

**INSTITUT UNIVERSITAIRE DE MÉDECINE
DU TRAVAIL ET D'HYGIÈNE INDUSTRIELLE**

Directeurs : Prof. M. Lob, M. Guillemin, prof. associé
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DU TRAVAIL

**LA MORTALITÉ PAR TUMEUR MALIGNE
CHEZ LES OUVRIERS D'UNE FABRIQUE
DE CAOUTCHOUC EN SUISSE**

Etude épidémiologique, 1955-1975

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

PIERRE BOVET

médecin diplômé de la Confédération suisse
originaire d'Arnex s/Orbe (VD)

*A Josef W. et Ernst S.,
qui eurent des amis, une famille, une vie,
bien qu'ils ne soient plus ici
que des fractions de nombre.*

Mes remerciements vont d'abord au professeur Marc Lob, directeur de l'Institut universitaire de médecine du travail et d'hygiène industrielle à Lausanne, et à Michel Lejeune, professeur de statistique à l'Université de Neuchâtel, dont la collaboration et le soutien m'ont été indispensables tout au long de cette enquête.

Ils vont aussi à M^{me} Rochat et à M^{lle} Perret-Gentil, secrétaires de l'Institut de médecine du travail, à M. Gross, du Bureau fédéral de statistique, à M. Bieri, de la Fabrique fédérale de munitions, et à M. Wyler, de l'entreprise Dätwyler à Altdorf, dont la prodigieuse mémoire de ses anciens camarades a grandement facilité nos recherches.

- 8 Kaplan E. L., Anthony B. F., Bisno A. et al.: Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 56, 139–143 (1977).
- 9 Kayser F. H., Wüst J., Munzinger J.: Häufigkeit der Resistenz gegen Chemotherapeutika bei Bakterien, isoliert von Praxis- und Spitalpatienten (Zürich 1976). *Praxis* 66, 669–675 (1977).
- 10 Kreidberg M. B., Chernoff H. L.: Ineffectiveness of penicillin prophylaxis in cardiac catheterisation. *J. Pediat.* 66, 286–290 (1965).
- 11 Krovetz L. J., Shanklin D. R., Schiebler G. L.: Serious and fatal complications of catheterisation and angiography in infants and children. *Amer. Heart J.* 76, 39–47 (1968).
- 12 Sande M. A., Levinson M. E., Lukas D. S., Kaye D.: Bacteremia associated with cardiac catheterisation. *New Engl. J. Med.* 281, 1104–1106 (1969).
- 13 Shawker T. H., Kluge R. M., Ayella R. J.: Bacteremia associated with angiography. *J. Amer. med. Ass.* 229, 1090–1092 (1974).
- 14 Swan J. C.: Infectious, inflammatory and allergic complications (of cardiac catheterisations). *Circulation* 37, Suppl. III, S. 49–51 (1968).
- 15 Wennevold A., Christiansen I., Lindeneg O.: Complications in 4413 catheterisations of the right side of the heart. *Amer. Heart J.* 69, 173–180 (1965).
- 16 Winchell P.: Infectious endocarditis as a result of contamination during cardiac catheterisation. *New Engl. J. Med.* 248, 245–246 (1953).

Schweiz. med. Wschr. 110, 1277–1287 (1980)

Université de Lausanne,
Institut de médecine du travail et d'hygiène industrielle
(Directeurs: Prof. M. Lob et M. Guillemin, prof. associé)

La mortalité par tumeur maligne chez les ouvriers d'une fabrique de caoutchouc en Suisse¹

Etude épidémiologique, 1955–1975

P. BOVET², M. LOB

Résumé. Il y a six ans, un médecin découvrait fortuitement quatre décès par glioblastome chez les ouvriers d'une fabrique de caoutchouc de Suisse centrale (*Schweiz. med. Wschr.* 104, 1655–1659 [1974]). Nous avons alors étudié, de 1955 à 1975, la mortalité tumorale d'une cohorte du personnel masculin de cette entreprise, en la comparant à la mortalité de la population résidante en Suisse et à celle d'une fabrique voisine, prise comme témoin. La méthode et les résultats de cette recherche sont présentés, précédés d'une revue succincte de la littérature (principalement anglo-saxonne) traitant des risques de carcinogenèse dans l'industrie du caoutchouc.

La petite taille des entreprises en Suisse diminue les chances de pouvoir conclure avec certitude. Notre tra-

¹ L'entreprise Dätwyler SA à Altdorf, qui fait l'objet de cette étude, tient à ce que nous l'y citions nommément. Nous le faisons d'autant plus volontiers que sa collaboration a été parfaite au cours des quatre ans qu'a duré notre travail. – Il faut ici préciser que cette entreprise ne produit pas de caoutchouc, mais ne fait que *manufacturer* des articles en caoutchouc.

² Travail présenté comme thèse de doctorat en médecine à l'Université de Lausanne par P. BOVET.

Correspondance: Prof. M. Lob, Institut univ. de médecine du travail et d'hygiène industrielle, César-Roux 18, CH-1005 Lausanne

vail montre cependant qu'il existe une surmortalité tumorale *relative* (par rapport à la mortalité non tumorale et aux constatations faites dans la fabrique témoin) dans l'industrie du caoutchouc de notre pays. La situation y paraît semblable à celle que décrit la littérature étrangère. Des mesures de prévention, surtout techniques, devraient donc être prises.

Summary. In an epidemiologic investigation of mortality among workers in a Swiss rubber-goods factory the cancer mortality in the period 1955–1975 has been studied in all male workers active on 1 January 1955 in (a) a rubber-goods factory and (b) a munitions factory, the latter as reference population. The two groups numbered some 1000 each. Both factories were located in the same Central Swiss village where no other industry was present. Mortality in each industry is compared with that in the Swiss population in general (SMR) and the mortalities of the two industries are compared with each other. The results tend to confirm that rubber workers are exposed to a higher risk of cancer mortality. Three particular types of cancer are briefly discussed: cancer of the stomach, of the lower urinary tract, and glioblastoma.

En 1974, le Journal Suisse de Médecine publiait un article du Dr ELISABETH LAMPÉRTH-SEILER [38] qui allait provoquer à Altdorf, chef-lieu du canton d'Uri, et dans les bureaux de la CNA (Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents) à Lucerne une certaine effervescence, d'autant plus qu'un quotidien zurichois à sensation reprenait la nouvelle, en première page [4]. Le Dr LAMPÉRTH-SEILER, médecin à Altdorf, était convaincue que le travail du caoutchouc, auquel s'adonne la principale industrie de son canton, provoque des cancers de la vessie. Elle recensa donc méthodiquement les décès survenus entre 1965 et 1973 chez les ouvriers de cette entreprise, trouva, comme elle s'y

attendait, plusieurs cas de cancers de la vessie, et fut surprise par la découverte de 4 décès (sur un total de 66) dus à un glioblastome.

Le travail du Dr LAMPÉRTH-SEILER ne suit pas une méthode épidémiologique rigoureuse, et sa conclusion est entachée d'une erreur statistique grossière. Mais il met le doigt – et c'est là l'essentiel – sur l'existence possible d'un risque professionnel grave que les bureaux des organismes chargés de la protection des travailleurs étaient loin de soupçonner.

On s'inquiéta donc, et la CNA confia en 1975 un mandat d'expertise à l'un de nous (M. L.), qui devait se prononcer sur les risques de cancers de la vessie et de glioblastomes dans l'entreprise de caoutchouc d'Altdorf. C'est sur cette expertise que s'est greffé le travail que nous présentons ici et qui étudie sur une période de 21 ans (1er janv. 1955 au 31 déc. 1975), par des techniques d'épidémiologie, la mortalité par tumeur maligne du personnel de cette entreprise.

Située dans la plaine de la Reuss (env. 500 m d'altitude), à 3 km du lac, la bourgade d'Altdorf est adossée à la montagne et presque encerclée par elle. Elle ne compte que 9000 habitants environ (6000 il y a trente ans), mais deux industries qui occupent, ensemble, près de 3000 personnes: la fabrique de caoutchouc Dätwyler et la Fabrique fédérale de munitions.

Ne comparer la mortalité des travailleurs de la fabrique de caoutchouc qu'à celle de la population totale de la Suisse nous eût exposé à un gros biais (cf. aussi plus bas); c'est pourquoi nous avons décidé de prendre un témoin, et de comparer entre elles les deux grandes industries d'Altdorf.

Les caractéristiques générales des deux entreprises

La fabrique de munitions d'Altdorf ne travaille pas directement la poudre: c'est en fait une entreprise de métallurgie qui produit des cartouches et des obus, qu'elle remplit d'explosifs fabriqués ailleurs. L'entreprise appartient à la Confédération. Son activité a, bien entendu, considérablement augmenté durant la Deuxième Guerre mondiale, et plus de la moitié des ouvriers dont nous avons étudié la mortalité ont été engagés entre 1939 et 1945. Par la suite, et pendant plusieurs années, l'entreprise n'a presque plus embauché, retrouvant progressivement par le jeu des départs et des mises à la retraite une taille plus seyante aux temps de paix.

Notre étude suit la mortalité des ouvriers présents dans les deux entreprises le 1er janv. 1955; à cette époque, le recrutement de leur personnel se faisait dans la même population, c'est-à-dire essentiellement parmi les Urnais.

La fabrique de munitions n'engage que des citoyens suisses, mais les étrangers qu'embauche aussi la fabrique de caoutchouc ne sont arrivés qu'à partir de 1957. En règle générale, la fabrique de munitions se montre plus sélective sur la santé du personnel qu'elle engage et n'accepte pas ceux qu'un examen médical a jugé inaptes au service militaire; elle peut se permettre cette sévérité, malgré le réservoir limité dans lequel elle recrute car, si le choix est possible, les travailleurs préfèrent s'engager pour la Confédération plutôt que pour une entreprise privée. La demande massive en personnel à laquelle la fabrique de munitions a dû faire face pendant la guerre ne lui a cependant pas permis, alors, d'appliquer ses critères de sélection dans toute leur rigueur. Signalons que, entre 1939 et 1945, le personnel de la Fabrique fédérale ne fut pas mobilisé en service actif.

La fabrique de caoutchouc ne procède pas à un examen médical d'embauche; une visite sommaire est effectuée après quelques mois, en vue de l'admission dans les caisses d'assurance-maladie et de retraite de l'entreprise.

Il est interdit de fumer au poste de travail, aussi bien dans la fabrique de munitions que dans celle de caoutchouc.

Si, pendant la guerre, la fabrique de munitions occupait plus de personnel que celle de caoutchouc, la situation est aujourd'hui inversée; en 1955, les deux entreprises étaient de taille égale. Quelques personnes ont, après la guerre, quitté la fabrique de munitions pour s'engager chez le voisin; les passages en sens inverse ont été rares.

La production de la fabrique de caoutchouc

L'entreprise d'Altdorf est actuellement divisée en trois fabriques:

- la fabrique de caoutchouc
- la fabrique de revêtements de sol
- la câblerie.

Cette division est, aujourd'hui encore, plus administrative que technique, car les ateliers sont étroitement imbriqués; il devrait à l'avenir y avoir une plus grande individualisation de ces trois fabriques au niveau du processus de production. En 1955 et auparavant, cette distinction était encore moins nette, voire inexistante: avant-guerre en effet, les revêtements de sol et l'isolation des câbles (actuellement en PVC) étaient faits en caoutchouc; c'est pendant les hostilités que les difficultés d'approvisionnement en caoutchouc naturel ont conduit à son remplacement progressif par les matières plastiques.

La fabrique de caoutchouc proprement dite produit aujourd'hui des pièces moulées, des articles profilés extrudés, des plaques, des semelles de souliers, des articles techniques. Auparavant, elle produisait également des chambres à air et des pneus de bicyclette; elle n'a jamais produit de pneus d'automobile.

La fabrication d'articles en caoutchouc peut se résumer ainsi (Fig. 1):

Des 300 composants environ qui peuvent être utilisés, 5–20 entrent dans la composition d'un mélange donné. La proportion caoutchouc naturel/caoutchouc synthétique est plus faible aujourd'hui qu'il y a vingt ans (30/70%; auparavant 60/40%); on y adjoint, entre autres, des antioxydants, des stabilisateurs et des colorants. Les composants sont acheminés dans un mélangeur; actuellement, le mélange de grandes quantités se fait dans un système fermé; on utilise pour les petites quantités un système plus ancien, à calandres. Un refroidissement à eau atténue l'élévation thermique due aux frottements et maintient la température à environ 100° C. Un premier mélange se fait en l'absence de soufre: le caoutchouc non vulcanisé est laminé et se présente alors sous forme de plaques déformables mais non élastiques, qui peuvent être stockées plusieurs mois à l'abri de la lumière.

Après adjonction du soufre, on procède à un second mélange: le travail et la vulcanisation du caoutchouc doivent alors se faire en général dans le délai d'une semaine.

Le caoutchouc, coupé ou granulé à froid, est travaillé soit par extrusion, soit par moulage. Ces procédés se font à température élevée, pour permettre la vulcanisation, qui rendra le matériau élastique. On travaille actuellement à des températures comprises entre 170 et 220° C; à température plus basse, comme c'était le cas il y a quelques années, le processus est ralenti. Le frottement produit par l'extrusion n'élève pas suffisamment la température, et l'apport extérieur est fourni soit par un bain d'eau salée chauffée au point désiré, soit par micro-ondes.

Le moulage se fait sous pression; les techniques récentes permettent de mouler en système fermé.

Après l'extrusion ou le moulage, le caoutchouc est refroidi très progressivement. Les produits travaillés sont ébarbés, puis magasinés.

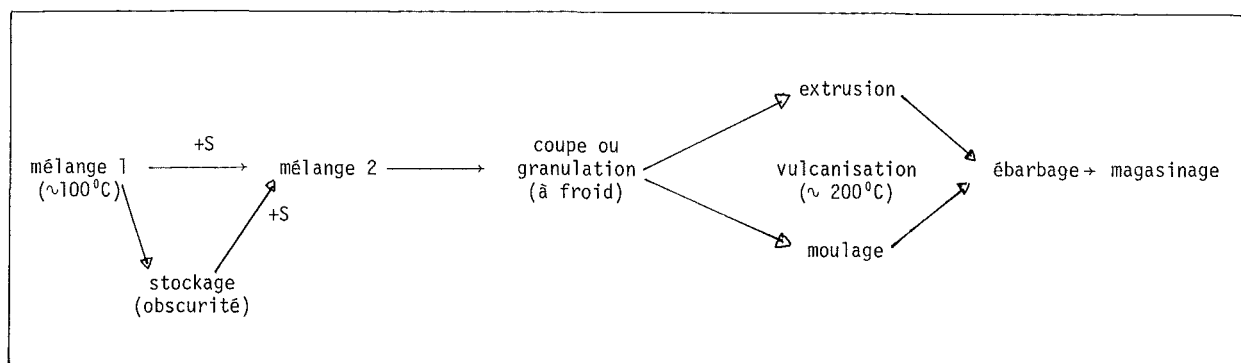


Fig. 1. Schéma de la production d'articles en caoutchouc.

Rappel historique

En 1775, PERCIVAL POTT publiait ses observations sur le cancer du scrotum chez les ramoneurs [60], et en 1895 L. REHN [62] décrivait trois cas de cancer de la vessie chez des ouvriers occupés à la fabrication de la fuchsine, soupçonnant – à tort – l'aniline d'être responsable de ces lésions. Ce n'est cependant que depuis une vingtaine d'années que l'étude des cancers professionnels s'est développée et a acquis ses méthodes propres: il faut ici saluer la parution, en 1955, de l'article de DOLL [18] qui décrit l'exposition des travailleurs de l'amiante à un risque accru de cancer pulmonaire.

Dès le début du siècle, divers articles [5, 17, 35, 40, 41] présentent les risques liés à la fabrication du caoutchouc, et vers 1950 paraissent les premières études qui relèvent une probable surmortalité par certains cancers: MANCUSO [42, 44] observe une mortalité élevée par cancer du SNC chez les ouvriers du caoutchouc et du plastique dans l'Etat de l'Ohio, où se concentre la production américaine de pneus, et CASE et HOSKER [11] suspectent un antioxydant contenant de l' α - et de la β -naphthylamine d'être à l'origine des cancers de la vessie qu'ils ont repérés dans l'industrie du caoutchouc anglaise. Peu auparavant, FALK et al. [21] avaient démontré sur l'animal les propriétés carcinogènes de certains composants du caoutchouc industriel.

Jusqu'à la fin des années 60, ce sont presque exclusivement les tumeurs des voies urinaires inférieures qui font l'objet de publications [14, 15, 22, 32, 58, 69, 70]. Mais en 1968 MANCUSO et al. [46] publient les résultats d'une enquête épidémiologique capitale sur l'industrie du caoutchouc: utilisant la méthode des cohortes qu'ils avaient déjà développée auparavant [43, 45], ils étudient de 1938/39 à 1964 le sort d'environ 2000 employés répartis suivant les départements qui les occupaient, présentent et discutent leur mortalité suivant les principales causes de décès, tumorales et non tumorales. MANCUSO s'intéresse aux cancers rares comme de bons indicateurs du risque de carcinogenèse dans l'industrie: outre ses recherches sur les tumeurs du SNC, il publie des considérations sur le cancer des voies biliaires et des glandes salivaires dans l'industrie du caoutchouc [47].

En 1974 paraissent deux vastes études sur la mortalité, en particulier tumorale, des ouvriers du caoutchouc; l'une, des Britanniques FOX et al. [23, 24], insiste sur les cancers des voies urinaires inférieures, montre la présence d'un risque accru de carcinome bronchique et suspecte une surmortalité par cancer de l'estomac. L'autre, américaine [50–52, 54], met l'accent sur les cancers de l'estomac et du côlon, des poumons, des systèmes lymphatique et hématopoïétique et discute certaines des conclusions de MANCUSO sur les cancers «rares». MCMICHAEL et ses collaborateurs de l'Université de Chapel Hill ont publié une série d'articles sur les ouvriers du caoutchouc [1–3, 28, 29, 65, 66]; étudiant séparément les divers départements qui occupent les ouvriers à l'intérieur d'une entreprise, ANDJELKOVICH et al. [1, 2] trouvent ainsi:

- que la surmortalité observée dans la fabrication des pneus et chambres à air est surtout d'origine non tumorale, alors qu'elle est surtout d'origine tumorale dans la fabrication d'autres produits industriels;
- que les risques de cancer de l'estomac, montrés par plusieurs au-

teurs, sont surtout élevés lors des opérations initiales (mélange, laminage);

- que les risques de néoplasie des systèmes lymphatique et hématopoïétique sont accrus chez le personnel des services généraux;
- que les cancers pulmonaires se recrutent principalement dans le département qui produit le caoutchouc synthétique (à base de styrène-butadiène).

Signalons que cet auteur a publié la seule enquête sur les ouvrières du caoutchouc [3]: les femmes sont en effet généralement laissées pour compte dans les enquêtes épidémiologiques.

MONSON et al. [56, 59] mettent en évidence les risques élevés de tumeurs de l'estomac, du côlon, des poumons, de la vessie, du cerveau et de leucémies.

HORBACH et al. [34] tentent de mettre en rapport la localisation des cancers dont sont décédés environ 4500 ouvriers allemands de l'industrie chimique, pharmaceutique, du pétrole, du caoutchouc et de l'automobile avec les substances auxquelles ils furent exposés.

En Suisse, signalons les articles de MÜLLER [57] et de UEBELIN et PLETSCHER [67] sur les tumeurs de la vessie dans l'industrie des colorants, et bien sûr celui de Mme LAMPÉRTH-SEILER [38], qui est à l'origine de notre étude, et dont il convient de relever qu'il a paru en 1974 déjà, soit avant que les enquêtes de FOX, MCMICHAEL et MONSON ne fussent connues.

De ces divers travaux on peut dégager les conclusions générales suivantes: il est indéniable qu'un risque accru de mortalité par tumeur maligne existe chez les ouvriers du caoutchouc; les cancers de l'estomac, des voies urinaires inférieures, des systèmes lymphatique et hématopoïétique sont certainement trop fréquents, les cancers pulmonaires le sont probablement, d'autres enfin, (côlon, voies biliaires, SNC) le sont de façon hypothétique.

L'identification des substances qui sont à l'origine de cette surmortalité est cependant loin d'être achevée: si l'on connaît bien le rôle de la β -naphthylamine dans les cancers de la vessie [10, 11, 14–16, 22, 32, 67, 69] et celui du benzène dans les leucémies [51, 54], on n'a encore guère de certitude quant aux relations entre les centaines de substances que l'on peut isoler dans l'industrie du caoutchouc et les diverses localisations cancéreuses qu'on y décèle. Les recherches sont menées dans deux directions: d'une part les études de laboratoire qui tendent à prouver les propriétés carcinogènes de certains ingrédients [6, 13, 20, 21, 27, 30, 33, 36, 39, 49, 61], d'autre part les enquêtes épidémiologiques qui étudient séparément les divers secteurs de la production du caoutchouc [2, 28, 34, 37, 46–48, 52, 54, 56, 66]. Celles-ci sont fructueuses car elles permettent de pallier l'effet de dilution qui entache les travaux qui étudient globalement une industrie – des risques inhérents à un secteur ne sont pas perçus parce qu'ils sont noyés dans la masse des ouvriers étudiés – mais elles nécessitent des effectifs suffisamment grands pour que la mortalité dans un secteur ne soit pas trop sujette aux variations aléatoires et pour que les résultats puissent faire l'objet d'un traitement statistique; les études par secteur menées jusqu'à présent dans l'industrie du caoutchouc souffrent d'un défaut: les divers auteurs qui s'y sont attachés ne découpent pas l'industrie de la même façon, ce qui entrave les comparaisons; ANDJELKOVICH et al. [2] plaident à juste titre pour une unification dans ce domaine.

Méthode

Comme presque toutes les études épidémiologiques récentes que nous avons citées, notre enquête utilise la méthode des cohortes, qui consiste à suivre, sur un laps de temps déterminé (en général plusieurs années), le sort des ouvriers d'une entreprise; le groupe étudié est défini en fonction de son statut dans l'entreprise à une date précise, au début de la période d'enquête, et on s'intéresse au devenir de *tous* les membres du groupe, et de *ceux-là seulement*, jusqu'à la fin de la période. Certaines études ne s'intéressent qu'aux ouvriers actifs au début de l'enquête, d'autres incluent les retraités; le sexe, l'âge, éventuellement la race des ouvriers doivent être précisés.

Nous avons suivi jusqu'au 31 déc. 1975 le sort de tout le personnel de sexe masculin actif dans la fabrique de caoutchouc ou la fabrique témoin le 1er janv. 1955; la direction de ces entreprises nous a indiqué la répartition par âge de leur personnel. La fabrique témoin n'autorise pas le travail au-delà de l'âge de 65 ans, aussi avons-nous éliminé des deux cohortes tous ceux qui étaient nés en 1890 et auparavant. Nous n'avons pas pu connaître le sort de deux ouvriers de la fabrique de caoutchouc, et les avons par conséquent exclus de la cohorte. Le Tableau 1 présente le groupe étudié.

La plupart des enquêtes épidémiologiques de mortalité calculent les taux de mortalité standardisés (SMR) pour diverses causes de décès. Le choix du standard auquel on compare la mortalité observée du groupe étudié est l'objet de controverses. Jusqu'à récemment, seule la mortalité de pays entiers était recensée: un tel standard ne permet évidemment pas de tenir compte des particularités locales; aux Etats-Unis, les dernières enquêtes ont pu bénéficier de recensements limités à un seul Etat, voire à un seul Comté. Cependant, la comparaison de la mortalité d'une population d'ouvriers à celle de la population générale introduit un biais, connu en anglais sous le terme de «healthy worker effect» [1, 2, 25, 31, 53]: les taux de mortalité standardisés d'une co-

horte d'ouvriers sont en général inférieurs à 100 car les individus qui sont engagés dans une entreprise représentent une sélection de la population générale; une fois engagés, les ouvriers continuent à faire l'objet d'une sélection: seuls les plus valides peuvent poursuivre leur carrière [25]. Le «healthy worker effect» ne se manifeste pas de la même façon suivant le sexe, l'âge, la race et les causes de mort [53]: il est plus marqué pour des maladies «visibles» comme l'ischémie du myocarde ou les syndromes respiratoires obstructifs que pour des maladies «cachées» comme le cancer. Diverses techniques ont été proposées pour pallier ce biais; mentionnons le fait d'utiliser comme standard la mortalité générale de la cohorte entière et d'étudier les taux proportionnels de mortalité en fonction des secteurs de l'entreprise et/ou des causes de décès [2, 31], ainsi que la proposition de constituer un standard à partir d'une population d'ouvriers provenant de toutes les industries [1, 31].

Deux autres biais sont discutés dans la littérature: une étude portant sur des données de 1950 environ [9] cherche à déterminer s'il existe un gradient de mortalité par cancer suivant la classe sociale, indépendamment des risques propres à une occupation donnée: de tels gradients semblent exister pour certains cancers, mais ont tendance à s'atténuer avec le temps.

Fox et WHITE [26] ont cherché à savoir si la sensibilisation du corps médical aux cancers de la vessie chez les ouvriers du caoutchouc introduisait un biais, dans le sens que ces cancers seraient plus facilement diagnostiqués; sa conclusion est négative.

Nous avons, dans notre étude, procédé de la façon suivante:

1. Tous les décès survenus dans les cohortes entre le 1er janv. 1955 et le 31 déc. 1975 ont été recensés; les causes de mort sont celles qui figurent sur le certificat de décès. Dans presque tous les cas, nous avons obtenu confirmation du diagnostic par le médecin traitant. Les autopsies sont rares, en revanche beaucoup de tumeurs avaient été soumises à un examen histologique postopératoire. Les 21 ans d'observation ont été divisés en 4 périodes, la première de 6 ans, les autres de 5 ans.

2. Pour chaque période, nous avons calculé les taux de mortalité standardisés (SMR: $100 \times$ rapport décès observés/décès attendus) selon la méthode dite indirecte [7], c'est-à-dire en comparant la mortalité observée dans chacune des entreprises à la mortalité théorique d'un échantillon de population résidente en Suisse ayant, dans chaque classe d'âge, les mêmes effectifs que les fabriques.

Pour chacune des quatre périodes, nous avons calculé le taux de mortalité de la population résidente en Suisse à l'aide des renseignements fournis par le Bureau fédéral de statistique (BFS). Celui-ci recense *annuellement* la mortalité par classes d'âge quinquennales, ce qui ne nous permettait de calculer les taux de façon directe que pour les années 1955, 1960, 1965, 1970 et 1975. Nous avons estimé les taux pour les années intermédiaires (p. ex. 1961, 62, 63 et 64) en interpolant de façon exponentielle entre les limites (1960 et 1965); la mortalité pour l'entier d'une période (1961–1965) a été calculée par application successive des 5 (ou 6) taux annuels.

Cette méthode appelle quelques commentaires: l'insuffisance des

Tableau 1. Cohortes présentes dans les entreprises le 1er janv. 1955. Répartition par classes d'âge

Années de naissance	Caoutchouc	Témoin
1936–1940	95	75
1931–1935	124	57
1926–1930	136	32
1921–1925	157	88
1916–1920	135	122
1911–1915	102	157
1906–1910	84	227
1901–1905	46	106
1896–1900	31	87
1891–1895	21	61
Total	931	1012

données statistiques en Suisse nous a contraint à adopter un standard sensiblement différent de la population étudiée: le BFS ne dispose en effet d'indications sur la mortalité par âge et par cause de décès, pour la période qui nous intéresse (1955-1975), qu'à propos de la population totale résidante en Suisse, quelle que soit son origine; or rappelons qu'au début des années 70 par exemple, les étrangers représentaient environ 20% de la population résidante, alors que nos cohortes ne contiennent qu'un très petit nombre d'étrangers. Les recensements par canton ne distinguent pas les décès par classes d'âge.

C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier une fabrique témoin; la structure d'âge des deux cohortes n'est cependant pas identique (la fabrique de caoutchouc est plus «jeune» que la fabrique témoin). La comparaison de leur SMR doit donc être faite avec prudence; un puriste comme MIETTINEN [55] proscrit même une telle comparaison.

3. Nous avons calculé les SMR des ouvriers du caoutchouc en prenant pour standard la cohorte de la fabrique témoin; le standard est ici proche de la population étudiée, mais sa petite taille le rend sensible aux variations aléatoires de la mortalité.

4. Nous avons calculé les SMR de nos deux cohortes, par rapport à la population résidante en Suisse, pour quelques types particuliers de tumeurs: trachée, bronches et poumons; estomac; voies urinaires inférieures (bassin, urètre, vessie, urètre); glioblastomes. Le nombre très réduit de décès ne nous permet pas de calculer les SMR de chaque période, et oblige à une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

5. Afin de tenir compte, sur les 21 ans d'observation, de l'année où survient un décès, nous avons calculé le nombre d'*années perdues* dans chacune de nos cohortes et l'avons comparé aux années perdues d'échantillons théoriques de la population résidante en Suisse ayant la même répartition par âge que nos cohortes. Pour chaque individu décédé, on compte le nombre d'années qui séparent la date de son décès du 31 déc. 1975; la somme de ces années représente les années perdues. Comme nous avons groupé nos décès par périodes de 5 (ou 6) ans, nous avons calculé les années perdues comme si tous les décès survenus au cours d'une période donnée s'étaient produits au milieu de la période. Ainsi nous comptons 2,5 années par décès survenu dans la dernière période, et 18 dans la première.

Signalons que cette approximation conduit à surestimer systématiquement le nombre d'années perdues: comme le taux de mortalité croît avec l'âge, les décès sont en moyenne plus fréquents à la fin qu'au début de la période. Cette surestimation n'est cependant pas majeure, et de plus elle est appliquée à tous les termes de la comparaison, ce qui diminue beaucoup son impact. La Fig. 2 illustre le calcul des années perdues.

Nous avons également comparé directement les années perdues de la cohorte témoin à un échantillon théorique ayant le même effectif mais présentant la mortalité de la fabrique de caoutchouc («échantillon caoutchouc»).

Les calculs qui figurent ici ne distinguent pas les ouvriers des employés, ni à plus forte raison les ouvriers

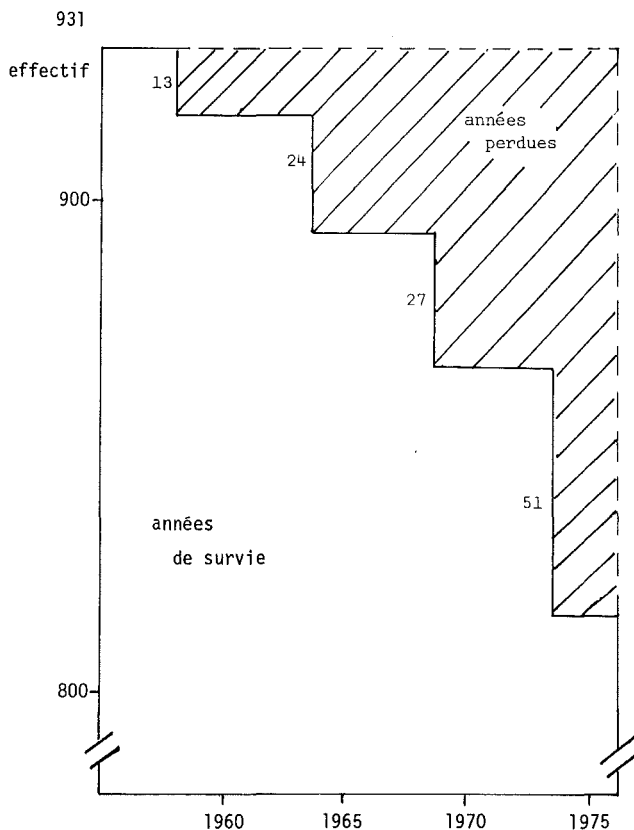


Fig. 2. Représentation graphique des années perdues. Exemple: fabrique de caoutchouc, mortalité générale.

suivant les départements qui les occupaient. Notre travail souffre donc de l'effet de dilution. La petite taille des entreprises suisses rend cependant difficile d'éviter cet inconvénient, à moins d'étudier ensemble plusieurs fabriques du même type.

Pour la fabrique de caoutchouc d'Altdorf par exemple, la subdivision en départements nous aurait conduit à avoir des sous-groupes très réduits (env. 100 personnes) dans chacun desquels seuls 5-10 décès par tumeur maligne auraient été recensés. De plus, les petites entreprises ont une organisation de leur production différente de celle des grandes industries étrangères: les divers départements sont souvent dans les mêmes locaux; à la dilution épidémiologique de notre travail correspond une dilution des toxiques dans l'entreprise... De même, le statut d'employé n'est pas toujours très différent de celui d'ouvrier: les plus anciens parmi ces derniers sont promus au rang d'employés, dont les bureaux sont souvent situés dans les halles-mêmes de production.

Nous avons effectué à titre de contrôle tous les calculs en ne prenant en considération que les ouvriers; de plus, nous avons comparé directement le groupe des employés de la fabrique de caoutchouc à l'ensemble de la cohorte témoin (dans ce dernier cas, la réduction massive de l'effectif entrave toute conclusion). Les résultats de ces calculs, que nous ne présentons pas ici, vont chacun dans le même sens que ceux que nous exposons plus bas.

Résultats

Le Tableau 2 et la Fig. 3 présentent les taux de mortalité standardisés des deux entreprises par rapport à la population résidente en Suisse, en distinguant mortalité tumorale et non tumorale.

L'interprétation de ces résultats doit tenir compte de la taille réduite des cohortes étudiées: les variations aléatoires de la mortalité s'y marquent de façon importante. Néanmoins, on peut relever deux points:

– les SMR de la mortalité non tumorale sont sensiblement identiques dans les deux entreprises. Ils sont (à

l'exception du SMR 1971–1975 de la fabrique de caoutchouc) inférieurs à 75 et tendent à s'accroître d'une période à l'autre – l'ultime fléchissement dans la fabrique témoin étant peut-être dû au hasard – indice probable d'un affaiblissement de l'effet de sélection («healthy worker effect»); phénomène bien connu des actuaires des compagnies d'assurance-vie.

– Alors que, pour la fabrique témoin, les SMR de la mortalité tumorale ne se distinguent pas fortement de ceux de la mortalité non tumorale, il en va tout différemment dans la fabrique de caoutchouc: la mortalité tumorale y est nettement plus importante

Tableau 2. Taux de mortalité standardisés, par périodes de décès (d'après la population résidente en Suisse)

	1955–1960		1961–1965		1966–1970		1971–1975	
	caoutchouc	témoin	caoutchouc	témoin	caoutchouc	témoin	caoutchouc	témoin
<i>Mortalité générale</i>								
Décès observés	13	16	24	40	27	55	51	67
Décès attendus	23,79	45,49	28,87	58,88	39,07	81,35	52,20	104,59
SMR	55	35	83	68	69	68	98	64
<i>Mortalité non tumorale</i>								
Décès observés	9	12	12	28	17	43	35	48
Décès attendus	18,72	34,14	21,70	42,93	28,56	58,66	36,53	73,55
SMR	48	35	55	65	60	73	96	65
<i>Mortalité tumorale</i>								
Décès observés	4	4	12	12	10	12	16	19
Décès attendus	5,07	11,35	7,18	15,95	10,51	22,69	15,67	31,04
SMR	79	35	167	75	95	53	102	61

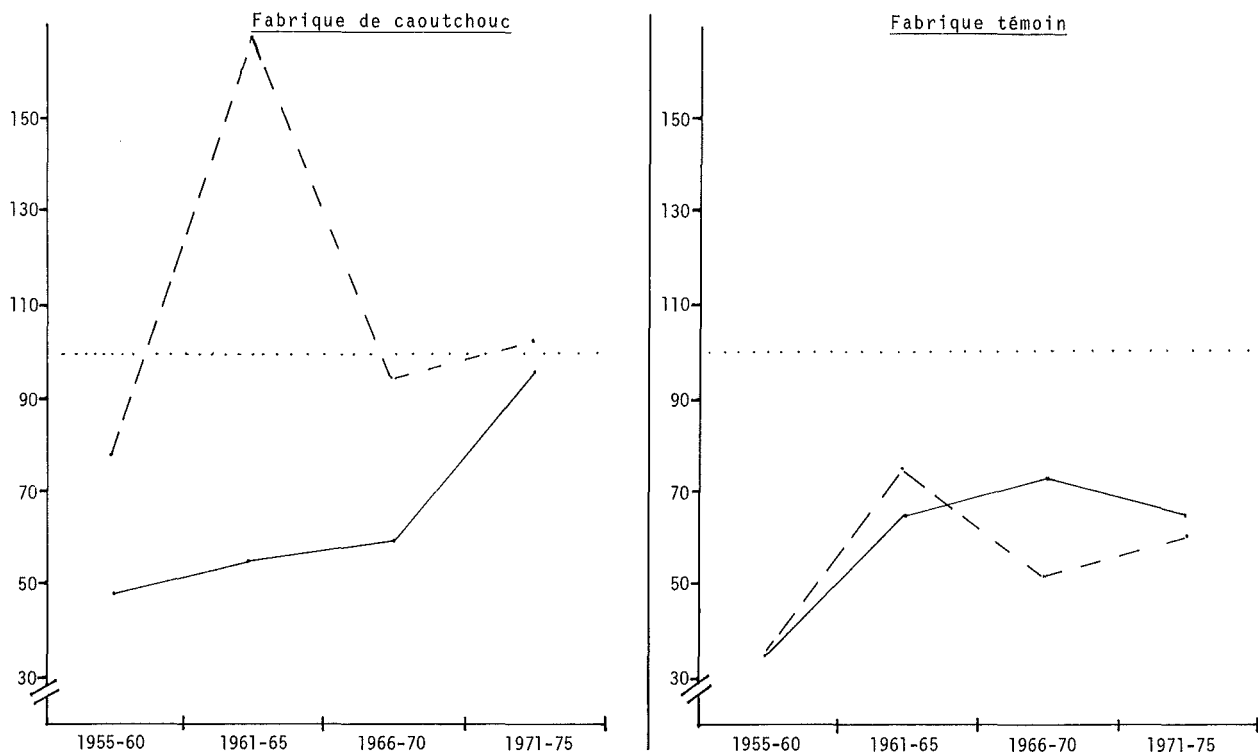


Fig. 3. SMR d'après la population résidente. (— = mortalité non tumorale, - - - - = mortalité tumorale).

que la non tumorale. La Fig. 3 permet de visualiser la pointe de mortalité tumorale, dans les deux entreprises, de la période 1961–1965, alors que les trois autres taux sont pratiquement alignés. S'agit-il d'une augmentation temporaire touchant la population uranaise, d'une coïncidence de variations aléatoires?

E. M. BROOKE [8] a montré que le taux de mortalité normalisé de la population masculine d'Uri pour les tumeurs malignes (tous sièges) est bas (<90% de la moyenne nationale), sans cependant atteindre le seuil de signification statistique.

Le Tableau 3, qui indique les taux de mortalité de la fabrique de caoutchouc standardisés d'après la fabrique témoin montre également la similitude de la mortalité non tumorale dans les deux entreprises, alors que la mortalité tumorale de la fabrique de caoutchouc est près du double de celle du témoin.

Les SMR pour certaines tumeurs (Tab. 4) doivent être interprétés avec la plus grande prudence. Relevons:

- la fréquence très basse des cancers pulmonaires dans les deux entreprises; BROOKE montre que dans le canton d'Uri, comme dans toute la Suisse alpine, le taux est inférieur à la moyenne nationale. Signalons à ce propos cependant l'expérience d'ANDJELKOVICH et al. qui trouvent, en étudiant une cohorte entière d'ouvriers du caoutchouc, sans distinguer le type

d'occupation, un déficit de décès par cancers pulmonaires [1], alors que lors d'une enquête plus spécifique [2] ils trouvent une surmortalité chez les ouvriers occupés à la fabrication du latex synthétique. C'est un exemple des lacunes que présente l'étude de cohortes hétérogènes. Nous rappelons ici que l'entreprise Dätwyler *ne fabrique* pas de caoutchouc, mais le *travaille*;

- que les cancers de l'estomac ont un SMR élevé dans la fabrique de caoutchouc (c'est une des localisations cancéreuses relevée par tous les auteurs anglo-saxons) et relativement élevé dans la fabrique témoin. BROOKE signale que la population d'Uri a un taux >120% de la moyenne nationale; il est impossible de faire la part d'une élévation due à un effet local (les cantons voisins ont presque tous également un taux élevé) et de celle due au fait que le personnel masculin de la fabrique de caoutchouc représente un peu plus du dixième de la population masculine adulte du canton!
- que la mortalité par tumeur des voies urinaires inférieures est élevée dans les deux entreprises. Cette élévation n'est pas étonnante dans la fabrique de caoutchouc: un tel risque est connu depuis près de trente ans. Il est possible que la fabrique témoin présente également ce risque: un rapport du NIOSH [68] décrit une surmortalité par cancer de la vessie chez les ouvriers des fonderies;
- que les deux décès observés par glioblastome dans la fabrique de caoutchouc ne sont à première vue guère inquiétants; il est cependant troublant de constater qu'ils sont survenus au début des années 70, en même temps que deux autres décès dus au même type de tumeur, chez des ouvriers qui ne font pas partie de notre cohorte (engagés en 1956 et 1960). Les soupçons de MANCUSO [42, 44] et de LAMPÉRTH-SEILER [38] méritent donc d'être sérieusement investigués.

Le Tableau 5 présente les années perdues dans nos cohortes, les compare à celles de la population résidente et compare les années perdues dans la fabrique témoin

Tableau 3. Fabrique de caoutchouc: SMR par périodes de décès (d'après la fabrique témoin)

	1955–1960	1961–1965	1966–1970	1971–1975
<i>Mortalité non tumorale</i>				
Décès observés	9	12	17	35
Décès attendus	6,89	13,28	23,08	23,60
SMR	131	90	74	148
<i>Mortalité tumorale</i>				
Décès observés	4	12	10	16
Décès attendus	1,95	4,78	6,09	8,46
SMR	205	251	164	189

Tableau 4. SMR pour certaines tumeurs, 1955–1975 (d'après la population résidente)

	Trachée, bronches, poumons	Estomac	Voies urinaires inférieures	Glioblastomes	Autres
<i>Caoutchouc</i>					
Décès observés	5	8	4	2	23
Décès attendus	10,60	4,58	1,10	0,91	21,24
SMR	47	175	362	220	108
<i>Témoin</i>					
Décès observés	3	10	5	1	28
Décès attendus	21,99	10,70	2,61	1,37	44,35
SMR	14	93	191	73	63

Tableau 5. Années perdues: comparaisons des entreprises à la population résidante, et des entreprises entre elles

	Mortalité générale	Mortalité non tumorale	Mortalité tumorale
Fabrique de caoutchouc	864,0 **	527,0 **	337,0
Population résidante en Suisse	1181,4	891,5	289,9
	2276,7 **	1664,7 **	612,0 **
Fabrique témoin	1368,0 *	1008,5	359,5 **
«Echantillon caoutchouc»	1628,5	863,0	765,5

* p < 0,05, ** p < 0,001

à celles de «l'échantillon caoutchouc». Le calcul des SMR et celui des années perdues donnent des indications similaires:

1. La mortalité non tumorale des deux entreprises uranaises est nettement inférieure à celle de la population résidante en Suisse, mais ne diffère pas sensiblement entre les deux fabriques. Il est probable que ceci reflète la présence d'un «healthy worker effect» et d'un possible effet local.
2. La mortalité tumorale de la fabrique témoin est également nettement inférieure à celle de la population résidante; il faut y voir également un effet de sélection et un effet local (cf. BROOKE [8]). En re-

vanche, si la mortalité tumorale de la fabrique de caoutchouc ne se distingue pas de celle de la population résidante, elle marque un accroissement *relatif* important, aussi bien par rapport à sa mortalité non tumorale que par rapport à la fabrique témoin.

Les Fig. 4 et 5, qui montrent la part de chaque génération aux années perdues, indiquent la forte surmortalité tumorale, dans la fabrique de caoutchouc, des ouvriers les plus âgés (Fig. 5); cette surmortalité est due plus à un nombre élevé de décès qu'à des morts trop précoces.

Signalons, dans la mortalité non tumorale de la fabrique de caoutchouc (Fig. 4), le nombre élevé de morts violentes (13 sur 20) chez les ouvriers les plus jeunes.

Relevons enfin que le temps d'exposition moyen du personnel décédé d'un cancer est de 32 ± 11 ans dans la fabrique de caoutchouc et de 32 ± 10 ans dans la fabrique témoin; le temps de latence moyen (de l'année d'engagement dans l'entreprise à l'année du décès) est de 34 ± 12 ans pour le caoutchouc, 35 ± 12 ans pour le témoin.

Conclusions

Nous l'avons dit à plusieurs reprises: la faiblesse de l'effectif étudié et celle de nos moyens de travail ne nous permettent d'avancer qu'une modeste conclusion: en Suisse aussi la fabrication du caoutchouc expose très

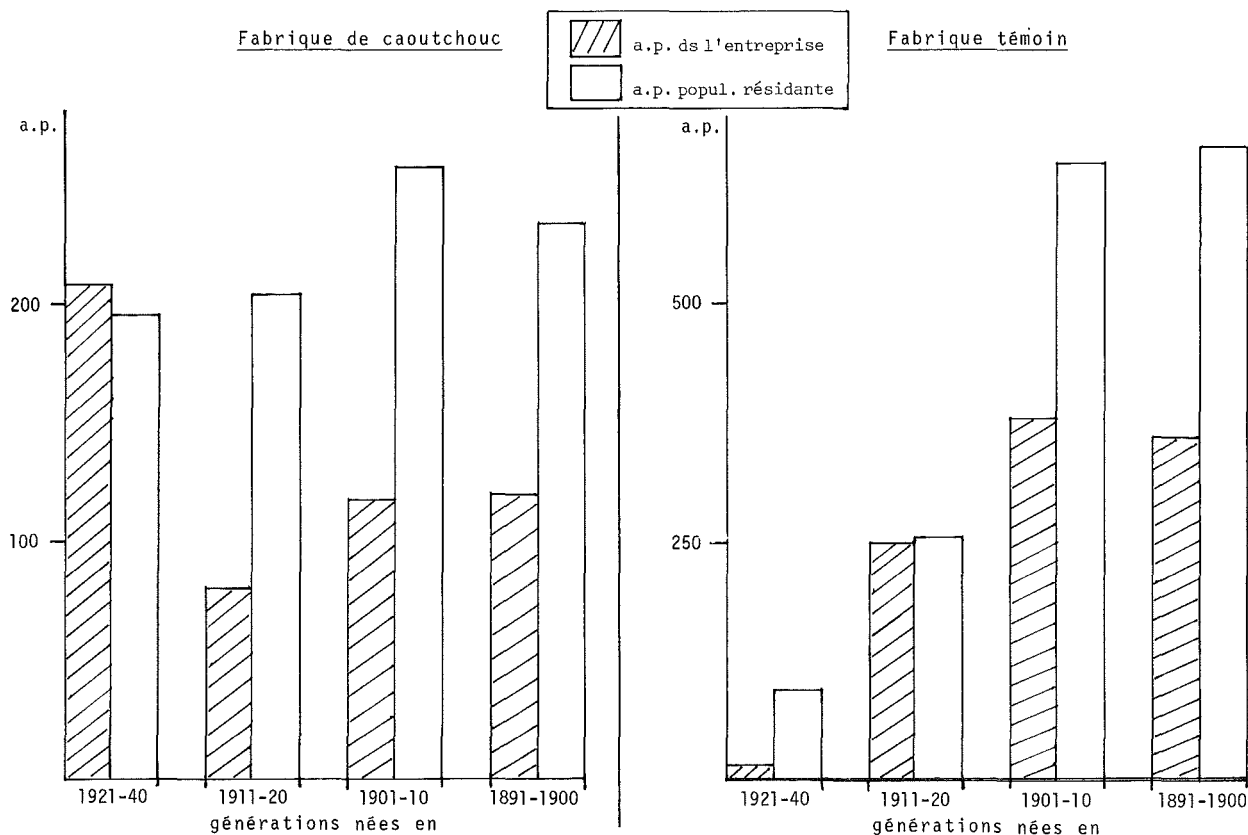


Fig. 4. Mortalité non tumorale: années perdues, par générations.

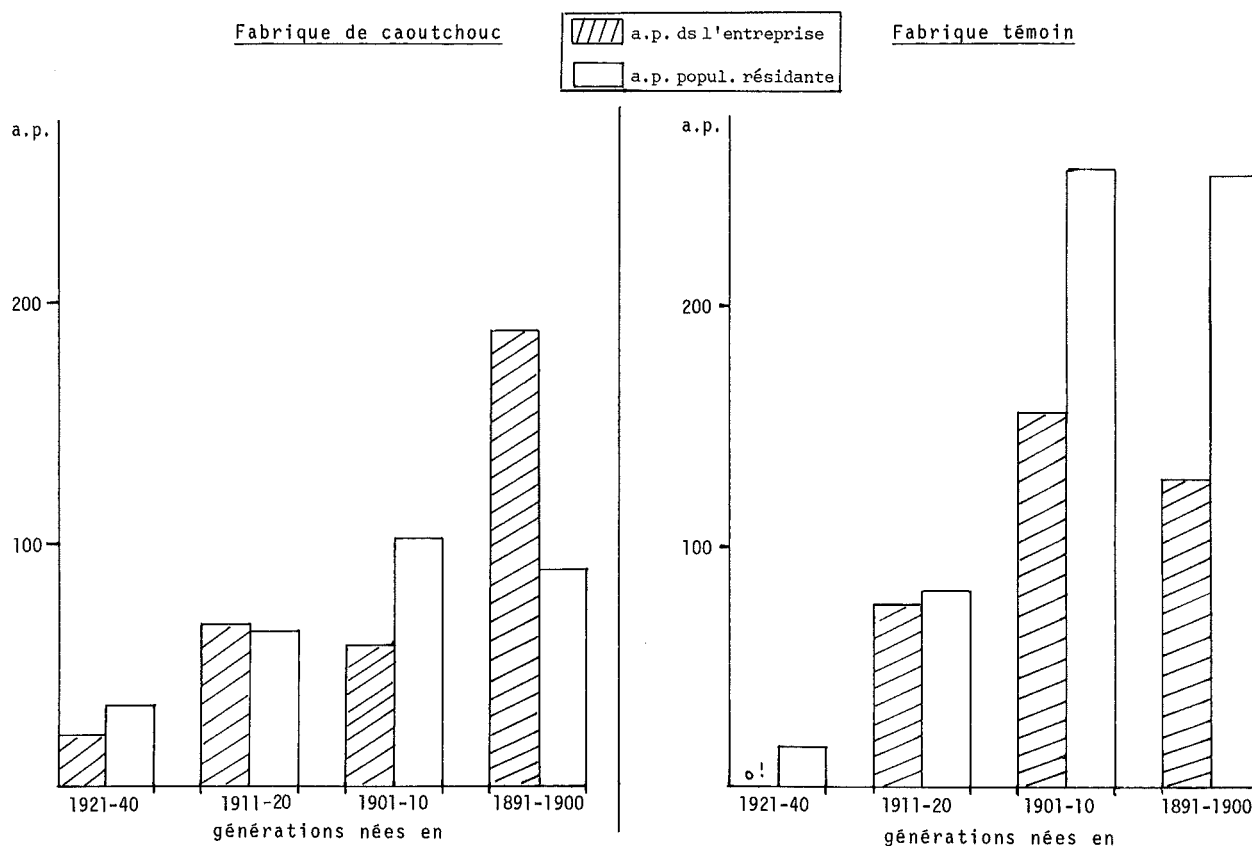


Fig. 5. Mortalité tumorale: années perdues, par générations.

probablement les ouvriers à un risque accru de mortalité tumorale. Seule cependant une enquête qui toucherait l'ensemble de l'industrie du caoutchouc de notre pays pourrait comparer la situation ici et celle que décrivent les travaux anglo-saxons récents, permettre de distinguer les tumeurs suivant leur siège et les ouvriers suivant leur occupation.

De telles enquêtes sont nécessaires. A vrai dire, on est surpris de constater que la Suisse, pays riche et industrialisé, consacre si peu de ses ressources à l'épidémiologie des risques professionnels; notre étude est, à notre connaissance, la première dans notre pays à utiliser dans ce domaine la méthode des cohortes, si répandue chez nos voisins. Et pourtant: que l'on songe à la mine de renseignements que recèlent, par exemple, les fichiers de l'AVS/AI ou ceux des organismes de contrôle des habitants; nous avons la «chance» – pour un épidémiologue s'entend – d'être un des pays les plus méticuleusement catalogués de la planète.

Mais ces fichiers devraient être établis en pensant également à leur utilisation à des fins de recherche médicale; MANCUSO et COULTER [43] et SELIKOFF [64] insistent sur ce point.

Les enquêtes sur les cancers professionnels nécessitent des efforts nombreux et prolongés: leur longue période de latence, leur étiologie multifactorielle

obligent les chercheurs, les pouvoirs publics et ce qu'il est convenu d'appeler les «partenaires sociaux» à une étroite collaboration [12, 63]. DOLL [19] relève que les risques liés à la profession, même s'il sont numériquement relativement peu importants, sont socialement inacceptables.

Un effort particulier doit être fait dans l'étude toxicologique des produits industriels avant leur utilisation, et dans la surveillance constante de leur éventuel pouvoir pathogène après leur introduction. Les cancers rares, par exemple, sont de bons signaux, et d'un intérêt particulier dans l'identification des carcinogènes de l'environnement [47, 64]; c'est d'ailleurs la découverte fortuite de glioblastomes par LAMPÉRTH-SEILER qui a déclenché le travail que nous présentons ici et qui, nous le souhaitons vivement, amènera la CNA et les entreprises du caoutchouc en Suisse à prendre ou poursuivre les mesures propres à limiter ce risque: retrait des stabilisateurs suspects, développement des mélangeurs à circuit fermé, etc. La recherche épidémiologique n'a de sens que si elle est suivie de mesures de prévention.

- 1 Andjelkovich D. et al.: Mortality experience of a cohort of rubber workers, 1964–1973. *J. occup. Med.* 18, 387–394 (1976).
- 2 Andjelkovich D. et al.: Mortality of rubber workers with reference to work experience. *J. occup. Med.* 19, 397–405 (1977).

- 3 Andjelkovich D. et al.: Mortality of female workers in a rubber manufacturing plant. *J. occup. Med.* 20, 409–413 (1978).
- 4 Gummi-Industrie: Krebs-Gefahr! *Blick*, 3. 12. 1974, p. 1.
- 5 Bocquias M.: Hygiène de l'industrie du caoutchouc. *Ann. Hyg.* 2, 79 (1904).
- 6 Boyland E. et al.: Carcinogenic properties of certain rubber additives. *Europ. J. Cancer* 4, 233–239 (1968).
- 7 Bradford Hill A.: Principles of medical statistics, 9e éd. *Lancet*, London 1971.
- 8 Brooke E. M.: Géographie de la mortalité due au cancer en Suisse 1969–1971. Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne 1975.
- 9 Buell P. et al.: The occupational-social class risks of cancer mortality in men. *J. chron. Dis.* 12, 600–621 (1960).
- 10 Case R. A. M. et al.: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. The role of aniline, benzidine, α -naphthylamine and β -naphthylamine. *Brit. J. industr. Med.* 11, 75–104 (1954).
- 11 Case R. A. M., Hosker M. E.: Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Brit. J. prevent. soc. Med.* 8, 39–50 (1954).
- 12 Case R. A. M.: Tumours of the urinary tract as an occupational disease in several industries. *Ann. roy. Coll. Surg. Engl.* 39, 213–235 (1966).
- 13 Clayson D. B.: Case study 2: benzidine and 2-naphthylamine. Voluntary substitution or technological alternatives. In: Occupational carcinogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271, 170–175 (1976).
- 14 Cole P. et al.: Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer (Philad.)* 29, 1250–1260 (1972).
- 15 Davies J. M.: Bladder tumours in the electric-cable industry. *Lancet* 1965/II, 143–146.
- 16 Davies J. M. et al.: Occupational bladder tumour cases identified during ten years' interviewing of patients. *Brit. J. Urol.* 48, 561–566 (1976).
- 17 Davis P. A.: Aniline poisoning in the rubber industry. *Industr. Hyg.* 3, 57–61 (1921).
- 18 Doll R.: Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit. J. industr. Med.* 12, 81–86 (1955).
- 19 Doll R.: Strategy for detection of cancer hazards to man. *Nature (Lond.)* 265, 589–596 (1977).
- 20 Emergency temporary standard recommended for phenyl-beta-naphthylamine. AOMA Report, p. 3–4, fév. 1977.
- 21 Falk H. L. et al.: Carcinogenic hydrocarbons and related compounds in processed rubber. *Cancer Res.* 11, 318–324 (1951).
- 22 Flach W.: Untersuchungen über Blasenkarzinome bei Arbeitern in der Gummiindustrie. Thèse, Marburg 1967.
- 23 Fox A. J. et al.: A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: results of five-year analysis, 1967–1971. *Brit. J. industr. Med.* 31, 140–151 (1974).
- 24 Fox A. J., Collier P. F.: A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: analysis of deaths occurring in 1972–1974. *Brit. J. industr. Med.* 33, 249–264 (1976).
- 25 Fox A. J., Collier P. F.: Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *Brit. J. prevent. soc. Med.* 30, 225–230 (1976).
- 26 Fox A. J., White G. C.: Bladder cancer in rubber workers; do screening and doctor's awareness distort the statistics? *Lancet* 1976/I, 1009–1011.
- 27 Fraser D. A., Rappaport S.: Health aspects of the curing of synthetic rubbers. *Environm. Hlth Perspect.* 17, 45–53 (1976).
- 28 Gamble J. F. et al.: Applications of a job classification system in occupational epidemiology. *Amer. J. publ. Hlth* 66, 768–772 (1976).
- 29 Gamble J. F. et al.: Respiratory function and symptoms: an environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenol-formaldehyde type resin. *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 37, 499–513 (1976).
- 30 Gold A.: Carbon black adsorbates: separation and identification of a carcinogen and some oxygenated polyaromatics. *Analyt. Chem.* 47, 1469–1471 (1975).
- 31 Goldsmith J. R. et al.: What do we expect from an occupational cohort? *J. occup. Med.* 17, 126–131 (1975).
- 32 Guira A. C.: Bladder carcinoma in rubber workers. *J. Urol. (Baltimore)* 106, 548–552 (1971).
- 33 Heath C. W. et al.: Chromosomal damage in men occupationally exposed to vinyl chloride monomer and other chemicals. *Environm. Res.* 14, 68–72 (1977).
- 34 Horbach L. et al.: Analyse der Krebstodesfälle 1950–1968 in Grossbetrieben mit vorwiegend chemischer Produktion im Zusammenhang mit der betrieblichen Exposition. *Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz* 25, 225–241 (1975).
- 35 Kratz G. D.: Control and prevention of a rash among rubber factory employees. *India Rubber World* 57, 145–146 (1971).
- 36 Kummer R., Tordoir W. F.: Phenyl-betanaphthylamine (PBNA), another carcinogenic agent? *T. Soc. Geneesk.* 53, 415–419 (1975).
- 37 Kupper L. L. et al.: A hybrid epidemiologic design useful in estimating relative risk. *J. Amer. statist. Ass.* 70, 524–528 (1975).
- 38 Lampérth-Seiler E.: Harnweg- und Hirntumoren bei Gummiarbeitern. *Schweiz. med. Wschr.* 104, 1655–1659 (1974).
- 39 Lee C. C., Peters P. J.: Neurotoxicity and behavioral effects of thiram in rats. *Environm. Hlth Perspect.* 17, 35–43 (1976).
- 40 Mallette F. S.: Industrial hygiene in synthetic rubber manufacture. *Industr. Med.* 12, 495–499 (1943).
- 41 Mallette F. S., von Haam E.: Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. *Arch. industr. Hyg. occup. Med.* 5, 311–317 et 6, 231–242 (1952).
- 42 Mancuso T. F.: Occupational cancer survey in Ohio. *Proc. publ. Hlth Cancer Ass. Amer.* 1949, 56–70.
- 43 Mancuso T. F., Coulter E. J.: Methods of studying the relation of employment and long-term illness – cohort analysis. *Amer. J. Publ. Hlth* 49, 1525–1536 (1959).
- 44 Mancuso T. F.: Tumors of the central nervous system, industrial considerations. *Acta Un. int. Cancer* 19, 488–489 (1963).
- 45 Mancuso T. F., Coulter E. J.: Methodology in industrial health studies. The cohort approach, with special reference to an asbestos company. *Arch. environm. Hlth* 6, 210–226 (1963).
- 46 Mancuso T. F. et al.: An epidemiological approach to the rubber industry. *J. occup. Med.* 10, 213–232 (1968).
- 47 Mancuso T. F., Brennan M. J.: Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *J. occup. Med.* 12, 333–341 (1970).
- 48 Mancuso T. F.: Problems and perspective in epidemiological study of occupational health hazards in the rubber industry. *Environm. Hlth Perspect.* 17, 21–30 (1976).
- 49 McCormick W. E.: Environmental health control for the rubber industry. *Rubber Chem. and Tech.* 44, 512–533 (1971).
- 50 McMichael A. J. et al.: An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964–1972. *J. occup. Med.* 16, 458–464 (1974).
- 51 McMichael A. J. et al.: Solvent exposure and leukemia among rubber workers. An epidemiologic study. *J. occup. Med.* 17, 234–239 (1975).
- 52 McMichael A. J. et al.: Cancer mortality among rubber workers: an epidemiologic study. In: Occupational carcinogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271, 125–137 (1976).
- 53 McMichael A. J.: Standardized mortality ratios and the «Healthy Worker Effect»: scratching beneath the surface. *J. occup. Med.* 18, 165–168 (1976).
- 54 McMichael A. J. et al.: Mortality among rubber workers: relations to specific jobs. *J. occup. Med.* 18, 178–185 (1976).
- 55 Miettinen O. S.: Standardization of risk ratios. *Amer. J. Epidemiol.* 96, 383–388 (1972).
- 56 Monson R. R., Nakano K. K.: Mortality among rubber workers. I: White male union employees in Akron, Ohio. *Amer. J. Epidemiol.* 103, 284–296 (1976).
- 57 Müller A.: Rückblick auf die gewerblichen Blasen- und Nierenschädigungen in der Basler Farbstoffindustrie. *Schweiz. med. Wschr.* 79, 445–450 (1949).

- 58 Parkes H. G.: Epidemiology and etiology of human bladder cancer: occupational bladder cancer in the British rubber industry. *J. nat. Cancer Inst.* 43, 249–252 (1969).
- 59 Peters J. M. et al.: Occupational disease in the rubber industry. *Environm. Hlth Perspect.* 17, 31–34 (1976).
- 60 Pott P.: Chirurgical observations relative to the cataract, the polypos of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures and the mortification of the toes and feet. Hawes Clark and Collings, Londres 1775.
- 61 Rappaport S. M., Fraser D. A.: Air sampling and analysis in a rubber vulcanization area. *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 38, 205–210 (1977).
- 62 Rehn L.: Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeitern. *Arch. klin. Chir.* 50, 588–600 (1895).
- 63 Selikoff I. J.: Recent perspectives in occupational cancer. *AMBIO* 4, 14–17 (1975).
- 64 Selikoff I. J.: Priorities in the investigation of human health hazards in the plastics and synthetic rubber industries. *Environm. Hlth Perspect.* 17, 5–11 (1976).
- 65 Styrene butadiene rubber synthetic plants and leukemia. Lettre à l'éditeur. *J. occup. Med.* 19, 441 (1977).
- 66 Týroler H. A. et al.: Chronic diseases in the rubber industry. *Environm. Hlth Perspect.* 17, 13–20 (1976).
- 67 Uebelin F., Pletscher A.: Ätiologie und Prophylaxe gewerblicher Tumoren in der Farbstoffindustrie. *Schweiz. med. Wschr.* 84, 917–920 (1954).
- 68 U.S. Dept. of Health, Education and Welfare; Public Health Service; National Institute for Occupational Safety and Health: A retrospective survey of cancer in relation to occupation. Cincinnati, Ohio 1978.
- 69 Veys C. A.: Aetiology of tumours of the urinary bladder. *Urol. int.* 24, 276–288 (1969).
- 70 Veys C. A.: Two epidemiological inquiries into the incidence of bladder tumors in industrial workers. *J. nat. Cancer Inst.* 43, 219–226 (1969).