

Risques pour la santé dans les laboratoires de recherche biologique et médicale

Le point sur les connaissances épidémiologiques actuelles

Le travail dans un laboratoire de recherche est associé à un risque d'accident, pouvant avoir des conséquences traumatiques plus ou moins importantes pour l'individu, ainsi qu'à un risque toxicologique immédiat. A côté de ces risques à court terme, ayant en général une cause facilement identifiable, l'existence d'effets à long terme, résultant d'une exposition de longue durée à de multiples facteurs de risque, doit être recherchée de façon rigoureuse. Certains personnels de laboratoires de recherche biologique et médicale ont fait l'objet d'études épidémiologiques concernant le risque infectieux, les problèmes liés à la vie reproductive, les anomalies chromosomiques et le cancer. De plus, le protocole d'une étude épidémiologique internationale qui se met actuellement en place et qui vise à quantifier de façon précise le risque de cancer dans les différents secteurs de la recherche biologique et médicale est brièvement présenté.

Annie J. Sasco

ADRESSE

A. J. Sasco : docteur en médecine, doctor of public health in the field of epidemiology (Harvard), épidémiologiste au CIRC (centre international de recherche sur le cancer et à l'Inserm (institut national de la santé et de la recherche médicale). Unité d'épidémiologie analytique du Centre International de Recherche sur le Cancer 150, cours Albert-Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France.

m/s n° 7 vol. 5, septembre 89

Depuis une dizaine d'années déjà, le Centre International de Recherche sur le Cancer se préoccupe des risques pour la santé dans les laboratoires de recherche. Un groupe de travail avait publié en 1979 une série de recommandations pour la manipulation des cancérogènes chimiques en laboratoire. La première recommandation correspondait à la mise en place de registre du personnel et à l'organisation d'études épidémiologiques. Les autres recommandations étaient consacrées aux méthodes de surveillance de l'exposition, tant au niveau de l'individu que de l'environnement, de destruction et d'élimination des cancéro-

gènes chimiques et aux mesures de précaution à prendre lors des manipulations [1].

De façon plus récente, la survenue de plusieurs cas de cancers rares dans différents laboratoires dans le monde, en particulier dans un institut de recherche agronomique en Irlande, à Orsay et à l'Institut Pasteur, nous ont conduit à développer nos réflexions et nos enquêtes. Il a donc été décidé d'entreprendre, d'une part une revue de la littérature concernant les risques pour la santé dans les laboratoires et, d'autre part, de réfléchir à la possibilité de réaliser une étude dans ce domaine.

Le travail en laboratoire a été depuis longtemps associé à un certain nombre de dangers [2]. A côté des risques

RÉFÉRENCES

1. Montesano R, Bartsch H, Boyland E *et al.* *Handling chemical carcinogens in the laboratory. Problems of safety.* IARC Scientific Publications. Lyon: International Agency for Research on Cancer, n° 33, 1979, 33.
2. Department of National Health and Welfare. *Health and safety of laboratory workers in Canada. A review of the literature.* Ottawa, Canada, Department of National Health and Welfare, Report n° 82-EHD-69, 1979.
3. Pike RM. Past and present hazards of working with infectious agents. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 333-6.
4. Reid DD. Incidence of tuberculosis among workers in medical laboratories. *Br Med J* 1957; 2: 10-4.
5. Hall CJ, Richmond SJ, Caul EO, Pearce NH, Silver IA. Laboratory outbreak of Q fever acquired from sheep. *Lancet* 1982; i: 1004-6.
6. Weiss SH, Saxinger WC, Rechtman D, *et al.* HTLV-III infection among health care workers: association with needle-stick injuries. *JAMA* 1985; 254: 2089-96.
7. Hellman A, Oxman MN, Pollack R. *Biohazards in biological research.* Proceedings of Conference at Asilomar Conference Center, California. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory, 1973.
8. Smith C, Milewski E, Martin MA. The effect of colonizing mice with laboratory and wild type strains of *E. coli* containing tumor virus genomes. *Recomb DNA Tech Bull* 1985; 8: 47-51.
9. Anderson ES. Viability of, and transfer of a plasmid from, *E. Coli* K12 in the human intestine. *Nature* 1975; 255: 502-4.
10. Hemminki K, Vainio H. Occupational epidemiology and reproduction. *Rec Adv Occupat Health* 1984; 2: 117-30.

accidentels immédiats, des effets à long terme néfastes pour la santé ont été reconnus.

Le présent article est consacré à l'étude des effets résultant d'une exposition prolongée au milieu des laboratoires de recherche et le risque immédiat, de nature toxique ou traumatique, ne sera pas étudié en détail. Néanmoins, il convient de mentionner son existence et ses conséquences qui peuvent aller d'une blessure légère et sans gravité à une issue fatale. De plus, la survenue d'accidents du travail peut être un témoin d'un environnement présentant des dangers potentiels et peut donc servir de façon indirecte pour évaluer, au sein d'un large organisme de recherche, la cartographie des secteurs présentant un risque élevé.

Les effets néfastes pour la santé, dits chroniques ou à moyen et long terme, peuvent être regroupés en quatre catégories: infections; anomalies de la reproduction; anomalies chromosomiques; cancers.

Le but de cet article n'est pas tant de faire une revue exhaustive de l'ensemble des états pathologiques qui peuvent être rattachés à un travail dans un laboratoire de recherche, mais plutôt de souligner certaines caractéristiques spécifiques du risque potentiel rencontré dans le contexte de la recherche dans le domaine biologique et médical, par opposition au domaine de la production industrielle.

Infections

Le domaine le plus étudié est celui des infections acquises au laboratoire [3]. L'hépatite B est un risque professionnel pour les personnes qui manipulent des échantillons biologiques contaminés, mais d'autres infections sont également possibles, par des pathogènes humains, tels que le bacille de Koch [4] ou la shigellose. Des infections peuvent aussi être contractées par le contact avec des animaux, par exemple la fièvre Q transmise par les moutons [5].

Les infections les plus fréquemment associées à un travail en laboratoire sont les suivantes: brucellose, fièvre Q, hépatites A et B, typhoïde, tularémie et tuberculose. Des infections dues à des agents qui auparavant n'étaient pas connus comme

pouvant infecter l'homme, peuvent cependant être acquises au laboratoire et ont été décrites. C'est ainsi que l'on a décrit des cas de transmission à l'homme du virus de Marburg à partir des singes verts africains et des infections par le virus de la maladie vésiculaire du porc [3].

Quelques remarques s'imposent. Le risque paraît plus grand pour un travail de recherche que pour un travail diagnostique de routine, et seule une faible proportion des infections humaines résulte d'accidents.

La plupart des accidents documentés concernent une mauvaise manipulation d'aiguilles et de seringues et le renversement de flacons contenant des échantillons potentiellement contaminés. La fréquence de survenue de tels accidents est élevée, même dans le cas de manipulations de matériel souillé par du sang de malades atteints de forme franche de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), pouvant atteindre 10 % pour les travailleurs en laboratoire et jusqu'à 15 % pour le personnel soignant de certains lieux de traitement [6]. Le pipetage à la bouche a été aussi reconnu responsable d'accidents et est à proscrire formellement pour toute solution comportant le moindre risque potentiel. Des accidents surviennent également pendant l'utilisation de centrifugeuses et lors de la manipulation d'animaux d'expérience. Cependant, la plupart des contaminations se font au cours du travail de routine, sans cause précise reconnue, et les aérosols infectieux jouent un rôle important.

La possibilité d'infections par des virus oncogènes animaux et des virus à ADN recombinant a suscité quelques inquiétudes. Une conférence sur les dangers biologiques dans la recherche sur le cancer s'est tenue en 1973 en Californie. Bien qu'à l'époque il n'y eut aucune évidence d'un lien entre des cas de cancer chez l'homme et une infection par des virus oncogènes animaux, il fut fermement recommandé de faire des études épidémiologiques du risque de cancer pour les personnels de laboratoire utilisant des agents biologiques oncogènes [7]. Quinze ans plus tard, une telle étude se met en place.

De même, les risques, infectieux ou autres, liés à des virus aux caractéris-

| <p>Tableau I</p> <p>ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES AVORTEMENTS SPONTANÉS POUR LES FEMMES TRAVAILLANT EN LABORATOIRE (A.J. Sasco, 1989)</p> | | | | |
|---|----------|---------------------------------|-----------|---|
| Population étudiée | Pays | Auteur(s) | Référence | Type d'étude et résultats |
| Femmes employées dans un laboratoire hospitalier | Suède | Strandberg <i>et al.</i> , 1978 | [11] | Risque de 1,7 pour les femmes exposées au travail de laboratoire pendant leur grossesse par rapport à celles qui étaient non exposées. |
| Femmes employées dans différents départements d'une industrie pharmaceutique | Suède | Hansson <i>et al.</i> , 1980 | [12] | Étude utilisant les registres nationaux des naissances, accouchements et malformations congénitales. Risque de 1,7 pour les femmes employées dans des laboratoires de chimie par rapport à des femmes employées dans d'autres laboratoires. |
| Femmes employées dans un laboratoire de virologie | Suède | Axelsson <i>et al.</i> , 1980 | [13] | Risque de 2,6 (avortement spontané ou mortalité périnatale) pour les femmes travaillant en virologie par rapport à des femmes travaillant en bactériologie. |
| Femmes travaillant dans des laboratoires universitaires | Suède | Axelsson <i>et al.</i> , 1984 | [14] | Risque de 1,3 pour les femmes exposées aux solvants organiques au cours du premier trimestre de grossesse par rapport aux femmes non exposées. |
| Femmes travaillant en laboratoire (hospitalier, universitaire, public, industriel) | Danemark | Heidam, 1984 | [15] | Risque variant de 0,5 à 1,2 en fonction du type de laboratoire et par rapport à des femmes occupant divers emplois (employées de bureau, assistantes techniques, dessinatrices, physiothérapeutes, ergothérapeutes). |

tiques génétiques modifiées, n'ont pas été étudiés chez l'homme. Alors qu'au début des critères stricts de spécificité d'hôte étaient appliqués pour le choix des organismes utilisés pour des manipulations génétiques, au fil des années le panel d'organismes modifiés est devenu très vaste. L'absence de danger potentiel souvent affirmée repose essentiellement sur des modèles théoriques qui n'ont pas été réactualisés. Certaines données existent pourtant qui mériteraient une attention particulière. Ainsi, une étude de colonisation par des lignées d'*Escherichia coli* contenant des virus recombinants du polyome a été réalisée chez la souris. Elle a montré que si les souris nor-

males ne faisaient l'objet que d'une colonisation transitoire, les souris *germ-free* et surtout les souris traitées par des antibiotiques pouvaient être l'objet d'une colonisation persistante. Aucun anticorps contre le polyome n'a pu être mis en évidence chez les souris auxquelles on avait administré des *Escherichia coli* modifiés contenant des plasmides d'ADN viral recombiné. En revanche, l'inoculation à la souris d'ADN viral cloné a entraîné l'apparition d'anticorps, ce qui démontre que l'ADN viral cloné est infectieux lorsqu'il est libéré de son vecteur [8]. Bien que les expériences réalisées chez l'homme aient conclu à une très faible probabilité de transfert accidentel de plas-

mide hybride, une telle possibilité ne peut être exclue de façon absolue. Certains hybrides peuvent être transférés *in vivo* à la flore bactérienne commensale dans des conditions habituelles et on peut prévoir une fréquence plus grande de transfert en cas de sélection induite par un traitement antibiotique [9].

Anomalies de la reproduction et aberrations chromosomiques

De nombreux événements pathologiques peuvent être étudiés [10].

- Anomalies de fertilité : infertilité absolue (conception impossible);

RÉFÉRENCES

11. Strandberg M, Sandbäck K, Axelsson O, Sundell L. Spontaneous abortions among women in hospital laboratory. *Lancet*. 1978; i : 384-5.
12. Hansson E, Jansa S, Wande H, Källen B, Ostlund E. Pregnancy outcome for women working in laboratories in some of the pharmaceutical industries in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1980; 6 : 131-4.
13. Axelsson G, Jeansson S, Rylander R, Unander M. Pregnancy abnormalities among personnel at a virological laboratory. *Am J Ind Med* 1980; 1 : 129-37.
14. Axelsson G, Lutz C, Rylander R. Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br J Ind Med* 1984; 41 : 305-12.
15. Heidam LZ. Spontaneous abortions among laboratory workers; a follow-up study. *J Epi Comm Health* 1984; 38 : 36-41.
16. Farquharson RG, Hall MH, Fullerton WT. Poor obstetric outcome in three quality control laboratory workers. *Lancet* 1983; ii : 983-4.
17. Ericson A, Eriksson M, Källen B, Westerholm P, Zetterström R. Delivery outcome of women working in laboratories during pregnancy. *Arch Environ Health* 1984; 39 : 5-10.
18. Meirik O, Källen B, Gauffin U, Ericson A. Major malformations in infants born of women who worked in laboratories while pregnant. *Lancet* 1979; ii : 91.
19. Blomqvist U, Ericson A, Källen B, Westerholm P. Delivery outcome for women working in the pulp and paper industry. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7 : 114-8.
20. Ericson A, Källen B, Meirik C, Westerholm P. Gastrointestinal atresia and maternal occupation during pregnancy. *J Occ Med* 1982; 24 : 515-8.

fertilité réduite (augmentation du temps nécessaire à la conception).

- Avortements spontanés : précoces ou tardifs ; avec ou sans anomalies chromosomiques.
- Atteintes de l'enfant : mort-né ; mortalité néonatale accrue ; malformations congénitales ; prématurité ; retard de croissance intra-utérin ; retard mental ; cancers de l'enfant.

Une inquiétude est ainsi apparue concernant des anomalies de la vie reproductive chez des femmes travaillant en laboratoire. Plusieurs études ont été réalisées, surtout en Suède, parmi le personnel féminin de laboratoires (*Tableau I*).

Quatre études ont montré un risque accru d'avortements spontanés pour des femmes travaillant dans des laboratoires hospitaliers [11], des laboratoires de chimie de l'industrie pharmaceutique [12], un laboratoire de virologie [13] et des laboratoires universitaires [14]. En revanche, une étude réalisée au Danemark a été négative [15].

Des morts intra-utérines ont été décrites chez des femmes travaillant dans des laboratoires de contrôle de qualité de l'industrie pharmaceutique [16], et on a trouvé un risque accru de mortalité périnatale chez les femmes dont le code professionnel au niveau du recensement suédois indiquait qu'elles travaillaient en laboratoire [17].

Une augmentation du risque de malformations congénitales (*Tableau II*) a également été décrit pour les femmes travaillant en laboratoire [18-20]. La nécessité d'utiliser une excellente méthodologie pour évaluer le risque de malformation congénitale est illustrée par la comparaison de deux études publiées par Holmberg. L'exposition aux solvants organiques au cours de la grossesse est apparue comme facteur de risque pour les anomalies du système nerveux central [21]. La mise en évidence de ce risque a nécessité l'utilisation de questionnaires détaillés ainsi que des visites d'inspection sur les lieux de travail concernés. L'analyse des données sur la profession collectées de façon routinière par un registre ne permettait pas de déceler de différence significative [22].

La surveillance et l'enregistrement systématique des anomalies de la grossesse présentent un intérêt à

court terme pour les femmes exposées mais peut également servir de système de surveillance pour la mise en évidence de l'exposition à des produits dangereux. En effet, de nombreux composés tératogéniques et embryotoxiques peuvent aussi se révéler être des cancérogènes.

Enfin, des études effectuées chez les enfants des personnels exposés peuvent montrer l'existence d'un risque transmis à la descendance [23, 24]. On a ainsi retrouvé une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques et des échanges de chromatides-sœurs parmi les enfants de femmes travaillant en laboratoire [25], ainsi qu'un excès d'avortements spontanés, malformations congénitales et tumeurs du cerveau chez les enfants de femmes employées dans des laboratoires de chimie [26]. Des publications récentes (*Tableau III*) ont mis en évidence un excès d'anomalies chromosomiques et d'échanges de chromatides-sœurs pour certains groupes professionnels, notamment dans le domaine de la santé. Ceci a été retrouvé pour les infirmières manipulant des cytostatiques [27], mais aussi pour le personnel de laboratoire [25, 28] ainsi que dans l'industrie.

Cancers

Le risque de cancer pour les travailleurs de laboratoire est, à l'heure actuelle, peu connu. Des foyers apparents de cas de cancer ont été remarqués ; certains ont fait l'objet de publications [29] et d'autres non (communications personnelles).

Comme cela est fréquemment le cas en épidémiologie de la pathologie liée au milieu de travail, la majorité des études épidémiologiques disponibles sont des études de cohorte. Cela signifie qu'un nombre important d'individus sont identifiés sur la base de leur appartenance à une institution, une école ou une société savante et suivis dans le temps pour évaluer leur risque de survenue de cancer ou leur mortalité. Les taux de maladie ou de mortalité spécifique sont ensuite comparés à ceux de la population générale ou à ceux d'un groupe similaire mais non exposé.

Les études épidémiologiques (*Tableau IV*) disponibles dans la littérature portent essentiellement sur

Tableau II
ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES
POUR LES FEMMES TRAVAILLANT EN LABORATOIRE (A.J. Sasco, 1989)

| Population étudiée | Pays | Auteur(s) | Référence | Type d'étude et résultats |
|--|----------|--------------------------------|-----------|---|
| Femmes travaillant dans des laboratoires universitaires | Suède | Meirik <i>et al.</i> , 1979 | [18] | Étude de cohorte avec utilisation du registre national des malformations congénitales. Risque de 1,7 pour les femmes travaillant dans les laboratoires par rapport à la population générale. |
| Cas : malformations du système nerveux central. Témoins : naissances normales | Finlande | Holmberg, 1979 | [21] | Étude cas-témoins avec utilisation du registre national des malformations congénitales. Risque de 6,5 pour les femmes exposées aux solvants organiques au cours du premier trimestre de grossesse. |
| Femmes travaillant dans des laboratoires de l'industrie de la pâte et du papier | Suède | Blomqvist <i>et al.</i> , 1981 | [19] | Étude utilisant le registre national des naissances. Risque de 2,1 pour les femmes travaillant en laboratoire par rapport à la population générale. |
| Cas : atrésie gastro-intestinale. Témoins : naissances normales | Suède | Ericson <i>et al.</i> , 1982 | [20] | Étude cas-témoins avec utilisation du registre national des malformations congénitales. Risque de 3,2 pour les femmes travaillant dans des laboratoires pendant leur grossesse. |

des populations de chimistes, qui ne représentent qu'une fraction de la population plus générale des travailleurs de la recherche. Elles ont montré un risque accru de cancer, en particulier de leucémies/lymphomes. L'étude la plus ancienne a été conduite aux États-Unis. Il s'agissait d'une étude de mortalité proportionnelle portant sur 3 637 hommes, membres de la Société américaine de chimie, décédés entre 1938 et 1967. Ces chimistes avaient une mortalité par cancer significativement élevée par rapport à d'autres hommes de catégorie socioprofessionnelle comparable et par rapport à la population générale de même âge et de même race. Pratiquement la moitié de cet excès de décès par cancer était attribuable à des lymphomes et à des carcinomes du pancréas [30]. Un ris-

que accru similaire de mortalité par cancer a été retrouvé dans deux études effectuées en Suède sur une cohorte d'hommes, anciens élèves d'une école de chimie de Stockholm. L'excès de décès par cancer était de nouveau surtout dû à une mortalité accrue par leucémies ou lymphomes [31, 32] et aussi par tumeurs du cerveau [32]. De façon analogue, une étude de mortalité proportionnelle effectuée en Grande-Bretagne [33] a montré un excès de mortalité par cancer, dû essentiellement à une augmentation des lymphomes [34]. Un léger excès, inférieur à ceux observés dans les études précédentes, a été mis en évidence dans une cohorte de chimistes employés par la compagnie Du Pont aux États-Unis, pour les cancers des systèmes lymphatiques et hématopoïétiques ainsi que pour les

cancers de la vessie et du pancréas [35]. Des excès de cancers du rein, du poumon et du pancréas ont également été observés dans une usine chimique du Texas [36]. Deux autres études américaines, l'une conduite parmi le personnel de la division de recherche d'une compagnie chimique [37] et l'autre parmi les travailleurs de la chimie de la compagnie Dow [38] ont montré, par rapport à la population de référence, un léger déficit de la mortalité par cancer mais avec quand même un excès non significatif des tumeurs du système lymphopoïétique [37]. Une étude récente effectuée parmi les travailleurs de la chimie en Virginie a trouvé un excès significatif de cancers du foie et de lympho- et réticulo-sarcomes [39].

L'unique étude portant sur une

RÉFÉRENCES

21. Holmberg PC. Central nervous system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. *Lancet* 1979, ii : 177-9.
22. Holmberg PC, Hernberg S. Congenital defects and occupational factors: a comparison of different methodological approaches. *Scand J Work Environ Health* 1979; 5 : 328-32.
23. Haas JF, Schottenfeld D. Risks to the offspring from parental occupational exposures. *J Occ Med* 1979; 21 : 607-13.
24. Hemminki K, Saloniemi I, Luoma K, et al. Transplacental carcinogens and mutagens: childhood cancer, malformations and abortions as risk indicators. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6 : 1115-26.
25. Funes-Cravioto F, Zapata-Gayon C, Kolmodin-Hedman B, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a roto printing factory and in children of women laboratory workers. *Lancet* 1977; ii : 322-5.
26. Zielhuis RL, Stijkel A, Verbeek MM, Van de Poel-Bot M. Chemical industry/laboratories. In: *Health risks to female workers in occupational exposure to chemical agents*. Berlin, Springer-Verlag, 1984, 98-101.
27. Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10 : 71-4.
28. Lambert B, Lindblad A. Sister chromatid exchange and chromosome aberrations in lymphocytes of laboratory personnel. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6 : 1237-43.
29. Plevin C, Falcy M, Audran R, Philbert M, Efthymiou M L. Survenue de glioblastomes chez des personnels de laboratoires de recherche travaillant sur des produits nitrosés. *J Toxicol Med* 1984; 4 : 249-57.
30. Li FP, Fraumeni JF, Mantel N, Miller RW. Cancer mortality among chemists. *JNCI* 1969; 43 : 1159-64.

population de femmes a été effectuée parmi les membres féminins de la Société américaine de chimie et a mis en évidence une mortalité accrue par tumeurs des systèmes lymphatique et hématopoïétique, ainsi qu'un excès de cancers du sein, de l'ovaire, de l'estomac et du pancréas [40].

Un risque accru de mélanome malin a été décrit pour les travailleurs de la chimie [41], les chimistes [42] et les employés d'un laboratoire de recherche en physique à haute énergie [43]. Ce dernier type de travailleurs avait également un risque accru de leucémies [44].

Le point sur les études épidémiologiques en cours

Il paraît important à l'heure actuelle d'évaluer le risque de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche dans le domaine biologique et médical. Il existe un intérêt particulier pour les nouveaux domaines de la biotechnologie (biologie moléculaire, recombinaisons génétiques et techniques apparentées), mais il ne faut pas négliger les expositions « classiques » (cancérogènes chimiques, mutagènes, radiations, virus, etc.) dont les risques, à l'exception des cancérogènes chimiques, dans les conditions du travail de recherche, n'ont pas été totalement évalués.

Un comité d'experts a été créé en 1986 pour évaluer le rôle de l'environnement professionnel dans la survenue des cancers à l'Institut Pasteur. Il est placé sous la présidence du professeur Jean Bernard et a décidé de mener une étude épidémiologique, conduite par madame Cordier (Inserm U. 170), qui se fait actuellement à l'Institut Pasteur.

De son côté, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a décidé, à la demande du comité d'experts, de concevoir et de mettre en œuvre une étude internationale du risque de cancer chez les personnels des laboratoires de recherche.

But de l'étude épidémiologique du CIRC. L'objectif primordial de l'étude est d'évaluer s'il existe ou non un risque accru de cancer pour le personnel des laboratoires de recherche. Il s'agit là d'une délicate question méthodologique et l'identi-

fication de foyers espace-temps pour des maladies rares dépend souvent en partie de la méthodologie utilisée [45]. C'est ainsi que l'évaluation de foyers est problématique [46] et que la mise en évidence d'une relation causale avec les expositions dans le milieu professionnel est particulièrement difficile [47,48].

Il paraît donc indispensable de faire porter l'étude épidémiologique sur un très grand nombre de sujets et en particulier de ne pas se limiter à un nombre réduit de laboratoires où un problème semble exister mais plutôt de voir quelle est la situation dans d'autres organismes de recherche, français ou étrangers.

L'étude internationale du risque de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique et médicale vise à évaluer : (a) l'existence (ou non) d'un risque accru de cancer dans son ensemble ; (b) l'existence (ou non) d'un risque accru de certains cancers spécifiques (leucémies, lymphomes, tumeurs du cerveau, cancer du pancréas, sarcomes) ; (c) l'existence (ou non) d'une présentation inhabituelle du cancer (âge, histologie, tableau clinique).

Cette évaluation portera sur la population globale des personnels de laboratoire mais s'efforcera aussi d'identifier des sous-groupes présentant un risque particulièrement élevé. Ceci devrait permettre ultérieurement une surveillance ciblée de certains travailleurs et surtout la mise en place de méthodes de prévention efficaces.

Protocole de l'étude du CIRC.

Actuellement, se déroule une étude préliminaire, rendue possible grâce à un financement de la Communauté Économique Européenne (CEE), dans le cadre du programme « Europe contre le Cancer ». Elle a trois objectifs : (1) une meilleure définition des expositions présentes et passées dans les laboratoires de recherche ; (2) l'identification des populations concernées et la mise en place de méthodes de suivi dans chaque pays et (3) la détermination de la méthodologie la plus appropriée pour l'évaluation de l'incidence du cancer et de la mortalité au sein des groupes d'études.

En particulier, nous obtiendrons les informations suivantes : (a) taille de la population concernée (par sexe,

m/s n° 7 vol. 5, septembre 89

Tableau III
ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET ÉCHANGES
DE CHROMATIDES-SŒURS POUR CERTAINES CATÉGORIES DE PERSONNEL (A.J Sasco, 1989)

| Population étudiée | Pays | Auteur(s) | Référence | Type d'étude et résultats |
|--|----------|-------------------------------------|-----------|---|
| Personnels de laboratoire de chimie et personnels de l'imprimerie, et leurs enfants. | Suède | Funes-Cravioto <i>et al.</i> , 1977 | [25] | Étude des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides-sœurs au niveau des lymphocytes périphériques. Pourcentage de cellules anormales : Adultes : exposés : 8,3 % non exposés : 4,8 %. Enfants : exposés : 9,8 % non exposés : 2,4 %. |
| Personnels de laboratoire et leurs enfants | Suède | Lambert et Lindblad, 1980 | [28] | Étude des échanges de chromatides-sœurs et des aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes périphériques. Pourcentage de cellules anormales : Adultes : exposés : 8,2 % non exposés : 4,8 %. Enfants : exposés : 9,8 % non exposés : 2,4 %. |
| Personnel hospitalier | Finlande | Nikula <i>et al.</i> , 1984 | [27] | Étude des aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes périphériques. Pourcentage de cellules anormales : Infirmières oncologiques (manipulant des cytostatiques) : 6,3 %. Travailleurs en laboratoire : 3,9 %. Employés de bureau à l'hôpital : 4,6 %. |

âge, catégorie socioprofessionnelle, appartenance administrative et type d'activité scientifique) ; (b) évolution dans le temps (historique bref de l'institution depuis sa création et de façon plus détaillée de 1967 à 1987) ; (c) nature et état des dossiers disponibles ; (d) informations disponibles sur les expositions ; (e) conditions pratiques permettant la réalisation d'études épidémiologiques (registres de mortalité, d'incidence du cancer, de maladies professionnelles, etc.).

Trois étapes sont ensuite envisagées pour l'étude épidémiologique proprement dite : (1) étude rétrospective de cohorte ; (2) étude prospective de cohorte ; (3) études cas-témoins* à l'intérieur de la cohorte.

• **Étude rétrospective de cohorte.** Une approche d'étude de cohorte rétrospective sera utilisée pour esti-

mer dans un premier temps la mortalité globale et la mortalité par cancer, pour les personnes ayant travaillé pendant au moins six mois dans des instituts de recherche au cours des 25 dernières années. L'objet de l'étude est de rechercher l'existence et éventuellement de quantifier le risque accru de cancer pour le personnel des laboratoires de recherche. Les institutions qui ont été invitées à participer sont des organismes publics ayant comme activité principale la recherche dans le domaine biologique et médical et qui existent depuis au moins dix ans. Une partie du personnel doit travailler en biologie moléculaire, biotechnologie ou recombinaisons génétiques.

Un nombre limité d'institutions formera la population d'étude. Un effort particulier sera fait pour éviter à ce

stade un biais de sélection. Les refus de participer ou à l'inverse les demandes d'inclusion dans l'étude seront examinées cas par cas. Une population d'au moins 70 000 personnes, employées dans des organismes de recherche de douze pays et dont la moitié travaillent de façon habituelle en laboratoire, sera rassemblée.

Il faut noter à ce propos que la définition précise des populations sera, dans certains pays, grandement facilitée par l'existence de registres de personnes exposées. Ainsi, en Finlande, l'ensemble des travailleurs de

* *Études cas-témoins : études épidémiologiques dans lesquelles les expositions de cas de cancer sont comparées, en général, par un questionnaire avec celles de témoins, indemnes de cancer, afin d'estimer le risque relatif de cancer lié à ces expositions.*

RÉFÉRENCES

31. Olin R. Leukaemia and Hodgkin's disease among Swedish chemistry graduates. *Lancet* 1976 ; ii : 916.
32. Olin GR, Ahlbom A. The cancer mortality among Swedish chemists graduated during three decades. A comparison with the general population and with a cohort of architects. *Environ Res Arch* 1980 ; 22 : 154-61.
33. Searle CE, Waterhouse JAH, Henman BA, Bartlett D, McCombie S. Epidemiological study of the mortality of British chemists. *Br J Cancer* 1978 ; 38 : 192-3.
34. Burrows GE. Health care of people at work. Screening of workers in research laboratories. *J Soc Occ Med* 1980 ; 30 : 164-8.
35. Hoar SK, Pell S. A retrospective cohort study of mortality and cancer incidence among chemists. *J Occ Med* 1981 ; 23 : 485-94.
36. Bond GG, Reeve GR, Ott MG, Waxweiler RJ. Mortality among a sample of chemical company employees. *Am J Ind Med* 1985 ; 7 : 109-21.
37. Maher KV, Defonso LR. A historical cohort study of mortality among chemical researchers. *Arch Environ Health* 1986 ; 41 : 109-16.
38. Bond GG, McLaren EA, Cartmill JB, et al. Cause-specific mortality among male chemical workers. *Am J Ind Med* 1987 ; 12 : 353-83.
39. Rinsky RA, Ott G, Ward E, Greenberg H, Halperin W, Leet T. Study of mortality among chemical workers in the Kanawha Valley of West Virginia. *Am J Ind Med* 1988 ; 13 : 429-38.
40. Wolrath J, Li FP, Hoar SK, Mead MW, Fraumeni JF. Causes of death among female chemists. *AJPH* 1985 ; 75 : 883-5.
- laboratoires manipulant des produits cancérogènes est inclus dans un registre. Dans plusieurs pays, des registres des personnes effectuant des recombinaisons génétiques ont été mis en place depuis une dizaine d'années. Alors que la plupart des pays se sont dotés de commissions nationales chargées d'établir un certain nombre de précautions à respecter lors de travaux de biotechnologie, l'existence réelle de listes de personnes effectuant ce type de recherche est beaucoup plus limitée. Dans chaque organisme, le personnel sera classifié en fonction de la catégorie d'emploi : personnel administratif, personnel d'entretien, techniciens, ingénieurs, chercheurs, stagiaires et étudiants.
- A l'intérieur de chaque catégorie, des sous-groupes seront créés en fonction du type d'activité scientifique. Ceci devrait permettre de mieux définir les expositions rencontrées par ces personnes sur leur lieu de travail. En particulier, nous sommes intéressés par les expositions à des cancérogènes humains connus [49, 50], utilisés dans les laboratoires de recherche. Les produits suspectés d'être cancérogènes seront également étudiés, de même que certains composés spécifiques dont les effets n'ont pas encore été évalués, comme par exemple le bromure d'éthidium.
- Les personnes appartenant aux cohortes seront suivies grâce à différentes sources : fichiers de l'employeur, caisses de retraite, Sécurité Sociale, appartenance à des sociétés savantes et scientifiques, etc. Selon les pays, les difficultés varient de façon considérable.
- De façon analogue, les difficultés d'évaluation de la mortalité dépendent de l'organisation au niveau national de la collecte des données concernant les décès. A l'heure actuelle, il est possible, dans la plupart des pays, de disposer de registres centralisés et nominatifs de mortalité avec indication de la cause médicale du décès. En France, la situation est différente. Il est ainsi possible de connaître le statut vital d'un individu et, en cas de décès, la date et le lieu de sa mort. En revanche, l'accès à la cause médicale du décès pour un individu précis est impossible. En effet, les deux parties du certificat de décès, celle concernant l'identification du sujet et celle concernant la cause médicale du décès sont physiquement séparées. Avec accord de la Commission Nationale Informatique et Libertés, il est en théorie possible d'essayer de réappairier les individus avec leurs causes de décès, de façon strictement anonyme et en se fondant sur les dates et lieux de naissance et de décès. Malheureusement, une telle procédure peut introduire un certain pourcentage d'erreurs qui aggraverait les difficultés d'interprétation rencontrées habituellement en raison de la qualité pas toujours optimale de l'information contenue dans la partie médicale des certificats de décès. C'est une des raisons pour lesquelles il serait préférable d'étudier l'incidence du cancer plutôt que la mortalité. La qualité de l'information diagnostique est généralement meilleure et l'estimation est possible pour tous les cancers, y compris ceux ayant une survie longue et une possibilité de guérison. Une étude rétrospective d'incidence du cancer pourra ainsi être faite dans les pays où existent des registres du cancer à couverture nationale, ce qui n'est pas le cas de la France.
- Les taux de mortalité et/ou d'incidence des cancers seront comparés à des taux nationaux de référence [51], mais également à des taux de référence internes fondés sur une population de chercheurs non exposés (épidémiologistes, par exemple).
- *Étude prospective de cohorte.* Le recul disponible pour étudier certaines expositions, en particulier dans les domaines récents de la biotechnologie n'est que de dix à quinze ans. Une telle durée peut se révéler insuffisante pour une évaluation correcte du risque de cancer à cause du phénomène de latence. Il faut en effet, en général, attendre plusieurs dizaines d'années pour voir apparaître un cancer à la suite d'expositions données. Une étude de cohorte prospective sera donc mise en place qui s'efforcera de suivre le devenir des personnels de laboratoire, de nos jours et jusqu'en l'an 2000 et au-delà.
- Alors que l'étude rétrospective devra peut-être se limiter à quelques pays pour lesquels il existe déjà, à l'heure actuelle, des conditions favorables à la réalisation des études épidémiologiques (registres de personnes expo-

Tableau IV
ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE COHORTE ÉVALUANT LE RISQUE DE CANCER
POUR DIVERSES POPULATIONS DE CHIMISTES (A.J. Sasco, 1989)

| Population étudiée | Pays | Auteur(s) | Référence | Type d'étude et résultats |
|--|-----------------|--|-----------|---|
| Hommes | | | | |
| Membres de la Société américaine de chimie, âgés de 20 à 64 ans. | États-Unis | Li <i>et al.</i> , 1969 | [30] | Étude de mortalité de type SMR (référence : 100) : tous cancers : 125** pancréas : 164** système lymphatique et hématopoïétique : 159** Résultats similaires pour les sujets de plus de 64 ans. |
| Anciens élèves d'une école de chimie de Stockholm | Suède | Olin, 1976 | [31] | Étude de mortalité de type SMR (référence : 100) : tous cancers : 169* système lymphatique et hématopoïétique : 352** |
| Membres de l'Institut royal de chimie | Grande-Bretagne | Searle <i>et al.</i> , 1978 (cité par Burrows, 1980) | [33, 34] | Étude de mortalité de type SMR (référence : 100) : tous cancers : 102 système réticulo-endothélial : 182 |
| Chimistes dans une industrie | États-Unis | Hoar et Pell, 1981 | [35] | Étude d'incidence de type SIR (référence : 100) : tous cancers : 54* mélanome : 239* lymphosarcome : 111 |
| Employés d'une usine de chimie | États-Unis | Bond <i>et al.</i> , 1985 | [36] | Étude de mortalité de type SMR (référence : 100) : tous cancers : 128* pancréas : 233 rein : 348* leucémies : 123 autres tumeurs lymphatiques : 167 |
| Chercheurs d'une industrie chimique | États-Unis | Maher et Defonso, 1986 | [37] | Étude de mortalité de type SMR (référence : 100) : tous cancers : 66** estomac : 293 prostate : 240 système lymphatique et hématopoïétique : 119 |
| Travailleurs de la chimie | États-Unis | Bond <i>et al.</i> , 1987 | [38] | Étude de mortalité de type SMR (référence : 100) : tous cancers : 92* système hépato-biliaire : 125 cerveau et système nerveux : 107 lympho- et réticulo-sarcome : 112 |
| Travailleurs de la chimie | États-Unis | Rinsky <i>et al.</i> , 1988 | [39] | Étude de mortalité de type SMR (référence : 100) : tous cancers : 94* foie : 174* lympho- et réticulo-sarcome : 140* |
| Femmes | | | | |
| Membre de la Société américaine de chimie | États-Unis | Wolrath <i>et al.</i> , 1985 | [40] | Étude de mortalité de type MOR (référence : 1,00) : tous cancers : 1,51* estomac : 1,95 pancréas : 1,78 sein : 1,63* ovaire : 2,24* système lymphatique et hématopoïétique : 2,19* |

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$.

m/s n° 7 vol. 5, septembre 89

RÉFÉRENCES

41. Albert DM, Puliafito CA, Fulton AB, *et al.* Increased incidence of choroidal malignant melanoma occurring in a single population of chemical workers. *Am J Ophthalmol* 1980 ; 89 : 323-37.
42. Wright WE, Peters JM, Mack TM. Organic chemicals and malignant melanoma. *Am J Ind Med* 1983 ; 4 : 577-81.
43. Austin DF, Reynolds PJ, Snyder MA, Biggs MW, Stubbs HA. Malignant melanoma among employees of Lawrence Livermore National Laboratory. *Lancet* 1981 ; ii : 712-6.
44. Checkoway H, Mathew RM, Shy CM, *et al.* Radiation, work experience, and cause specific mortality among workers at an energy research laboratory. *Br J Ind Med* 1985 ; 42 : 525-33.
45. Smith PG. Spatial and temporal clustering. In : Schottenfeld I, Fraumeni JF, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. WB Saunders, 1982 : 391-407.
46. Garfinkel L. Cancer clusters. *CA A Cancer J Clin* 1987 ; 37 : 20-5.
47. Rothman KJ. Clustering of disease. *AJPH* 1987 ; 77 : 13-5.
48. Schulte PA, Ehrenberg RL, Singal M. Investigation of occupational cancer clusters : theory and practices. *AJPH* 1987 ; 77 : 52-6.
49. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, suppl. 7. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1988.
50. Nesnow S, Argus M, Bergman H, *et al.* Chemical carcinogens. A review and analysis of the literature of selected chemicals and the establishment of the Gene-Tox Carcinogen Data Base. A report of the US environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mut Res* 1986 ; 185 : 1-195.
51. Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, Powell J. *Cancer incidence in five continents*. Volume IV. IARC Scientific Publications n°42. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1982.

sées, registre centralisé de mortalité ou d'incidence du cancer), de telles considérations ne s'appliquent pas à l'étude prospective. Celle-ci pourra se faire dans un éventail de pays beaucoup plus vaste, à condition que des moyens appropriés soient mis en place pour assurer un recueil d'informations de bonne qualité. Ceci permettra d'inclure une population plus importante et donc augmentera de façon considérable la puissance statistique de l'étude.

• *Études cas-témoins à l'intérieur de la cohorte.* Parallèlement, des études cas-témoins à l'intérieur de la cohorte permettront une définition plus précise des expositions professionnelles ou extraprofessionnelles. Mais cela suppose l'identification des cas qui, dans certains pays, ne peut se faire qu'à l'intérieur de la cohorte. Ces études auront pour but une quantification précise du risque associé à l'exposition à des produits spécifiques, connus [49, 50] ou suspectés d'être cancérogènes pour l'homme, ainsi qu'un meilleur contrôle d'éventuels facteurs de confusion.

Conclusion

Le problème de la surveillance médicale adéquate des personnels des laboratoires de recherche se pose de façon aiguë. A l'heure actuelle, les médecins du travail et ingénieurs de sécurité concernés essaient de se doter de moyens de surveillance adaptés et, par exemple dans plusieurs instituts de recherche, l'utilisation régulière de fiches de nuisance s'est développée. Des études, telles que celle du CIRC et celle menée à l'Institut Pasteur, devraient permettre de mieux cerner le risque et par conséquent de proposer des méthodes de prévention efficaces et tenant compte des caractéristiques spécifiques du milieu de la recherche.

Par ailleurs, les nouvelles méthodes de la biotechnologie, telles que les recombinaisons génétiques, sont l'objet de préoccupations d'une partie de la presse et du public. L'étude sérieuse du milieu « expérimental » que représente le laboratoire pourrait permettre une évaluation correcte de l'existence ou non d'un risque et des mécanismes mis en jeu ■

Summary

Health hazards in biomedical research laboratories : assessment of current epidemiological knowledge

Work in a research laboratory may be associated with a risk of accidents, which may include various degrees of physical injury and acute poisoning. Besides these short-term risks, with a usually easily identifiable cause, the existence of long-term risks, resulting from a prolonged exposure to multiple risk factors, must be critically evaluated. Some categories of persons employed in biomedical research laboratories have been the object of epidemiological studies with regards to infectious risk, problems linked with reproduction, chromosomal abnormalities and cancer. The present paper assesses current knowledge in that field. In addition, an international epidemiological investigation aiming at precisely quantifying the risk of cancer for specific domains of scientific activity in biomedical research is now starting and its protocol is briefly presented.

TIRÉS A PART

A. J. Sasco.

FLASH

IDENTIFICATION DU GÈNE DE LA MUCOVISCIDOSE. Les équipes canadienne de Lap-Chee Tsui (Toronto) et américaine de Francis Collins (Ann Harbor, MI, USA) viennent de remporter l'âpre compétition engagée entre les chercheurs à la poursuite du gène dont l'altération est responsable de la plus fréquente des maladies héréditaires récessives dans les pays occidentaux : la mucoviscidose (m/s n° 3, vol. 4, p. 151-156). Comme on pouvait s'y attendre, ce gène semble coder pour l'un des constituants du canal à chlore stimulé par l'AMP cyclique, canal dont les anomalies de fonctionnement ont déjà été rapportées dans m/s (Science 1989 ; 245 : n° du 8 septembre 1989).