

Cancer et produits chimiques

y a-t-il un lien ?

par Pierre L. Auger

Un travailleur de 44 ans vous consulte pour savoir si son travail est responsable de son cancer de la vessie. Ses antécédents médicaux sont peu révélateurs, sauf pour une dermatite professionnelle diagnostiquée par son médecin de famille et un oncle ayant souffert d'une néoplasie du pharynx. Le patient ne signale aucune infection urinaire unique ou à répétition. Il a fumé l'équivalent d'à peu près cinq cigarettes par jour pendant de un à deux ans. Il consomme de l'alcool de façon très irrégulière et boit environ un demi-café par jour. Il n'a jamais consommé de médicaments de type phénacétine.

IL A COMMENCÉ sa carrière professionnelle en 1977 et a occupé différents emplois où l'exposition à des produits chimiques était pratiquement inexistante. De 1989 à 1995, il travaille comme peintre. Son horaire normal est de 40 heures par semaine, mais il fait régulièrement des heures supplémentaires. Sa tâche consiste à peindre des pièces d'équipement de différentes tailles pouvant aller jusqu'à 50 pieds de longueur, à l'aide d'un fusil à peinture à air comprimé. Il travaille dans une grande salle où le système d'extraction ne remplit pas adéquatement son rôle en raison de sa puissance insuffisante, d'un manque d'apport d'air compensatoire et de son emplacement. Le travailleur se retrouve donc régulièrement dans le trajet d'aspiration du brouillard de peinture. Il porte un demi-masque facial avec une cartouche à ruban jaune, mais il remarque régulièrement et parfois rapidement des odeurs de solvant dans son masque lorsqu'il travaille. De 1996 à 1998, il occupe un poste d'opérateur de machinerie fixe et est alors exposé à des lubrifiants de coupe. Au dossier, un rapport d'évaluation environnementale d'un hygiéniste du CLSC (aucune mesure n'a pu être prise, car la situation s'est transformée depuis 1996) vous fournit quand même une liste détaillée des différents produits auxquels ce travailleur a été exposé comme peintre : solvants, oxyde de zinc, résines d'épichlorhydrine et de diphénol A, silice, benzène et peut-être aniline.

Le Dr Pierre L. Auger, hématologue et fellow du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en médecine du travail, exerce à la Direction de santé publique de la Capitale nationale et à la Clinique de médecine préventive en santé environnementale et de travail de la Montérégie.

Qu'en pensez-vous ? Vous savez que le cancer de la vessie est souvent causé par le tabac et qu'il est connu depuis la fin du 19^e siècle que l'exposition à certaines teintures (naphthylamine et benzidine) en est une cause professionnelle.

Avant de vous prononcer, vous voudrez probablement connaître les mécanismes par lesquels les organismes administratifs et scientifiques établissent le caractère cancérigène d'un produit chimique. Nous allons nous attarder à la description de ces mécanismes.

Mécanismes de l'induction des cancers par des produits chimiques

La littérature scientifique décrit depuis longtemps trois stades de développement du processus néoplasique¹ : l'initiation, qui résulte d'une modification et d'une mutation de l'ADN d'un gène d'une seule cellule ; la promotion, durant laquelle un deuxième assaut vient aider la transformation clonale de cette cellule pour former une tumeur bénigne ; et enfin une dernière attaque, qui transforme la tumeur bénigne en tumeur maligne.

Le premier stade de développement est connu depuis longtemps comme l'hypothèse de la mutation somatique. Il survient lorsqu'une substance réagit à l'ADN de la cellule pour former un adduit et que le mécanisme de réparation de l'ADN devient probablement inopérant par surcharge ou incapacité de réparer l'erreur génétique induite. Cette cellule somatiquement atteinte peut survivre et demeurer dormante, tout en transmettant ses déficiences à des cellules sœurs. Le deuxième stade est le fruit de l'action de plusieurs produits qui n'ont aucune action délétère sur l'ADN de la cellule, mais qui peuvent, par des mécanismes indirects (activation d'un récepteur de surface

associé à une protéine kinase, diminution de la surveillance immunologique, blocage du système enzymatique réparateur de l'ADN instable, etc.), faire évoluer la transformation vers un niveau supérieur. Les plus connus sont le phénobarbital, le DDT, la dioxine, un régime riche en sel et un régime riche en gras. Ces substances seules ne peuvent induire un cancer. Le troisième stade est un processus complexe qui met en scène une série de modifications génétiques.

Prenons l'exemple du cancer de la vessie. Une délétion du chromosome 9q est considérée comme l'événement déclencheur alors que plusieurs autres délétions (17p, 18q, le gène RB sur le chromosome 13q24, 3p et 11p) et la surexpression du gène p53 interviennent par la suite pour enclencher l'évaluation de la maladie et accroître son agressivité².

Instruments utilisés pour établir un lien de cause à effet entre une exposition et le cancer

Les études épidémiologiques sont considérées comme l'outil indispensable pour établir un lien entre l'exposition à un produit chimique et le cancer. Il faut que la majorité de ces études mènent à des conclusions congruentes et qu'elles soient exécutées dans différents milieux par des auteurs distincts. Il doit s'agir d'études de qualité supérieure qui tiennent compte des facteurs confondants et modifiants. En outre, des mesures environnementales doivent être présentes dans la mesure du possible³. Les critères de Bradford Hill sont souvent utilisés comme outil d'évaluation : force, consistance, spécificité de l'association, relation temporelle, cohérence et gradient biologique (relation dose-effet), preuves expérimentales, et analogie avec des produits possédant des similitudes chimiques ou physiques avec la substance étudiée⁴.

Lorsque les études épidémiologiques sont déficientes ou absentes, l'expert s'appuiera sur des études animales⁵. Ces dernières sont menées en laboratoire idéalement chez des rats exposés pendant deux ans et chez des souris exposées

T A B L E A U I

Classification alphanumérique des substances selon les différents organismes

CIRC*	EPA*	NTP*	ACGIH*
1	A	K	A ₁
2A	B ₁	R	A ₂
2B	B ₂	R	A ₃
3	C		A ₄
3	D		A ₄
4	E		A ₅

* Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), Environmental Protection Agency des États-Unis (EPA), National Toxicology Program (NTP), American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).

pendant 18 mois à la dose maximale que peut tolérer l'animal. Évidemment, l'interprétation des résultats quant au risque chez l'être humain peut s'avérer problématique, surtout lorsque les animaux sont exposés à de fortes doses et que leur physiologie est différente de celle de l'être humain.

Enfin, il est possible de mener des tests génétiques *in vitro*⁶. Le plus connu est celui d'Ames qui permet de vérifier la génotoxicité d'un produit sur la bactérie *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation, à l'aide de cellules hépatiques. D'autres systèmes cellulaires sont aussi utilisés, comme les cellules de lymphome de souris et les cellules d'ovaire de hamster chinois.

Il est aussi possible de rechercher les effets clastogéniques chez le travailleur exposé par la mise en évidence, dans les lymphocytes, de la formation de micronoyaux ou d'aberrations chromosomiques.

Repérage et classification des substances chimiques cancérigènes

Plusieurs organismes ont la mission de statuer sur la cancérigénicité des produits auxquels la population est exposée. Les plus connus sont le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)⁷, l'Environmental Protection Agency des États-Unis (EPA)⁸, le National Toxicology Program (NTP)⁹ et l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)¹⁰.

Ces différents organismes classent les substances en trois, quatre, cinq ou six groupes selon l'humeur des scientifiques consultés (*tableau I*).

Ces classements semblent bien ésotériques, mais en général ils se recoupent assez bien entre eux. Nous allons examiner de plus près celui du CIRC, car il s'agit du plus consulté et de celui dont la révision des études est la plus complète.

D'entrée de jeu, les sujets d'étude sont choisis en fonction de deux critères : 1) il existe une exposition attestée chez l'être humain ; 2) il existe des présomptions de cancérigénicité.

Groupe 1 : L'agent (mélange) est cancérigène pour l'homme. Le mode d'exposition à cet agent risque de cau-

ser le cancer chez l'homme. Dans ce cas, les études épidémiologiques sont probantes. Exceptionnellement, un agent (mélange) peut être placé dans cette catégorie lorsque les indications de cancérogénicité ne sont pas tout à fait suffisantes chez l'homme, mais le sont chez l'animal.

Groupe 2A : L'agent est probablement cancérogène pour l'homme, et l'exposition est suffisante. Ici, les études épidémiologiques sont contradictoires, mais les études animales sont concluantes

Groupe 2B : L'agent est peut-être cancérogène pour l'homme. Les études épidémiologiques ne sont pas uniformes ou sont peu nombreuses. Les études animales sont contradictoires, mais les expériences *in vitro* ou les autres données pertinentes laissent planer un doute.

Groupe 3 : L'agent ne peut être classé si les données sont insuffisantes chez l'être humain et l'animal.

Groupe 4 : L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme. Les études humaines et animales sont particulièrement probantes et penchent en faveur d'une conclusion voulant que la substance ou le mélange ne soit pas cancérogène.

Exemples de telles substances (*tableau II*)¹¹.

Au Québec, que prévoit la loi ?

Le Règlement sur la santé et la sécurité du travail¹² prévoit cette notation :

C1 : effet cancérogène démontré chez l'humain ;

C2 : effet cancérogène soupçonné chez l'humain ;

C3 : effet cancérogène démontré chez l'animal sans être transposable à l'être humain.

L'article 42 de ce règlement exige que l'exposition à des produits cancérogènes des groupes C1 et C2 et aux diisocyanates ou à des oligomères d'isocyanate soit réduite au minimum. De plus, l'article 108 interdit la recirculation,

à l'intérieur du bâtiment, de certaines substances toxiques dont plusieurs font partie des produits cancérogènes classés C1 ou C2.

Revenons à notre travailleur

La monographie du CIRC stipule que l'exposition professionnelle des peintres se classe dans le groupe 1¹³. En effet, plusieurs études démontrent sans l'ombre d'un doute une prévalence accrue de cancer du poumon chez les peintres, non expliquée par le tabagisme. Par ailleurs, les risques de cancer de l'œsophage, de l'estomac et de la vessie sont moins élevés et variables. L'association avec le cancer de la vessie a été évaluée dans quinze études cas-témoins, dont huit appuient une relation entre cette exposition et le cancer de la vessie. Il n'existe aucune étude animale. De plus,

les études sur la reproduction sont rares et peu concluantes. Les études *in vitro* sont inexistantes.

Le CIRC estime que 200 000 travailleurs dans le monde sont exposés à un mélange de substances pouvant contenir des composés volatils et aromatiques et des substances potentiellement cancérogènes, telles que l'amiante, le chrome, la silice, des résines époxy et le formaldéhyde. L'exposition se fait tant par voie respiratoire que par voie cutanée.

Cette monographie a été rédigée en 1998. Depuis, plusieurs autres études ont confirmé davantage la relation entre le métier de peintre et le cancer de la vessie¹⁴⁻¹⁷. La preuve en faveur d'une relation entre ce métier et l'apparition éventuelle d'un cancer de la vessie ne cesse de s'accroître. De plus, il est démontré que l'exposition de notre travailleur a été suffisante, ce qui est corroboré par les déclarations de ce dernier sur les odeurs à l'intérieur de son masque. La cartouche de son masque respiratoire était inadéquate. En effet, il aurait dû utiliser une cartouche à ruban noir adaptée aux composés organiques volatils. Par ailleurs, l'exposition par voie

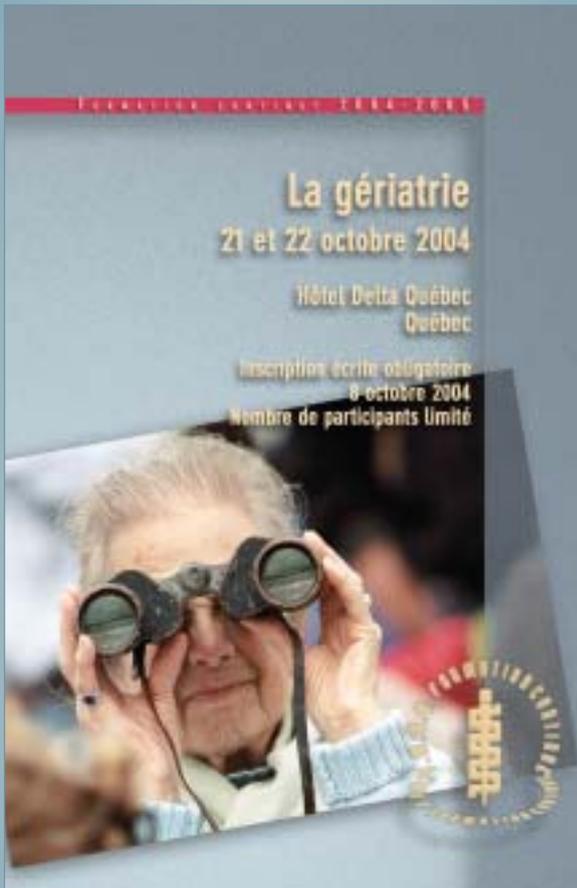
T A B L E A U II

Quelques exemples de substances classifiées par le CIRC*¹¹

Groupe 1	Amiante Benzène Neutrons <i>Helicobacter pylori</i>
Groupe 2A	Acrylamide Adriamycine Formaldéhyde Chloramphénicol
Groupe 2B	Chloroforme Fibres de verre Griséofulvine Styrène
Groupe 3	Acyclovir Acide chlorhydrique Captan Bisulfites
Groupe 4	Caprolactame

* Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)

Inscrivez-vous TÔT !



Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
1440, rue Sainte-Catherine Ouest, bureau 1000
Montréal (Québec) H3G 1R8
Téléphone : (514) 878-1911 — 1 800 361-8499
Télécopieur : (514) 878-4455
Courriel : fmc@fmoq.org

Vous avez des questions ? Veuillez nous les faire parvenir par télécopieur au secrétariat de l'Association des médecins du réseau public en santé au travail du Québec, au (418) 666-0684.

cutanée a été apportée comme preuve en raison du diagnostic de dermatite professionnelle posé par le médecin. La maladie de ce travailleur a été refusée en première instance à la CSST, puis acceptée par la suite par la Commission des lésions professionnelles du ministère du Travail du Québec.

Au Québec, la réglementation ne prévoit rien pour cette exposition spécifique. Par ailleurs, les fiches signalétiques des produits auxquels ce travailleur est exposé signalent la présence de benzène. L'article 42 et 108 de cette réglementation oblige une réduction minimale de ce produit et interdit toute recirculation. Les conditions de travail doivent donc être améliorées. ☘

Bibliographie

1. Garte S. Mechanism of chemical-induced cancer. *Clin Occup Environ Med* 2002 ; 2 : 685-708.
2. Scher HI, Motzer RJ. Bladder cancer. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2001; chapitre 94.
3. Site Internet : <http://monographs.iarc.fr/monoeval/studieshumans.html>
4. Rothman K, Greenland S. Causation and causal inference in modern epidemiology. 2^e ed. Rédacteurs : Rothman K. Greenland S. Lippincott, Williams & Wilkins 1998 ; 24-8.
5. Site Internet : <http://monographs.iarc.fr/monoeval/studiesanimals.html>
6. Site Internet : <http://monographs.iarc.fr/monoeval/other.html>
7. Site Internet : www.iarc.fr
8. Site Internet : www.epa.gov/IRIS/
9. Site Internet : <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>
10. Site Internet : www.acgih.org
11. Site Internet : <http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthallfr.html>. Mis à jour le 28 avril 2004.
12. Règlement sur la santé et la sécurité du travail. Décret 885-2001. Éditeur officiel du Québec 2001.
13. Site Internet : <http://193.51.164.11/htdocs/monographs/vol47/47-13.htm>. Mis à jour le 21 avril 1998.
14. Stennland K, Palu S. Cohort mortality study of 57 000 painters and other union workers: a 15-year update *Occup Environ Med* 1999 ; 56 : 315-21.
15. Brown LM, Moradi T, Gridley G et coll. Exposures in the painting trades and paint manufacturing industry and risk of cancer among men and women in Sweden. *J Occup Environ Med* 2002 ; 44 (3) : 258-64.
16. Teschke K, Morgan MS, Checkoway H et coll. Surveillance of nasal and bladder cancer to locate sources of exposure to occupational carcinogens. *Occup Environ Med* 1997 ; 54 (6) : 443-51.
17. Zheng T, Cantor KP, Zhang Y et coll. Occupation and bladder cancer: a population-based, case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med* 2002 ; 44 (7) : 685-91.