

Cancers et facteurs de risques professionnels

Actualité sur les facteurs de risque professionnels des lymphomes malins non hodgkiniens

Période : décembre 2008 à mars 2009

Barbara CHARBOTEL et Amélie MASSARDIER-PILONCHERY

Université Lyon 1 - UMRESTTE - Lyon

Mots clés : Facteurs professionnels, Cancer, Exposition

Le lymphome malin non hodgkinien (LNH) est un cancer relativement fréquent (6^{ème} rang de l'ensemble des cancers en France), dont l'incidence augmente avec le temps : 10 224 cas en France en 2005, d'après des données publiées par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Le LNH comprend un groupe hétérogène de cancers, aussi bien en termes de présentation clinique que d'histologie. Certaines étiologies virales ou immunitaires sont reconnues comme facteurs de risque. Cependant, l'impact des facteurs professionnels est encore mal cerné. Plusieurs articles récents font le lien entre les LNH et le travail, qu'il s'agisse du secteur industriel, des professions ou des expositions professionnelles.

Le risque de LNH est augmenté dans certaines professions et secteurs industriels

Des études antérieures avaient mis en évidence une augmentation du risque de LNH chez les agriculteurs, les imprimeurs, les médecins, les électriciens et les travailleurs du cuir. Schenk *et al.* (2009) publie une nouvelle étude cas-témoins mise en place aux États-Unis afin d'identifier des professions et des industries associées à une augmentation du risque de développer un LNH. 1 189 patients (âgés de 20 à 74 ans) atteints d'un LNH histologiquement confirmé ont été recrutés dans quatre zones géographiques couvertes par un programme de surveillance épidémiologique des cancers. 952 témoins ont été sélectionnés en population générale par randomisation. Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés par régression logistique non conditionnelle¹, les données ont été ajustées sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le centre d'étude. D'autres analyses stratifiées sur le sexe et le sous-type histologique ont également été réalisées.

Le risque de LNH est augmenté pour certaines professions et industries. Plusieurs secteurs d'activité, non identifiés comme exposant professionnellement à des nuisances chimiques, biologiques ou physiques particulières, sont associés à une augmentation significative du risque de LNH. Citons par exemple les agents d'approvisionnement et les acheteurs, OR=2,79 (IC² à 95 % = [1,02-7,66]) ; les religieux, les physiothérapeutes et les employés d'accueil, réceptionnistes, OR=1,83 (IC à 95 % = [1,07-3,14]).

Le risque est augmenté dans des secteurs d'activités considérés comme possiblement plus exposés aux nuisances professionnelles comme la blanchisserie et le repassage (OR=3,89 ; IC à 95 % [1,06-14,20]), le secteur tertiaire, les surveillants de préparation agroalimentaire, l'emballage et le conditionnement manuels, les activités de couvreur et de bardage, l'industrie du cuir, le transport aérien, les soins infirmiers et les personnels des établissements de soins. Inversement, le risque de LNH est significativement inférieur à 1 pour un certain nombre de professions et d'industries : l'enseignement secondaire, les industries chimiques et apparentées. Les résultats de cette étude suggèrent que plusieurs professions et industries sont associées avec le risque de LNH. Ces résultats devront être confirmés par des études incluant plus de sujets afin de pouvoir analyser plus précisément l'effet des expositions et de considérer les sous-types histologiques de LNH.

Commentaire

L'analyse statistique de cette étude est limitée par le faible nombre de sujets dans certaines branches professionnelles pour lesquelles la classification est très détaillée. De plus elle ne tient pas compte des expositions mais uniquement de l'intitulé de poste occupé donné par la personne. La plausibilité biologique des liens entre le risque de LNH et de possibles expositions professionnelles n'est pas envisagée. Pour une même dénomination professionnelle, les risques mis en évidence divergent en fonction du sexe. Ces résultats pourraient s'expliquer par des tâches différentes selon le sexe pour un même intitulé de poste.

L'exposition aux solvants organiques chez les femmes semble augmenter le risque de LNH

Une étude cas-témoins restreinte à une population de femmes incluant 601 cas de LNH et 717 témoins a été menée entre 1996 et 2000 dans le Connecticut (Wang *et al.*, 2009). L'objectif était d'examiner l'association de cette pathologie avec l'exposition aux solvants organiques.

Une matrice emploi-exposition³ a été utilisée pour évaluer les expositions professionnelles. Cette matrice permettait de déterminer l'intensité de l'exposition ainsi qu'un niveau de probabilité pour chaque exposition. Des Odds Ratios ont été

calculés soit en considérant l'exposition de façon binaire (oui/non) soit à partir de scores prenant en compte l'intensité et la probabilité. Une augmentation du risque de LNH est identifiée en lien avec une exposition professionnelle aux solvants chlorés (OR=1,4 ; IC à 95 % = [1,1-1,8]) et au tétrachlorure de carbone (OR=2,3 ; IC à 95 % = [1,3-4,0]). Les femmes exposées à des solvants organiques ont un risque global augmenté de NHL à la limite de la significativité, OR=1,3 (IC à 95 % = [1,0-1,6]). De plus, une augmentation significative du risque est observée pour les probabilités d'exposition à un solvant organique au niveau moyen ou élevé, OR=1,5 (IC à 95 % = [1,1-1,9]). Un risque augmenté, à la limite du seuil significatif, est également mis en évidence pour l'exposition au formaldéhyde, OR=1,3 (IC à 95 % = [1,0-1,7]). Il existe une relation dose effet puisque le risque de LNH s'accroît significativement avec l'augmentation de niveau moyen de l'exposition ($p=0,01$), de la probabilité moyenne ($p<0,01$), de l'exposition cumulée ($p=0,01$), et de la probabilité cumulée ($p<0,01$) de l'exposition aux solvants organiques. Le risque de LNH s'accroît aussi avec l'augmentation du niveau moyen de probabilité d'exposition ($p=0,02$) et de la dose cumulée d'exposition à un solvant chloré ($p=0,02$). Les analyses par sous-type de LNH montrent des risques significativement augmentés pour le lymphome diffus à grandes cellules B similaires aux résultats globaux prenant en compte l'ensemble des LNH. En revanche, les autres sous-types sont associés à des risques plus faibles et généralement non significatifs. Quel que soit le type histologique, les Odds Ratios associés à une exposition au benzène sont élevés mais non statistiquement significatifs. Une relation dose-effet (augmentation du risque avec l'augmentation de l'exposition) est cependant mise en évidence pour l'ensemble des lymphomes ($p=0,05$) et pour le lymphome diffus à grandes cellules B ($p=0,04$). En somme, cette étude suggère l'existence d'une augmentation du risque de LNH associée à l'exposition professionnelle aux solvants organiques pour les femmes, notamment pour le formaldéhyde, les solvants chlorés et le tétrachlorure de carbone.

Commentaire

Globalement il semble exister un risque de LNH lié à l'exposition aux solvants organiques chez les femmes. La qualité de l'évaluation de l'exposition repose sur celle de la matrice utilisée. L'utilisation d'une matrice emploi exposition diminue les risques de biais de classement de l'exposition par rapport à la seule utilisation de l'intitulé d'emploi ou d'industrie, cependant le parcours professionnel se fonde sur le questionnaire individuel avec un possible biais de mémorisation. Pour les liens avec les sous groupes histologiques, les échantillons restent faibles, ne permettant pas d'avoir une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence des augmentations modérées du risque.

Le travail de nuit prédispose au LNH

Lahti *et al.* (2008), publie une étude dont l'objectif était de déterminer si le lymphome non-Hodgkinien (LNH) est plus fréquemment retrouvé chez les travailleurs de nuit. La matrice emploi-exposition finlandaise (FINJEM) a fourni des estimations de la proportion de personnes exposées au travail de nuit. Cette matrice a permis de calculer un index cumulatif d'exposition au travail de nuit pour chaque profession, avec des classes d'exposition au travail de nuit : niveau faible, modéré ou élevé suivant le nombre d'années de travail de nuit estimé (respectivement : 1 à 10 ans, 11 à 20 ans, et 21 ans ou plus).

Cette étude est fondée sur une cohorte finlandaise comprenant 1 669 272 sujets nés entre 1906 et 1945, ayant participé au recensement de 1970. Les cas de LNH, 6 307 personnes dont 3 813 hommes et 2 494 femmes, ont été identifiés par le registre finlandais des cancers et diagnostiqués entre 1971 et 1995.

Le risque de LNH a été calculé par groupe d'exposition au travail de nuit retrouvé par la matrice, et pour plusieurs temps de latence.

Après prise en compte d'une période de latence de 10 ans⁴, le travail de nuit augmente de façon significative le risque de LNH chez les hommes, le risque relatif global est de 1,10 (IC à 95 % = [1,03-1,19]) parmi les sujets exposés par rapport aux non exposés. Chez les femmes, le risque relatif global n'est pas augmenté significativement RR=1,02 (IC à 95 % = [0,94-1,12]).

En utilisant des classes d'exposition au travail de nuit, le risque est de 1,28 (IC à 95 % = [1,03-1,59]) pour les hommes ayant une exposition élevée au travail de nuit par rapport à ceux qui n'avaient pas été exposés.

La prise en compte de périodes de latence différentes modifie quelque peu les résultats. Ainsi, avec une latence de 2 ans, le risque de LNH est significativement augmenté pour un faible niveau d'exposition chez les hommes et pour un niveau modéré chez les femmes. Inversement, pour une latence de 5 ans, le risque est significativement augmenté pour un niveau modéré chez les femmes et faible ou élevé chez les hommes.

Enfin, dans les modèles utilisant des latences de 15 à 20 ans, le risque de LNH est significativement augmenté pour les hommes seulement. Dans ce groupe, l'augmentation pour les plus forts niveaux d'exposition n'est pas significative, OR=1,20 (IC à 95 % = [0,89-1,61]). Pour les auteurs, le lien entre le travail de nuit et le LNH s'expliquerait par un lien entre des dysfonctionnements dans la division cellulaire et la perturbation du rythme circadien⁵.

Commentaire

La qualité de cette publication repose sur des effectifs très importants et sur la qualité de la matrice emploi exposi-

Actualité sur les facteurs de risque professionnels des lymphomes malins non hodgkiniens

Barbara CHARBOTEL et Amélie MASSARDIER-PILONCHERY

tion utilisée pour estimer l'exposition au travail de nuit. Le risque mis en évidence est faible et doit être confirmé par d'autres études, d'autant plus qu'aucune relation dose effet n'est évidente et que les résultats divergent en fonction du sexe. Par ailleurs, la nature du travail réalisé et les expositions professionnelles aux agents chimiques ou physiques mériteraient d'être prises en compte.

Conclusion générale

Plusieurs études ont été publiées récemment sur les facteurs de risque professionnels des lymphomes malins non hodgkiniens. Parmi les facteurs incriminés, étaient jusqu'alors plus souvent rapportés l'exposition aux solvants (benzène et chlorés) et l'exposition aux pesticides. Wang et al. (2009) rapportent une augmentation du risque de LNH associée à l'exposition professionnelle aux solvants organiques pour les femmes, notamment pour le formaldéhyde, les solvants chlorés et le tétrachlorure de carbone. Lahti et al. (2008) soulèvent une nouvelle hypothèse, celle de l'exposition au travail de nuit par ailleurs incriminée pour le cancer du sein. De nouvelles études seront nécessaires pour apporter des certitudes sur les facteurs de risque professionnels potentiels de ces cancers.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

1) Cancer, Occupation, Occupational exposure, Work.

Publications analysées

Lahti TA, Partonen T, Kyrrönen P et al. Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma. *Int. J. Cancer* 2008; 123(9):2148-51.

Schenk M, Purdue MP, Colt JS et al. Occupation/industry and risk of non-Hodgkin's lymphoma in the United States. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(1):23-31.

Wang R, Zhang Y, Lan Q et al. Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(2):176-85.

Publication de référence

InVS. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2008; 56(3):159-75.
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm

Revue de la littérature

Steinmaus C, Smith AH, Jones RM et al. Meta-analysis of benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: biases could mask an important association. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65(8):371-8.

Publications non sélectionnées

Levy PS, Roth HD, Deubner DC. Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: findings from a cox proportional hazards analysis of data from a retrospective cohort mortality study. *J. Occup. Environ. Med.* 2009 51 (4): 480-6.

Les résultats de cette étude ont déjà fait l'objet de publications. Cet article ne semble pas apporter d'élément nouveau.

MacArthur AC, Le ND, Fang R et al. Identification of occupational cancer risk in British Columbia: a population-based case-control study of 2,998 lung cancers by histopathological subtype. *Am. J. Ind. Med.* 2009; 52(3):221-232.

Article intéressant mais ne donnant pas d'évaluation des expositions. Analyse par profession.

Radespiel-Tröger M, Meyer M, Pfahlberg A et al. Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2009; 82(3):357-63.

Article intéressant, non analysé car s'intégrant mal dans le thème de la note.

Sim MR, Del Monaco A, Hoving JL et al. Mortality and cancer incidence in workers in two Australian prebake aluminium smelters. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(7):464-70.

Article intéressant, non analysé car s'intégrant mal dans le thème de la note.

Lexique

¹ Régression logistique non conditionnelle: Analyse multivariée sans appariement entre les cas et les témoins.

² IC: Intervalle de confiance

³ Matrice emploi-exposition: Tableau donnant la correspondance entre des intitulés d'emplois et des probabilités d'exposition à une ou plusieurs nuisances et permettant d'attribuer automatiquement aux individus des expositions en fonction de leurs intitulés d'emploi.

⁴ Période de latence: Seules les expositions survenues 10 ans ou plus avant le début de la maladie sont prises en compte.

⁵ Rythme circadien: Biorythme dont la période est d'environ 24 heures.