions qu'on peut se poser et qu'il conviendrait de lancer maintenant une enquête prospective, dont Monsieur FLAMANT va vous parler.

Professeur FLAMANT : Notre projet est d'entreprendre une enquête dont le protocole, en cours de rédaction, doit faire l'objet de discussions à la fin de ce mois, le but étant de commencer l'étude au début de l'année 1980. Cette étude se déroulera en principe dans une dizaine d'usines qui manipulent actuellement le chlorure de vinyle, sous forme monomère ou polymère, en collaboration très étroite

avec tous les médecins du travail de ces usines. Le premier gros problème discuté a été le choix de la population sur laquelle faire porter l'étude. Il fallait trouver une population qui est ou avait été exposée d'une façon relativement importante (alors que maintenant, on réduit les conditions d'exposition à des taux très faibles), pour ne pas avoir à attendre les résultats de très nombreuses années. Il fallait essayer de profiter de cette circonstance malheureuse qui a fait que des gens ont été exposés de façon relativement importante, donc prendre une tranche d'âge un peu avancée, ce qui avait pour avantage de se rapprocher des tranches d'âges pour lesquelles l'incidence du cancer est plus importante. Pour l'instant, nous avons choisi de travailler sur une population d'hommes âgés de 40 à 55 ans, pas trop près de la retraite pour éviter les difficultés de suivi des gens qui auront quitté l'usine ou qui quitteront la région. Parmi les 3 méthodes d'enquête, nous nous sommes orientés vers une étude du type «exposé-non exposé». Ce que l'on voudrait, c'est trouver comme témoins des personnes saines de même tranche d'âge qui seraient interrogées et examinées dans les mêmes conditions, par le même médecin. Il faudrait aussi que ces personnes travaillent dans la même usine que les personnes exposées. Nous pensons que ces témoins seraient meilleurs que des personnes prises au hasard dans la population générale. Il y a toute une série de gros facteurs qui, en dehors de ceux que l'on étudie, différencient a priori une population d'usine, souvent très localisée dans une région déterminée, de l'ensemble de la population générale.

Il y aura le problème des expositions à d'autres substances chimiques que le chlorure de vinyle, qu'il vaut mieux essayer d'éviter dans la mesure où l'on veut trouver une population témoin non exposée, mais il ne faut pas trop se faire d'illusions ; je crois que le plus simple sera de noter soigneusement cette exposition si elle existe et d'en tenir compte dans l'analyse statistique.

Voici dans ses grandes lignes, le problème du choix de la population d'étude. En ce qui concerne le recueil de la pathologie, il y aura bien sûr les éventuels décès et leurs causes, mais l'enquête voudrait s'attacher à préciser un certain nombre de données de morbidité grâce à la coopération et à l'activité des médecins du travail. Les examens seront faits, comme c'est déjà le cas, par les médecins du travail avec une attitude tout à fait identique et parallèle, qu'il s'agisse de gens exposés ou de gens non exposés. Un questionnaire sera rempli à chaque examen avec :

1. des renseignements généraux du type : âge, état civil, lieu de résidence,
2. la mesure de l'exposition aux risques, c'est-à-dire les différentes étapes de la vie professionnelle, en s'efforçant de tenir compte de la chronologie, de la durée et de l'importance de ce type d'exposition et en espérant qu'on pourra, avec quand même un maximum de précision pour des expositions passées, arriver à codifier d'une façon valable cette exposition au chlorure de vinyle ;
3. un questionnaire standard sur l'usage du tabac et la consommation d'alcool ; là encore, nous attendons de voir comment les choses pourront se passer, ce n'est pas toujours facile ;
4. les différents événements pathologiques susceptibles de survenir chez chacun de ces individus.

Au total, il faudra continuer malgré les difficultés que cela risque de soulever à suivre les gens même s'ils quittent l'usine et pour quelque raison que ce soit. Seul le temps de l'essai pourra nous dire si, finalement, on peut répondre à ces objectifs ou non.

Il me semble, pour conclure, que des travaux déjà faits sur ce sujet, seuls des résultats de type indicatif peuvent être pris. En dehors du cas particulier de l'angiosarcome, rien n'est encore réglé, ni dans un sens ni dans l'autre. Si

l'on veut apporter maintenant une contribution importante, qui marque une étape décisive, il faudra forcément passer par ce type d'enquête très difficile à réaliser, et c'est probablement pour cela qu'il n'y en a pas eu beaucoup de faites selon ce type.

DISCUSSION

Question : Je crois pouvoir dire que la grosse difficulté des enquêtes épidémiologiques, c'est de saisir tous les facteurs qui peuvent intervenir, ne fut-ce que pour la question de l'exposition. Vous allez peut-être avoir des renseignements sur la teneur éventuelle de l'air respiré, mais je crois que cela ne suffit pas, et ce matin, on a fort bien attiré l'attention sur la différence entre dose et concentration. Nous en étions arrivés à la notion de dose-effet et il aurait été intéressant de calculer, à partir de l'inhalation, quelle

était la dose sans effet correspondante par semaine. En tenant compte de l'air consommé par les animaux, on aurait peut-être calculé cela. Dans le cas de l'homme, on sait qu'il consomme à peu près 15 à 20 m³ d'air par jour, mais lorsque l'homme est au travail, et pour un travail intensif, il dépasse très largement cette quantité, d'où une consommation beaucoup plus grande dont il faut tenir compte.

Pr LATARJET : Lorsque j'ai présenté, devant le Conseil Supérieur d'Hygiène, des propositions pour limiter les doses d'éthylène, j'ai distingué une fourchette allant de l'individu travaillant dans un bureau à celui qui effectue un travail physique et dont la ventilation pulmonaire est augmentée. C'est ainsi que les doses proposées ont admis un intervalle de 2 fois 1/2 pour couvrir d'une manière raisonnable les conditions dans lesquelles on se trouve. C'est un facteur à prendre en considération.

Discussion générale et conclusions

sous la direction du Professeur Raymond LATARJET

Pr LATARJET : Je crois qu'il appartient au Président d'ouvrir cette discussion : si vous me le permettez, et pour amorcer les questions, je veux évoquer une phrase que Monsieur MALTONI a prononcée ce matin, et que je considère comme très importante. Il a dit que, dans ces problèmes de cancérogénèse chimique, l'aspect qualitatif devient de moins en moins important et que c'est l'aspect quantitatif qui doit nous retenir. Il est certain que l'aspect qualitatif conserve un certain intérêt, par exemple lorsqu'on produit de nouvelles substances et qu'on doit savoir si elles sont ou non cancérogènes. Vous connaissez le foisonnement des méthodes fondées sur des tests microbiologiques simples qui sont destinées à donner rapidement une présomption sur le pouvoir cancérogène éventuel, mais il est bien évident que ce qui importe n'est pas tellement de savoir si une pollution est cancérogène, c'est de savoir la quantité qui se trouve déjà présente et, surtout, quelles sont les quantités additionnelles qu'on peut admettre lorsqu'il s'agit d'une pollution indispensable, c'est-à-dire d'une pollution dont les bénéfices semblent l'emporter sur les risques. Une des raisons pour lesquelles cet aspect quantitatif l'emporte de plus en plus, réside dans la précision de plus en plus grande des moyens de détection des cancérogènes. Ces moyens deviennent tellement sensibles que presque tout devient cancérogène. Nous savons aujourd'hui détecter la présence de benzopyrène dans une bouffée de cigarette. Je ne pense pas que, si toute la population était astreinte à tirer une seule bouffée de cigarette au cours de sa vie, on aurait des cancers du poulmon. De même, on trouve le benzopyrène dans le pain ; on ne va pas supprimer le pain. Cette accentuation de l'importance du quantitatif a été donnée ce soir encore par Monsieur BONNEFOY, qui a insisté sur l'intérêt et même la nécessité qu'il y a de comparer un risque considéré à d'autres risques. Une comparaison quantitative devient indispensable de manière, d'une part à obtenir le maximum de protection pour un effort donné et, d'autre part, être à même d'étudier les risques totaux consécutifs à des expositions conjuguées à plusieurs substances géno-toxiques, c'est-à-dire les expositions mixtes. A cet égard, je voudrais apporter, très rapidement, à la discussion, une donnée qui résulte d'une voie d'approche différente et qui soulève, elle aussi, des problèmes d'extrapolation.

Vous savez que, dans certains laboratoires, et notamment chez nous (Dr AVERBECK), on essaie de déterminer, sur la base des lésions produites, des équivalences entre une dose de radiation ionisante exprimée en rads et une dose d'un composé chimique géno-toxique. En ce qui concerne le chlorure de vinyle monomère, des études importantes ont été faites. Il est évident que l'équivalence que l'on trouve est fondée sur des tests différents qui sont toujours des tests génétiques, notamment sur l'induction de mutations chez des bactéries, des levures et des cellules humaines in vitro. L'équivalence trouvée dépend beaucoup du système considéré, mais en comparant les valeurs trouvées sur ces différents systèmes, on arrive à une valeur moyenne, à une sorte de centre de gravité.

Si l'on adopte comme ordre de grandeur cette équivalence, on arrive à cette conclusion qu'un travailleur exposé 8 heures par jour pendant 40 heures par semaine et pendant 40 semaines par an à une atmosphère limitée à 5 ppm

(ce qui est une règle admise actuellement), soit 5 ppm pendant 1.600 heures, reçoit l'équivalent de 40 rads.

Je vous rappelle que la législation admet 30 rads/an, pour des travailleurs exposés partiellement, et 5 rads lorsqu'ils sont exposés en totalité. Vous voyez que la dose annuelle admise de 40 rads-équivalents pour le CVM est proche de celle qui est actuellement admise pour les radiations. Donc, on peut dire que la limite de 5 ppm admise pour les travailleurs apparaît pratiquement raisonnable, peu critiquable. Si on descendait à 1 ppm, soit 8 rads-équivalents par an, on pourrait se considérer en parfaite sécurité sur la base de ce qui est admis pour les radiations. Rappelons que les doses admises pour les radiations ont fait l'objet de discussions approfondies depuis 25 ans, et qu'elles répondent actuellement à une philosophie que l'on peut appeler conservatrice, à savoir que chaque fois qu'il y a un doute, on se place du côté de la sécurité. Les limites actuellement admises pour les radiations sont très sûres, pour un composé chimique, prendre des doses équivalentes est une philosophie de sûreté. Je fais une réserve toutefois, c'est que toutes ces philosophies ont été admises avec l'idée d'une exposition aux radiations seules. Mais il est bien évident que, lorsqu'on a affaire à des expositions mixtes, il faut considérer les additions ou les potentialisations, quelquefois les antagonismes car il y en a, mais cela est un tout autre problème. Messieurs, la discussion vous est ouverte...

Pr LATARJET : Et bien, si personne n'attaque, moi je vais continuer sur un autre secteur.

J'ai été très intéressé par les courbes que M. TASSIGNON a présentées ce matin, notamment une courbe présentant un seuil manifeste, ce qui est très important, puis aux très fortes doses, une baisse. Cette baisse est un phénomène que les généticiens connaissent et qui a beaucoup surpris au début. C'est en 1945 qu'on a trouvé une courbe en cloche, pour la première fois, lorsqu'on a fait des courbes d'induction de mutations par les rayons ultra-violet sur *Neurospora*. Je me souviens avoir obtenu également une courbe en cloche pour la première mutation de virus effectuée en 1949, avec les rayons ultra-violet.

Depuis, ces courbes sont bien connues. Deux phénomènes peuvent intervenir : le mutant peut être plus sensible à l'agent que le type d'origine et donc être éliminé à partir du moment où il est formé. D'autre part, il peut y avoir des phénomènes enzymatiques inductibles, soit que le produit chimique induise des enzymes de métabolisation qui le transforment en une forme active, soit que la lésion produite sur l'acide nucléique induise la synthèse d'enzymes de réparation qui commettent des erreurs à l'origine de la mutation.

Les courbes en cloche trouvées avec le chlorure de vinyle indiquent sans doute que ce composé intervient au niveau d'un système enzymatique inductible.

Il apparaît aujourd'hui que l'on approche d'une législation qui semble donner des garanties d'innocuité, peut-être pas totale, mais satisfaisante en regard des bénéfices que l'on attend de cette industrie. Il ne faut pas chercher des risques nuls, il faut chercher la sécurité. La sécurité n'est

ASI 000013635

jamais qu'un risque accepté. J'ai vu des courbes se stabiliser, sinon diminuer à partir de 1976. Pensez-vous que ces réductions qui, maintenant, aboutissent à des concentrations de l'ordre de quelques ppm devraient être considérées comme satisfaisantes ou au contraire plus convaincantes ?

Pr TRUHAUT : C'est ce que l'on appelle des risques socialement acceptables qui ne sont pas des risques majeurs dans le contexte du concept général bénéfice-risque les bénéfices sont, bien entendu, les bénéfices pour la collectivité et non pour une partie de cette collectivité.

Dr TASSIGNON : Nous avons l'expérience épidémiologique d'une autre industrie, c'est l'industrie de la transformation du polymère dans des applications très pratiques (cables électriques isolés en polymère PVC, objets en polymère, etc...), cette industrie emploie des dizaines de milliers de personnes dans le monde. Ainsi, des centaines de milliers de personnes ont été, en fait, exposées au chlorure de vinyle parce que, dans le passé, le chlorure de vinyle achevé contenait une concentration beaucoup plus élevée que maintenant de chlorure de vinyle monomère résiduel. Ce chlorure de vinyle contaminait les ateliers de transformation, les endroits où l'on entrepose le polymère en vrac ou déjà préparé pour le façonnage, ce qui fait qu'il y avait des concentrations faibles de l'ordre de 10 ppm dans de tels ateliers, malgré tout, actuellement, aucun angiosarcome n'est apparu chez le personnel exposé de cette façon. Est-ce déjà une preuve ? On sait que le temps de latence est plus court quand les expositions sont fortes, mais, malgré tout, il y a ce fait positif que nous n'avons pas encore vu d'angiosarcome chez des transformateurs.

Pr TRUHAUT : Ce matin, si nous avions eu le temps, j'aurais posé des questions à M. TASSIGNON et à M. MALTONI et j'aurais mis l'accent sur les aspects biochimiques. Je crois, M. TASSIGNON, que vous avez souligné l'importance qui s'attachait au phénomène de toxification et vous aviez dans l'esprit, bien sûr, la formation de l'époxide. Mais, à côté de cette formation, qui correspond donc à un phénomène de toxification du chlorure de vinyle, il y a des phénomènes de dé-toxification puisque les époxydes eux-mêmes sont, vous le savez, ensuite détruits. A ce propos, M. MALTONI doit certainement se souvenir qu'il y a eu, aux USA, des travaux qui ont été effectués qui tendaient à montrer que le chlorure de vinyle ne commençait éventuellement à agir sur les récepteurs qu'à partir du moment où les «scavengers» agissant en quelque sorte comme les nettoyeurs du chlorure de vinyle, avaient épuisé leurs moyens d'action et que le chlorure de vinyle pouvait agir de nouveau.

Un point important a été soulevé ce matin : celui du choix d'espèces adéquates pour soumettre un composé chimique déterminé à des expériences en vue d'une extrapolation à l'homme, surtout pour les substances qui ont un effet à long terme. On est limité pour les observations sur l'homme par le fait qu'il faut un certain temps d'observation, ce qui veut dire que, parmi les paramètres que l'on prend en considération, les paramètres biochimiques sont d'une importance primordiale. Ils sont primordiaux en ce qui concerne le sort métabolique et ils sont primordiaux aussi en ce qui concerne les mécanismes d'action car il est des cas où des espèces animales métabolisent un composé

exactement comme le fait l'homme et cependant ne sont pas sensibles à l'action du toxique : c'est le cas, par exemple, du tri-orthocrésine phosphate qui, chez le rat, est métabolisé comme chez l'homme et cependant le rat n'est pas sensible à son action paralysante, et il faut faire appel, vous le savez bien, à la poule qui était l'espèce adéquate. Nous n'avons pas fini d'être surpris par les découvertes des espèces adéquates, mais un jour, il faut bien l'espérer, on aura les paramètres pour choisir l'espèce adéquate et, au lieu de faire des expériences sur 6 ou 7 espèces, on commencera dès le début par choisir sur la base de paramètres biochimiques l'espèce la plus adéquate pour extrapoler à l'homme dans des conditions qui ne seront plus des conditions d'incertitude aussi grandes que maintenant.

Pr MALTONI : Comme il a été déjà dit, il est indispensable pour la planification des études expérimentales de cancérogénèse, de prendre en considération le paramètre métabolique, mais il est nécessaire également d'évaluer la susceptibilité de l'animal in toto, exprimée d'une façon générale par le tumorigramme de base.

Pr TRUHAUT : Rien n'interdit de penser, cher ami, que le tumorigramme de base est lui-même conditionné par des facteurs biochimiques.

Pr FLAMANT : J'ai été frappé ce matin par l'insistance avec laquelle le Pr MALTONI a parlé de lésions non cancéreuses qu'il a recherchées systématiquement, disant qu'elles pouvaient être des lésions pré-cancéreuses. Y a-t-il une correspondance avec la pathologie humaine ? Est-ce que sur un plan épidémiologique, on pourrait rechercher des signes «infra cliniques», si j'ose dire, en tout cas bien avant l'apparition d'un cancer ?

Pr MALTONI : Je crois que la recherche systématique des précurseurs dans les tests de cancérogénicité est une donnée importante, qui devrait être toujours déterminée évaluée.

Ce type de recherche dépend de notre connaissance des précurseurs des néoplasies (lésions précancéreuses). Beaucoup de ces précurseurs sont connus soit chez l'animal, soit chez l'homme. A mon avis, la recherche fondamentale doit s'engager prochainement dans ce secteur.

Dans le cas de l'angiosarcome par le chlorure de vinyle, on a identifié des précurseurs qui sont, d'une façon surprenante, similaires pour l'animal et pour l'homme, et du même type que celles que l'on peut observer dans le foie humain après l'exposition à d'autres agents (pesticides arsenicaux et thorotrast) susceptibles de provoquer des angiosarcomes hépatiques.

Pr LATARJET : Nous avons été exposés, pendant plus de 6 heures, à une très forte concentration de VCM, je ne sais pas combien de ppm il y a eu dans cette salle, mais certainement une très forte concentration. Je ne pense pas que le risque que nous avons encouru soit très élevé mais je suis certain que le rapport bénéfice-risque est largement positif.

Je remercie tous ceux qui ont contribué par leurs exposés et par leurs interventions dans les discussions, et je remercie les organisateurs de nous avoir fourni l'occasion de participer à cette très intéressante réunion.