→ P. Guenel° (¹), L. Laforest (¹), D. Cyr (1), J. Fevotte (2), S. Sabroe (3), C. Dufour (4), J.M. Lutz (5), E. Lynge (6)

(1) INSERM (Institut national de la santé et la

(*) INSERTIM (INSERTIM CHARLOTTE LA SAINE ET LA recherche médicale), Paris, France. (²) Institut Universitaire de Médecine du Travail, Université Claude-Bernard, Lyon, France.

(3) University of Aarhus, Danemark. (4) Registre des Cancers du Bas-Rhin, Strasbourg,

(5) Registre des Cancers de Genève, Suisse. (6) University of Copenhagen, Danemark.

° Auteur à joindre pour toute correspondance : INSERM, Unité 88, Hôpital National de Saint-Maurice, 14 rue du Val- d'Osne, 94410 Saint-Maurice, France. Tél. 01 45 18 38 55 ; Fax 01 45 18 38 89 ;

E-mail: p.guenel@st-maurice.inserm.fr.

OCCUPATIONAL RISK FACTORS, ULTRAVIOLET RADIATION, AND OCULAR **MELANOMA:**

A CASE-CONTROL STUDY IN FRANCE

suspected as a possible cause of ocular is controversial, we examine the role of on the occurence of this rare cancer.

Materials and methods: a population-based casecontrol study was conducted in 10 French administrative areas (départements). Cases were 50 patients with uveal melanoma diagnosed in 1995-96. Controls were selected at random from and area. Among 630 selected persons, 479 (76%) were interviewed. Data on personal characteristics. occupational history, and detailed information on each job held were obtained from face-to-face Estimates of occupational exposure to ssolar and artificial ultraviolet light were made using a job-

Results: results show elevated risks of ocular melanoma for people with light eye color, light skin color, and for subjects with several eye burns. The analysis based on the job-exposure matrix showed a significantly increased risk of ocular artificial ultraviolet light, but not in outdoor An elevated risk of ocular melanoma was seen among welders (odds ratio = 7.3; 95% confidence interval = 2.6 - 20.1 for men), and a dose-response relationship with job duration was observed. The study also showed increased risk of ocular melanoma among male cooks, and among female metal workers and material handling operators.

Conclusion: following the present study, the existence of an excess risk of ocular melanoma in welders may now be considered as established. Exposure to ultraviolet light of other exposures in the welding processes

 occupational exposure
ocular melanoma • ultraviolet radiation welding

Facteurs de risque professionnels, rayonnements ultraviolets et mélanome oculaire

Une étude cas-témoin réalisée en France (*)

ontexte : Les rayonnements ultraviolets ont été suspectés de provoquer des mélanomes oculaires. Cette association étant cependant controversée, nous examinons le rôle de l'exposition professionnelle aux rayonnements ultraviolets dans la survenue de ce cancer

Matériel et méthodes : Une étude cas-témoins a été conduite dans la population générale de 10 départements français. Les cas, au nombre de 50, avaient eu un diagnostic de mélanome uvéal porté en 1995-1996 ; les témoins ont été tirés au sort sur des listes électorales, après stratification sur l'âge, le sexe, et le département. Parmi les 630 personnes sélectionnées, 479 (soit 76 %) ont été interrogées. Les données relatives aux caractéristiques personnelles, à l'histoire professionnelle, et, de manière détaillée, aux emplois occupés, ont été obtenues au cours d'entretiens en face-à-face, réalisés au moyen d'un questionnaire standardisé. Des estimations de l'exposition professionnelle aux rayonnements UV solaires et artificiels ont été réalisées en utilisant une matrice emplois-expositions.

Résultats: Les résultats font apparaître des risques élevés de mélanome oculaire chez les sujets aux yeux clairs, les sujets à peau claire, et ceux ayant subi plusieurs brûlures oculaires. L'analyse, basée sur la matrice emplois-expositions, a fait apparaître un risque significativement élevé de mélanome oculaire dans les groupes professionnels exposés aux rayonnements ultraviolets artificiels, mais pas d'excès de risque pour les métiers de plein air, exposés à la lumière solaire. Un excès de risque de mélanome oculaire a été observé chez les soudeurs (odds ratio = 7,3 ; intervalle de confiance à 95 % = 2,6-20,1 pour les hommes), pour lesquels on a mis par ailleurs en évidence une relation dose-effet en fonction de la durée de l'emploi. L'étude a également montré l'existence d'un risque élevé de mélanome oculaire chez les cuisiniers hommes et chez les femmes ouvrières du travail des métaux et les femmes manutentionnaires.

Conclusion : Au vu de la présente étude, l'existence d'un excès de risque de mélanome oculaire chez les soudeurs peut désormais être considérée comme établie. Si l'exposition aux rayons UV constitue un agent causal probable, le rôle éventuel d'autres expositions liées au soudage ne doit pas être négligé.

- exposition professionnelle mélanome oculaire rayonnement UV
- soudage

Introduction

Le mélanome oculaire est un cancer rare, avec une incidence comprise entre 0,5 et 1 cas pour 100 000 environ chaque année dans la plupart des pays occidentaux, mais c'est la tumeur maligne de l'œil la plus commune chez l'adulte. Ce cancer apparaît principalement au niveau du tractus uvéal (iris, corps ciliaire, choroïde). Il constitue une menace sérieuse pour la vie, et le traitement est soit un traitement chirurgical (énucléation), soit un traitement par radiothérapie, impliquant un risque de

(*) Cet article est la traduction, réalisée par l'INRS, d'une publication récente : « Occupational risk factors, ultraviolet risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case-control study in France », parue dans la revue Cancer Causes and Control, 2001, 12, 5, pp. 451-459, et publiée ici avec l'aimable autorisation de Kluwer Academic Publishers (Dordrecht, Pays-Bas). perte de la vision. On sait par ailleurs peu de choses sur son étiologie.

Le rayonnement UV solaire constitue un agent étiologique possible, puisqu'on sait qu'il peut causer des mélanomes cutanés [1]. L'exposition au soleil au cours d'activités de plein air ou de bains de soleil, par exemple, est un facteur de risque qui a été noté, mais les résultats ne sont pas totalement cohérents [2 à 5]. En outre, l'incidence du mélanome oculaire n'a pas augmenté dans le temps [6 à 9], à la différence du mélanome cutané, et ne varie pas notablement avec la latitude [3, 10]. Le rayonnement ultraviolet peut avoir des sources naturelles ou artificielles. Il est caractérisé par sa longueur d'onde : UVC (100-280 nm), UVB (280-315 nm), et UVA (315-400 nm). La majeure partie du rayonnement ultraviolet, notamment les longueurs d'onde inférieures à 300 nm, est filtrée par la cornée et le cristallin, de sorte que 1 à 2 % seulement de l'UVB, par exemple, atteint le fond de l'œil. En outre, l'uvée est protégée des ultraviolets par l'enveloppe conjonctivale [11, 12]. Certains auteurs ont également noté l'absence de corrélation entre la distribution de la dose d'UV et la localisation du mélanome sur la choroïde, et en ont conclu que l'exposition aux rayonnements ultraviolets ne pouvait constituer une cause plausible du mélanome oculaire [13]. On voit donc qu'il v a controverse sur le lien de cause à effet entre rayonnement ultraviolet et mélanome oculaire [14].

Une meilleure compréhension des phénomènes en jeu peut être obtenue en s'intéressant aux professions exposées aux rayonnements ultraviolets [15]. Différentes études ont fait apparaître des risques significativement élevés de mélanome oculaire chez des soudeurs ou des ouvriers exposés aux arcs de soudure, avec un OR (odds ratio) de 2,2 dans l'une [16] et de 10,9 dans une autre [2], mais d'autres études n'ont fait apparaître aucune association avec le soudage [3, 17, 18]. Un accroissement significatif du risque (OR = 3,0) a également été observé chez les marins et les pêcheurs [16]. Dans la présente étude en population générale, nous avons donc testé l'hypothèse d'un risque élevé de mélanome oculaire dans les professions exposées aux rayonnements UV: soudeurs, marins et pêcheurs, par exemple. Nous avons également étudié le risque pour d'autres groupes professionnels dans le but de dégager, le cas échéant, de nouvelles hypothèses.

Matériel et Méthodes

Nous avons conduit une étude castémoins sur le mélanome oculaire, menée en population générale. Cette étude fait partie d'un programme de recherche européen plus vaste portant sur les causes professionnelles de sept cancers rares. Les cas étaient des sujets pour lesquels un mélanome oculaire avait été diagnostiqué en 1995-1996 et qui étaient âgés de 35 à 70 ans au moment du diagnostic. Le recrutement a été limité à cette tranche d'âge parce que les expositions professionnelles sont probablement trop courtes pour provoquer un cancer chez des sujets plus jeunes, et qu'il peut être difficile de se souvenir et d'évaluer des expositions professionnelles anciennes pour les sujets plus âgés. Les sujets résidaient dans l'un des 10 départements français couverts par un registre des cancers, correspondant à une population d'environ 6 millions d'habitants (Calvados, Côte-d'Or, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn). Une déclaration rapide des cas nouvellement diagnostiqués a été organisée pour l'étude en utilisant deux sources d'information : d'une part, des recherches fréquentes ont été effectuées localement dans les registres des services d'anatomo-pathologie afin d'identifier les patients traités par chirurgie ainsi que dans les services d'ophtalmologie des zones géographiques concernées. D'autre part, quelques patients atteints de mélanome oculaire traités par radiothérapie sans chirurgie ont été renvoyés vers deux centres de cancérologie spécialisés, l'Institut Curie à Paris et le Centre Antoine-Lacassagne à Nice. Les dossiers médicaux des patients résidant dans les zones géographiques participant à l'étude ont été obtenus auprès de ces centres. Pour les cas identifiés dans les services d'anatomo-pathologie, les lames histologiques ont été demandées pour relecture par un anatomo-pathologiste de référence. Pour les patients n'ayant subi qu'une radiothérapie, l'expertise, en l'absence de tissu tumoral, s'est faite sur la base du dossier ophtalmologique. Seuls les cas de mélanome uvéal (localisation CIM-O: C69.3 et C69.4) avant été confirmés par l'expertise ont été inclus dans l'analyse. Tous les patients ont été contactés pour un entretien en face-à-face, en moyenne moins de 6 mois après le diagnostic.

Les témoins ont été recrutés dans la population générale des départements concernés de manière à réaliser un « appariement par fréquence » avec le groupe des cas, après stratification sur l'âge (par tranches de 5 ans), le sexe et la zone géographique étudiée. Il s'agissait de sélectionner au moins quatre témoins pour 1 cas dans chaque strate. En fait, le nombre total de témoins était supérieur à quatre fois le nombre de cas de mélanome oculaire, le même groupe témoin étant constitué simultanément pour les six autres sites de cancer inclus dans l'étude européenne. Le site avec le nombre le plus élevé de cas a donc déterminé le nombre de témoins dans la strate. Après identification d'un nouveau cas de cancer. de nouveaux témoins du même secteur géographique, du même âge et du même sexe que le cas, ont été sélectionnés à partir des listes électorales. Ces listes, qui comportent le nom, la date de naissance, le sexe et l'adresse de pratiquement toutes les personnes de plus de 18 ans, sont disponibles par commune. Nous avons donc dû tout d'abord sélectionner une commune pour pouvoir identifier un témoin. Ceci a été fait en utilisant une probabilité de sélection pour chaque commune, proportionnelle à la population dans la strate d'âge et de sexe du témoin recherché. La taille de la population était celle du recensement de 1990, fournie par l'INSEE. Nous avons enfin tiré au sort les témoins pressentis à partir des listes électorales de la commune retenue, parmi toutes les personnes de l'âge et du sexe recherchés. Ces témoins pressentis ont été contactés pour un entretien en face-à-face ou, occasionnellement, pour un entretien par téléphone. Lorsque le témoin refusait de participer, il n'a pas été remplacé.

Un questionnaire standardisé a été rempli par des enquêteurs spécialement formés, à la fois pour les cas et pour les témoins. S'il était difficile de masquer aux enquêteurs le statut des sujets (cas ou témoins), ils ignoraient néanmoins les hypothèses testées. Le questionnaire comportait des informations concernant les facteurs socio-démographiques, les antécédents médicaux, et certaines expositions professionnelles. Des questions portaient également sur la couleur de la peau (claire ou foncée), la réaction cutanée au soleil (jamais de coup de soleil, bronzage après coup de soleil initial, coup de soleil permanent), la couleur des cheveux à 20 ans (noirs, châtains/bruns, blonds/roux), la couleur des yeux (noirs/bruns, verts/noisette, bleus/gris) et les brûlures oculaires (survenue de brûlures - brûlures solaires, ophtalmies des neiges ou coups d'arc, par exemple -, et nombre d'épisodes au cours de la vie passée). Le questionnaire principal comportait une description détaillée des activités pour chaque emploi occupé pendant plus de 6 mois, recueillie au moyen de questions ouvertes. En outre, si le sujet avait déjà effectué certaines des tâches retenues (soudage, par exemple), des détails sur les modes opératoires (procédé de soudage, par exemple) et les matériaux étaient recueillis au moyen d'un questionnaire spécifique. Après l'entretien, les descriptions d'emploi ont été analysées par des codeurs ayant une formation en hygiène industrielle, à l'aveugle vis-à-vis du statut du sujet (cas ou témoin). Chaque emploi a ainsi été codé selon la Classification internationale type des professions (CITP) [19].

Evaluation de l'exposition aux rayonnements ultraviolets

Cette étude étant spécifiquement conçue pour évaluer l'effet cancérogène d'expositions professionnelles pour sept localisations de cancer, les informations relatives à la plupart des expositions hors du travail, y compris les expositions aux rayonnements UV pendant les loisirs, n'ont pas été recueillies.

L'exposition professionnelle aux UV a été évaluée à l'aide d'une matrice emplois-expositions. Chaque profession, définie par le code CITP à cinq chiffres, a été classée en non exposée, exposée au rayonnement UV solaire (métiers de plein air), ou exposée à des sources d'UV artificielles (soudage par exemple). Pour chaque profession exposée, trois indices d'exposition ont été utilisés :

- la probabilité d'exposition (P), qui représentait la proportion estimée de travailleurs réellement exposés au sein du groupe professionnel (P = 1 pour moins de 20 % de travailleurs exposés, P = 2 pour 20 à 50 %, P = 3 pour plus de 50 %);
- la fréquence d'exposition (F), qui était une estimation du temps de travail avec exposition (F = 1 pour une exposition occasionnelle, F = 2 pour une exposition de plusieurs jours par mois, F = 3 pour une exposition de plusieurs jours par semaine, et F = 4 pour une exposition quotidienne);
- et l'intensité de l'exposition au soleil (I), qui était considérée comme élevée (I = 3) pour les travailleurs exposés à un rayonnement UV important, réverbéré par la mer, tels que les marins et les pêcheurs, moyenne (I = 2) pour les agriculteurs et les métiers de plein air en milieu rural, et faible (I = 1) pour quelques métiers de plein air en milieu urbain.

De la même manière. l'intensité de l'exposition aux UV artificiels a été considérée comme élevée (I = 3) pour les soudeurs à l'arc électrique, movenne (I = 2) pour les fondeurs sur métaux, et faible (I = 1) pour le préchauffage de métal. Un score d'exposition global a été calculé pour chaque emploi sous la forme du produit : I x P x F, les professions non exposées se voyant attribuer un score de 0. Les scores des différents emplois ont ensuite été utilisés pour calculer une estimation de l'exposition cumulée pour chacun des sujets de l'étude. Des estimations séparées ont été effectuées pour l'exposition au rayonnement UV solaire et au rayonnement UV artificiel. L'estimation de l'exposition cumulée était la somme des scores annuels d'exposition pour les emplois occupés par le sujet tout au long de son histoire professionnelle. Enfin, la valeur médiane des estimations de l'exposition cumulée pour les témoins exposés a été utilisée comme borne pour définir les trois niveaux d'exposition utilisés dans l'analyse (non exposé, < médiane, ≥ médiane).

Groupes professionnels

Le code CITP à cinq chiffres étant trop détaillé pour calculer des odds ratio par profession, des regroupements ont été effectués a priori en utilisant le premier, le deuxième, voire le troisième chiffre du code CITP. Les OR pour le mélanome oculaire ont été calculés en comparant l'odds des travailleurs ayant été employés dans un des groupes professionnels à celui de travailleurs n'ayant jamais été employés dans ce groupe. Ceci a été effectué séparément pour les hommes et pour les femmes. Lorsque le nombre de cas était inférieur à deux pour une profession, l'odds ratio n'a pas été calculé.

Analyses statistiques

Les odds ratios ont été calculés en faisant appel à la régression logistique non conditionnelle. L'âge a été inclus dans les modèles comme variable continue d'ajustement, tout comme le sexe lorsque les analyses n'étaient pas faites séparément pour les hommes et pour les femmes. L'ajustement sur le secteur géographique n'a pas modifié les estimations des odds ratios et il n'apparaît pas ici. Les tendances du risque ont été évaluées en introduisant dans le modèle logistique un score pour les catégories d'exposition, sous forme d'une variable continue égale à la médiane de la catégorie d'exposition [20]. Des

tests de Wilcoxon ont été effectués pour comparer les durées d'exposition entre groupes. Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel SAS (version 6.12).

Résultats

Nous avons identifié 50 patients atteints de mélanome uvéal (29 hommes et 21 femmes), qui ont tous accepté de participer. Pour l'un des cas, cependant, l'entretien a dû être réalisé avec un parent proche. Parmi les 630 témoins pressentis éligibles pour l'étude, 479 (321 hommes et 158 femmes) ont été interviewés (taux de participation = 76 %). Les témoins hommes acceptaient plus souvent que les femmes (taux de participation de 78 % contre 72 % respectivement, p = 0,07).

Comme le montre le tableau I (page suivante), nous avons trouvé un accroissement significatif du risque de mélanome oculaire chez les sujets à peau claire comparés aux sujets à peau foncée (OR = 2,3; IC 95 % = 1.1-4.7), mais aucune association n'a été observée avec la capacité à bronzer ou avec la couleur des cheveux. Les sujets aux yeux bleus ou gris avaient un risque de développer la maladie 3 fois plus élevé que les sujets aux yeux bruns ou noirs (OR = 3,0; IC 95 % = 1,4-6,3). Un OR de 3,3 a été trouvé chez les sujets ayant fait état de cinq épisodes ou plus de brûlure oculaire au cours de leur vie (ophtalmie des neiges, coup d'arc); le test de tendance était à la limite de la signification statistique. Les OR observés pour la couleur de la peau, la couleur des yeux et le nombre de brûlures oculaires étaient pour l'essentiel inchangés lorsque les variables étaient introduites en même temps dans le modèle, ce qui suggère que celles-ci sont liées de manière indépendante à la maladie.

Le *tableau II (page suivante)* montre les OR associés à l'exposition professionnelle aux UV, tels qu'ils ont été estimés à partir de la matrice emplois-expositions. Aucune association n'a été observée avec l'exposition aux UV solaires, c'est-à-dire pour les métiers de plein air.

Le risque correspondant à une exposition professionnelle supérieure à la médiane était, quant à lui, significativement élevé dans le cas des sources d'UV artificiels, et l'on a observé l'existence d'une relation dose-effet (test de tendance : p = 0.003).

Les OR pour les groupes professionnels comptant au moins deux cas apparaissent dans le tableau III séparément pour les hommes et pour les femmes. Chez les hommes, on observe un risque fortement élevé de mélanome oculaire chez les soudeurs et les chaudronniers (OR = 7,3 ; IC 95% = 2,6-20,1). Le soudage est une tâche fréquente dans ces professions. Dans le groupe des personnels de service, où le risque de mélanome oculaire est apparemment élevé, les cuisiniers (CITP 5-31) avaient un OR de 3,8 (IC 95 % = 0,7-19,7), basé sur deux cas « exposés » et six témoins « exposés ». Chez les femmes, on a observé des OR élevés chez les manutentionnaires (OR = 9,0; IC 95 % = 1,7-48,4) et chez les ouvrières du travail des métaux telles que les conductrices de machine-outil (OR = 11,7; IC 95 % = 1,4-99,5), mais ces résultats étaient basés sur de petits nombres de cas observés. On remarquera également que la seule femme à avoir occupé un poste de soudeur était un cas.

Pour mieux cerner le risque élevé observé chez les soudeurs et les chaudronniers. nous avons calculé les OR en fonction de la durée de l'emploi. Le tableau IV fait apparaître un OR supérieur à 11 pour les travailleurs employés pendant 20 ans ou plus dans ce groupe, avec un test de tendance fortement significatif (p < 0,001). Afin de tester si le risque de mélanome oculaire était associé à un procédé de soudage particulier, nous avons également analysé les informations contenues dans le questionnaire spécifique sur le soudage. Ce questionnaire a été rempli pour tous les soudeurs, sauf un, qui était un cas. En moyenne, les cas avaient utilisé le soudage au chalumeau pendant 21,6 années (écart-type = 5,6) et les témoins pendant 12,6 années (écart-type = 3,6) (test de Wilcoxon : p = 0.15). Pour le soudage à l'arc, la différence entre les cas et les témoins était faible, et opposée, avec 8,6 années (écart-type = 3,1) pour les cas et 9,8 années (écart-type = 3,5) pour les témoins (test de Wilcoxon : p = 0,46).

TARIFALLI

RISQUE DE MÉLANOME OCULAIRE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES PHÉNOTYPIQUES ET DES BRÛLURES OCULAIRES SUBJES PAR LE PASSÉ

- RISK OF OCULAR MELANOMA BY PHENOTYPIC CHARACTERISTICS AND EYE BURNS

	Cas	Témoins	OR (a)	IC 95 %
Couleur de la peau foncée claire inconnue	10 40 -	178 299 2	1,0 2,3 -	- 1,1 – 4,7 -
Réaction cutanée au soleil jamais de coup de soleil bronzage après coup de soleil initial pas de bronzage, coup de soleil permanent inconnue	26 18 6	282 140 53 4	1,0 1,4 1,1	- 0,7 – 2,6 0,4 – 2,8
Couleur des cheveux noirs châtains/bruns blonds/roux inconnue	13 29 8 -	164 247 67 1	1,0 1,4 1,4	- 0,7 – 2,8 0,6 – 3,5
Couleur des yeux noirs/bruns verts/noisette bleus/gris inconnue	11 11 28	185 131 160 3	1,0 1,4 3,0	0,6 - 3,2 1,4 - 6,3
Nombre de brûlures oculaires aucune 1 à 5 plus de 5 inconnu	40 4 5 1	401 51 18 9 tenda	1,0 0,9 3,3 - ance : $\rho = 0,06$	0,3 - 2,7 1,1 - 9,6

OR : odds ratio. IC 95 : intervalle de confiance à 95 %. (a) Ajusté sur l'âge et le sexe.

TABLEAU II

RISQUE DE MÉLANOME OCULAIRE ASSOCIÉ À L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE CUMULÉE (a) AU RAYONNEMENT SOLAIRE ET AUX RAYONNEMENTS **UV** ARTIFICIELS, ESTIMÉS À PARTIR DE LA MATRICE EMPLOIS-EXPOSITIONS

- RISK OF OCULAR MELANOMA ASSOCIATED WITH ESTIMLATES OF CUMULATIVE OCCUPATIONAL EXPOSURE TO SUNLIGHT AND TO ARTIFICIAL ULTRAVIOLET RADIATION AS ESTIMATED FROM THE JOB-EXPOSURE MATRIX

	Cas	Témoins	O R (b)	IC 95 %
Exposition cumulée (rayonnement UV solaire) non exposé exposition < médiane (c) exposition ≥ médiane	36 8 6	342 67 70	1,0 1,2 0,9 ndance : <i>p</i> = 0	- 0,5 – 2,8 0,4 – 2,3 0,79
Exposition cumulée (rayonnement UV artificiel) non exposé exposition < médiane (d) exposition ≥ médiane	43 2 5	457 10 12 ter	1,0 2,6 5,5 ndance : <i>p</i> = 0	- 0,5 – 12,4 1,8 – 17,2 ,003

- (a) Estimation de l'exposition cumulée calculée comme la somme des scores donnés par la matrice emplois-expositions (voir texte).
- tions (voir texte). (b) Ajusté sur l'âge et le sexe.
- (c) Médiane des estimations de l'exposition cumulée pour les témoins exposés = 220. (d) Médiane des estimations de l'exposition cumulée pour les témoins exposés = 70.

TABLEAU III

RISQUE DE MÉLANOME OCULAIRE PAR GROUPE PROFESSIONNEL (EMPLOYÉ / JAMAIS EMPLOYÉ DANS LA CATÉGORIE) CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES (a)

- RISK OF OCULAR MELANOMA BY OCCUPATIONAL GROUP (EVER VS. NEVER EMPLOYED) AMONG MEN AND AMONG WOMEN

Code	Catégories		Но	ommes			Fen	nmes	
CITP	socioprofessionnelles	Cas	Témoins	O R (b)	IC 95 %	Cas	Témoins	OR (b)	IC 95 %
0/1, 2	Personnel des professions scientifiques, techniques, libérales / directeurs et cadres administratifs supérieurs	4	85	0,4	0,1 - 1,3	5	35	1,3	0,4 - 3,9
3	Personnel administratif	6	70	0,9	0,4 - 2,3	4	60	0,4	<u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>
								,	0,1 - 1,3
4	Personnel commercial et vente	3	52	0,6	0,2 - 2,1	5	44	0,8	0,3 - 2,4
5	Personnel des services	8	36	3,0	1,2 - 7,2	7	56	1,0	0,4 - 2,6
6	Agriculteurs, pêcheurs	4	78	0,5	0,2 - 1,6	4	17	1,6	0,5 - 5,5
7-0	Surveillants de production	2	22	1,0	0,2 - 4,4	0	1	-	
7-3, 8-1, 9-1, 9-4	Ouvriers du bois et du papier	1	27	-	-	2	11	1,8	0,4 - 9,4
7-5, 7-6, 7-9, 8-0	Ouvriers du textile et du cuir	2	14	1,8	0,4 - 8,3	4	22	1,2	0,4 - 4,1
7-7	Personnel du secteur agroalimentaire	1	19	-	-	1	6	-	
8-3	Outilleurs et conducteurs de machine-outil	2	40	0,5	0,1 - 2,2	2	2	11,7	1,4 - 99,5
8-4	Ajusteurs-mécaniciens	5	58	0,9	0,3 - 2,6	0	1	-	
8-5	Ouvriers de l'électricité et de l'électronique	4	29	1,6	0,5 - 4,8	0	2	-	
8-71	Plombiers et tuyauteurs	0	9	-	-	0	0	-	-
8-72, 8-73	Soudeurs et chaudronniers	7	14	7,3	2,6 - 20,1	1	0	-	-
8-74	Ouvriers en charpente métallique et monteurs	0	2	-	-	0	0	-	<u>-</u>
9-0	Ouvriers employés à la fabrication de produits en caoutchouc ou en plastique	0	7	_	<u>-</u>	0	3	_	_
9-3, 9-5	Peintres et ouvriers du bâtiment	5	52	1,1	0,4 - 3,1	0	4		
·								-	<u> </u>
9-6, 9-7, 9-9	Manutentionnaires	2	47	0,4	0,1 - 1,9	3	4	9,0	1,7 - 48,4
9-8	Conducteurs de matériel de transport	5	44	1,4	0,5 - 3,8	0	2	-	-

(a) Un cas ou un témoin peut être comptabilisé dans plus d'une profession. (b) Ajusté sur l'âge.

TABLEAU IV

ODDS RATIO EN FONCTION DE LA DURÉE DE L'EMPLOI COMME SOUDEUR OU CHAUDRONNIER (CODES CITP 8-72, 8-73), HOMMES SEULEMENT

- Odds ratios by duration of employment as a welder OR SHEET-METAL WORKER (ISCO CODES 8-72, 8-73); MEN ONLY

Durée de l'emploi comme soudeur / chaudronnier	Cas	Témoins	OR (a)	IC 95 %		
Jamais	22	307	1,0	-		
Moins de 20 ans	4	10	5,7	1,6 -19,8		
20 ans ou plus	3	4	11,5	2,4 - 55,5		
		Tendance : $p = 0.0008$				

Discussion

Le nombre d'études épidémiologiques portant sur le mélanome oculaire étant limité, aucun facteur environnemental n'a été fermement identifié comme cause de la maladie. C'est pourquoi cette étude a été conçue de manière à pouvoir vérifier

le rôle des expositions professionnelles, et tout particulièrement des rayonnements ultraviolets. Nous avons montré que les travailleurs exposés professionnellement à des sources artificielles de rayonnement ultraviolet, en particulier les soudeurs et les chaudronniers, présentent un risque élevé de mélanome oculaire. A l'inverse, aucune association n'a été observée pour les métiers de plein air exposés aux rayonnements solaires.

La présente étude comporte, intrinsèquement, un certain nombre de limites. Tout d'abord, les expositions aux UV pendant les temps de loisirs n'ont pas été étudiées, bien qu'elles soient également susceptibles de jouer un rôle dans la survenue du mélanome oculaire, comme cela sera discuté ci-dessous. Ensuite, compte tenu de la rareté de la maladie et du petit nombre de cas, la puissance statistique a pu être insuffisante pour détecter des associations entre certains facteurs de risque professionnels et le mélanome oculaire, en particulier les associations faibles ou les facteurs de risque peu fréquents. Enfin, des erreurs de classement de l'exposition dues à des estimations imprécises dans la matrice emplois-expositions ont pu également affecter la capacité de l'étude à détecter une association entre l'exposition aux ravonnements ultraviolets et la maladie. Mais cette étude possède néanmoins plusieurs points forts : conçue en population générale, taux de réponse élevé parmi les cas et les témoins recrutés et données professionnelles couvrant toute la vie des sujets.

Facteurs de risque constitutionnels

Nous avons constaté, comme cela a déjà été noté dans la plupart des études castémoins antérieures [2, 4, 5], que les personnes aux yeux bleus ou gris avaient un risque de mélanome oculaire multiplié par 3 comparées aux personnes aux yeux bruns ou noirs. Nous avons également observé que le risque de mélanome oculaire augmentait chez les sujets de peau claire, et que l'effet persistait après ajustement sur la couleur des yeux. Par contre, nous n'avons pas observé d'association avec la couleur des cheveux. Des risques élevés pour les peaux claires [3, 4, 21] ou les cheveux clairs [4] ont été décrits dans certaines études antérieures, mais dans d'autres, l'augmentation du risque pour les cheveux blonds ou roux disparaissait après ajustement sur d'autres facteurs [2, 3, 5]. Contrairement à une des études précédentes [5], nous n'avons pas trouvé d'association avec la tendance aux coups de soleil plutôt qu'au bronzage lors d'une exposition au soleil.

Dans nos données, un nombre élevé de brûlures oculaires (brûlures solaires, ophtalmies des neiges, coups d'arc) a pu être lié au risque de mélanome uvéal. Ceci est cohérent avec l'OR de 7,2 observé par Tucker et coll. pour les brûlures oculaires [2]. Le résultat s'explique par les fréquentes brûlures de ce type chez les soudeurs, le risque élevé disparaissant lorsqu'on exclut les soudeurs de l'analyse. D'autres facteurs constitutionnels, tels que le nombre de nævi ou d'éphélides [5, 21, 22], qui ont pu être associés à un risque élevé de mélanome oculaire, n'ont pas été étudiés ici.

Exposition aux rayonnements ultraviolets

Les rayonnements ultraviolets constituant une cause de mélanome cutané [1], on les suspecte également, par analogie, de constituer un agent étiologique du mélanome oculaire. Toutefois, on a observé que la distribution des doses d'UV dans l'œil n'était pas corrélée avec la localisation du mélanome sur la choroïde [13], ce qui va à l'encontre du rôle supposé de l'exposition aux UV dans le mélanome oculaire.

Pour étudier plus en détail le rôle des rayonnements ultraviolets, nous avons estimé l'exposition aux UV séparément pour les sources solaires et pour les sources artificielles, les modes d'exposition étant différents. Le spectre du rayonnement ultraviolet solaire à la surface de la terre ne contient par exemple pas d'UVC, entièrement filtrés par l'atmosphère terrestre; il contient environ 5 % d'UVB, considérés comme la partie biologiquement la plus active du rayonnement UV solaire, et 95 % d'UVA [23]. A l'inverse, le spectre UV provenant de sources artificielles, soudage notamment, peut contenir l'ensemble du spectre ultraviolet dans des proportions variables [24]. Par ailleurs, l'exposition professionnelle aux UV artificiels peut entraîner des pics d'exposition [25], tandis que pour les métiers de plein air, l'exposition au rayonnement solaire est a priori plus continue. Ces différences dans les conditions d'exposition peuvent expliquer que l'excès de risque ait été observé pour l'exposition aux rayonnements ultraviolets artificiels uniquement.

Dans la présente étude, nous n'avons pas considéré l'exposition au rayonnement solaire pendant les temps de loisirs, bien que les bains de soleil, l'utilisation de lampes à bronzer et les activités de loisirs en plein air indicatrices d'une exposition au soleil [2, 5] aient été suggérées comme facteurs de risque de mélanome oculaire dans des études antérieures. On peut imaginer que les travailleurs exerçant un métier d'intérieur et non exposés au rayonnement solaire dans leur activité professionnelle sont ceux dont la probabilité d'exposition pendant les loisirs est la plus grande. Avec cette hypothèse, les travailleurs exercant un métier d'intérieur et ceux exerçant un métier de plein air auraient une exposition totale au rayonnement solaire comparable, qui ne permettrait pas la détection d'un risque élevé dû à l'exposition au soleil dans le cadre de l'exercice de la profession uniquement. Ceci pourrait expliquer l'absence, dans nos données, d'association entre le mélanome oculaire et ce type d'exposition.

D'un autre côté, nous avons trouvé un fort accroissement du risque pour l'exposition professionnelle aux rayonnements ultraviolets artificiels, avec une relation dose-effet nettement marquée. Le facteur de confusion « exposition aux UV pendant les loisirs » ne peut expliquer ce résultat.

Analyse par groupes professionnels

Nous avons trouvé que le fait d'avoir été soudeur ou chaudronnier constituait un facteur majeur de risque de mélanome oculaire (OR = 7.3; IC 95% = 2.6-20.1) et nous avons mis en évidence l'existence d'une relation dose-effet en fonction de la durée de l'emploi. Ces résultats sont restés inchangés après ajustement sur la couleur des yeux ou la couleur de la peau. Bien qu'aucun risque élevé chez les soudeurs [17] ou pour une exposition au rayonnement de l'arc [3] n'ait été observé dans certaines études [18], un risque élevé de mélanome oculaire a été observé dans des études cas-témoins portant sur des effectifs plus importants: Tucker et coll. (OR pour soudeurs = 10,9; IC 95 % = 2,1-56,5, sur la base de 444 cas de mélanome oculaire) [2], et Holly et coll. (OR pour l'exposition à l'arc = 2,2 ; IC 95 % = 1,3-3,5, basé sur 221 patients) [16]. L'exposition professionnelle aux rayonnements ultraviolets peut être incriminée dans l'accroissement du risque, le soudage à l'arc s'accompagnant d'une exposition aux UV [23, 26]. Cette exposition est toutefois beaucoup plus

faible pendant le soudage au chalumeau, qui entraîne essentiellement une exposition aux rayonnements infrarouges. Les données recueillies ici pour les soudeurs ont montré que le soudage au chalumeau avait été utilisé en moyenne pendant une période plus longue pour les cas (22 ans contre 13 ans pour les témoins), tandis que le soudage à l'arc électrique avait été utilisé à peu près pendant une durée analogue dans les deux groupes (9 et 10 ans, respectivement). Cette dernière observation n'est pas en faveur d'une relation de causalité entre le mélanome oculaire et le rayonnement ultraviolet, mais elle doit être interprétée avec prudence, compte tenu du nombre limité de sujets de l'étude. Les études futures devraient néanmoins approfondir le rôle des procédés de soudage.

L'exposition à d'autres facteurs de risque chez les soudeurs devrait également être considérée comme une cause possible de la maladie. Dans une étude cas-témoins sur l'exposition professionnelle effectuée à Montréal, aucun accroissement du risque de mélanome oculaire n'a été trouvé pour l'exposition professionnelle aux rayonnements ultraviolets en général, mais un OR élevé de 8,3 (IC 90 % = 2,5-27,1) chez les Canadiens français a été associé à l'exposition aux fumées de soudage [27]. Bien que l'exposition aux fumées de soudage soit probablement concomitante de l'exposition aux ultraviolets de l'arc, ces fumées pourraient également constituer un facteur de risque, car elles contiennent un mélange de nombreuses substances chimiques, dont certaines sont potentiellement cancérogènes [28].

Les soudeurs sont également exposés à des niveaux élevés de champs à très basse fréquence produits par les dispositifs de soudage à l'arc [29]. Ces champs ont été suspectés de constituer un facteur de risque pour le mélanome cutané ou le mélanome oculaire en raison d'associations rapportées dans les métiers de l'électricité [30, 31]. Enfin, l'exposition à l'amiante est fréquente chez les soudeurs, particulièrement dans les chantiers navals [32] et elle a également été associée au mélanome oculaire [16, 33]. En plus du rayonnement ultraviolet, d'autres études sont donc nécessaires afin d'étudier le rôle de ces expositions dans la survenue du mélanome oculaire chez les soudeurs.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre le mélanome oculaire et les métiers de plein air exposés au rayonnement UV solaire. Holly et coll. [16] ont observé un OR de 3.0 (IC 95 % = 1,2-7.8) pour des marins, des capitaines de navire et des pêcheurs, soumis à une exposition intense aux UV du fait de la réverbération à la surface de l'eau, mais pas d'accroissement de l'OR pour les métiers de l'agriculture. Dans une étude cas-témoins basée sur 197 cas de mélanome oculaire, Ajani et coll. ont trouvé des risques élevés, statistiquement non significatifs, dans l'agriculture [18]. Au contraire, un risque réduit a été noté dans une étude [3] pour les travailleurs exerçant un métier de plein air tandis qu'un risque élevé était observé dans une autre [4] pour les travailleurs exercant un métier d'intérieur. Dans la présente étude, aucun excès de risque de mélanome oculaire n'a été observé dans le groupe composé des agriculteurs, des ouvriers forestiers et des pêcheurs. Il est possible que l'exposition continue au rayonnement solaire, comme celle que connaissent les travailleurs exerçant un métier de plein air, n'augmente pas le risque de mélanome oculaire. Une hypothèse analogue a été suggérée pour le mélanome cutané, sur la base de l'observation que l'exposition intermittente au rayonnement solaire, comme elle se produit pendant les activités récréatives. entraîne un risque supérieur à celui d'une exposition continue [1]. L'absence d'accroissement du risque de mélanome oculaire dans les métiers de plein air, observé dans la présente étude, concorde avec cette hypothèse.

Chez les hommes, on a observé un excès de risque, non significatif, pour les cuisiniers. Ceux-ci sont susceptibles d'être exposés à la lumière forte des fours à incandescence et au rayonnement infrarouge, et cette association avec le mélanome oculaire, bien que basée sur deux cas « exposés » seulement, mérite que l'on s'y intéresse davantage. La même situation produit pour les outilleurs et les conducteurs de machine-outil chez les femmes, l'OR élevé, également basé sur deux cas exposés seulement, pouvant être dû à une exposition aux solvants, aux huiles minérales, ou à de fines poussières métalliques [16]. Le risque élevé de mélanome oculaire chez les manutentionnaires femmes ne peut, quant à lui, être lié à un facteur de risque professionnel spécifique, et peut être considéré comme le fait du hasard. D'autres associations, rapportées précédemment, avec le travail dans les métiers de l'électricité et de l'électronique [31], les métiers de la santé [16] ou le travail comme ingénieur, technicien ou ouvrier de la chimie [16, 34] n'ont pas été observées dans la présente étude.

Nous avons observé un fort accroissement du risque de mélanome oculaire chez les soudeurs. Nos résultats, combinés aux données publiées précédemment, permettent de considérer désormais comme établie l'association entre le soudage et le risque de mélanome uvéal. Ceci est cohérent avec l'hypothèse que l'exposition aux UV artificiels est ainsi susceptible de causer un mélanome oculaire. Nous avons trouvé, cependant, que le mode de survenue de la maladie chez les soudeurs n'était pas entièrement conforme au fait que les rayonnements UV seraient l'unique facteur de risque professionnel. Nous n'avons pas non plus trouvé d'excès de risque de mélanome oculaire dans les groupes professionnels exposés aux rayonnements UV solaires, probablement du fait du spectre différent de ceux-ci.

BIBLIOGRAPHIE

I11 ARMSTRONG B.K., ENGLISH D.R. - Cutaneous malignant melanoma. *In : SCHOTTEN-FELD D., FRAUMENI J.F.J. (éds) - Cancer epide-miology and prevention. New York, Oxford University Press, 1996, pp. 1282-1312.*

I21 TUCKER M.A., SHIELDS J.A., HARTGE P., AUGSBURGER J., HOOVER R.N., FRAUMENI J.F.J. - Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. New England Journal of Medicine, 1985, 313, pp. 789-792.

E31 SEDDON J.M., GRAGOUDAS E.S., GLYNN R.J., EGAN K.M., ALBERT D.M., BLITZER P.H. - Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. Archives of Ophthalmology, 1990, 108, pp. 1274-1280.

[4] GALLAGHER R.P., ELWOOD J.M., ROOT-MAN J. et coll. - Risk factors for ocular melanoma: Western Canada melanoma study. Journal of the National Cancer Institute, 1985, 74, pp. 775-778.

I51 HOLLY E.A., ASTON D.A., CHAR D.H., KRISTIANSEN J.J., AHN D.K. - Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. Cancer Research, 1990, 50, pp. 5773-5777.

[6] SCHWARTZ S.M., WEISS N.S. - Place of birth and incidence of ocular melanoma in the United States. International Journal of Cancer, 1988, 41, pp. 174-177.

I71 OSTERLIND A. - Trends in incidence of ocular malignant melanoma in Denmark 1943-1982. International Journal of Cancer, 1987, 40, pp. 161-164.

[8] DOLIN P.J., FOSS A.J., HUNGERFORD J.L. - Uveal melanoma: is solar ultraviolet radiation a risk factor? Ophthalmic Epidemiology, 1994, 1, pp. 27-30

I91 STRICKLAND D., LEE J.A. - Melanomas of eye: stability of rates. *American Journal of Epidemiology, 1981, 113, pp. 700-702.*

BIBLIOGRAPHIE (suite)

>>>

I101SCOTTO J., FRAUMENI J.F.J., LEE J.A. - Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. Journal of the National Cancer Institute, 1976, 56, pp. 489-491.

I111ZIGMAN S. - Effects of near ultraviolet radiation on the lens and retina. Documenta Ophthalmologica, 1983, 55, pp. 375-391.

[12] ROSEN E.S. - Filtration of non-ionizing radiation by the ocular media. *In: CRONLEY-DIXON J., ROSEN E.S., MARSHALL J.* (éds) - Hazards of light: myths and realities of the eye and skin. New York, Oxford University Press, 1986, pp. 145-152.

I131SCHWARTZ L.H., FERRAND R., BOELLE P.Y., MAYLIN C., D'HERMIES F., VIRMONT J. - Lack of correlation between the location of choroidal melanoma and ultraviolet-radiation dose distribution. *Radiation Research*, 1997, 47, pp. 451-456.

[14] ENGLISH D.R., ARMSTRONG B.K., KRICKER A., FLEMING C. - Sunlight and cancer. Cancer Causes and Control, 1997, 8, 3, pp. 271-283.

[15]LUTZ J.M., CREE I.A., FOSS A.J. - Risk factors for intraocular melanoma and occupational exposure. British Journal of Ophthalmology, 1999, 83, pp. 1190-1103

[16]HOLLY E.A., ASTON D.A., AHN D.K., SMITH A.H. - Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology*, 1996, 7, pp. 55-61.

[17]VAGERO D., SWERDLOW A.J., BERAL V. - Occupation and malignant melanoma: a study based on cancer registration data in England and Wales and in Sweden. British Journal of Industrial Medicine, 1990, 47, pp. 317-324.

[18]AJANI U.A., SEDDON J.M., HSIEH C.C., EGAN K.M., ALBERT D.M., GRAGOUDAS E.S. - Occupation and risk of uveal melanoma. An exploratory study. *Cancer*, 1992, 70, pp. 2891-2900.

[19]International Labour Office - International Standard Classification of Occupations. Genève, International Labour Office (ILO|BIT), 1968.

I201 GREENLAND S. - Introduction to regression models. In: ROTHMAN K.J., GREENLAND S. (éds) - Modem epidemiology. *Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp. 359-399.*

I211VAN HEES C.L., DE BOER A., JAGER M.J. et coll. - Are atypical nevi a risk factor for uveal melanoma? A case-control study. Journal of Investigative Dermatology, 1994, 103, pp. 202-205.

[22] BATAILLE V., SASIENI P., CUZICK J., HUN-GERFORD J.L., SWERDLOW A., BISHOP J.A. - Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi. International Journal of Cancer, 1995, 60, pp. 622-626

[23] International Agency for Research on Cancer - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 55 - Solar and ultraviolet radiation. Lyon, IARC, 1992, 316 p.

I2410KUNO T. - Spectra of optical radiation from welding arcs. *Industrial Health*, 1985, 23, pp. 53-70.

I251INGRAM J.W., HORSTMAN S.W. - A field study of near ultraviolet welding irradiance. American Industrial Hygiene Association. Journal, 1977, 38, pp. 456-461

[26 TENKATE T.D., COLLINS M.J. - Personal ultraviolet radiation exposure of workers in a welding environment. American Industrial Hygiene Association. Journal, 1997, 58, 1, pp. 33-38.

[27] SIEMIATYCKI J. - Risk factors for cancer in the workplace. Boca Raton, CRC Press, 1991.

[28] International Agency for Research on Cancer - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 49 - Chromium, nickel and welding. Lyon, IARC, 1990, 677 p.

[291STUCHLY M.A., LECUYER D.W. - Exposure to electromagnetic fields in arc welding. Health Physics, 1989, 56, pp. 297-302.

L301THÉRIAULT G. - Electromagnetic fields and cancer risks. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique,* 1992, 40, pp. S55-S62.

[311SWERDLOW A.J. - Epidemiology of eye cancer in adults in England and Wales, 1962-1977. American Journal of Epidemiology, 1983, 118, 2, pp. 294-300.

E321SIMONATO L., FLETCHER A.C., ANDERSEN A. et coll. - A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. British Journal of Industrial Medicine, 1991, 48, pp. 145-154.

I331ENTERLINE P.E. - Asbestos and cancer: a cohort followed up to death. *British Journal of Industrial Medicine, 1987, 44, pp. 396-401.*

I341ALBERT D.M., PULIAFITO C.A., FULTON A.B. et coll. - Increased incidence of choroidal malignant melanoma occurring in a single population of chemical workers. American Journal of Ophthalmology, 1980, 89, pp. 323-337.