

Exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques

Période : septembre 2009 à décembre 2009

Mimoza MANIKA et Jean-Marc SOULAT

CHU de Toulouse – Service des Maladies professionnelles et environnementales, INSERM U 558 – Toulouse

Mots clés : **Benzo[a]pyrene, Cancer broncho-pulmonaire, Cancer de la vessie, Exposition professionnelle, Facteur de risque, Hydrocarbure aromatique polycyclique, Modelisation statistique, Mutation fgfr3**

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP⁽¹⁾) sont une famille de composés chimiques constitués d'atomes de carbone et d'hydrogène dont la structure moléculaire comprend au moins deux cycles aromatiques condensés.

Ils sont obtenus par la combustion incomplète ou la pyrolyse des matériaux organiques.

Les sources d'exposition environnementales aux HAP sont la pollution urbaine, la pollution domestique (le tabac principalement, l'alimentation – aliments grillés ou fumés) et le chauffage au bois.

Des expositions professionnelles élevées sont fréquentes dans certains procédés industriels comme la production de coke, la distillation de la houille à températures élevées et l'utilisation des produits dérivés comme les goudrons ou les brais de houille.

Sur la base des études expérimentales, le principal effet constaté après l'exposition par inhalation est l'excès de risque de cancer pulmonaire. La responsabilité de certains HAP a pu être documentée pour d'autres cancers tels que le cancer du rein (ou adénocarcinome ou carcinome à cellules claires), le cancer de la vessie ou le cancer du larynx.

Beaucoup de travaux ont été publiés mais il reste encore une large part d'inconnue sur les mécanismes en cause et la part réelle des expositions professionnelles.

Relation dose-réponse entre l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le cancer du poumon

Analyse

Cette publication (**Armstrong et Gibbs, 2009**) a tenté d'étudier l'impact de l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) combinée à la consommation de tabac sur l'apparition d'un cancer pulmonaire.

Le but a été d'estimer la relation exposition aux HAP – effet en termes de cancer de poumon sous forme d'une fonction probabiliste en tenant compte également de la consommation tabagique.

La mortalité, l'exposition professionnelle et la consommation tabagique ont été étudiées sur une cohorte de 16 431 travailleurs de l'aluminium québécois (15 703 hommes, 728 femmes), qui ont travaillé dans l'une des 4 fonderies du Québec entre 1955 et 1999. L'exposition aux HAP a été quantifiée en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de Benzo[a]pyrène pour chaque année d'exposition et en exposition cumulée à partir d'une matrice emploi – exposition.

L'exposition ainsi estimée a été intégrée dans un modèle associant les décès par cancer du poumon, l'âge, la latence de l'exposition, la durée de la carrière professionnelle et l'estimation de la consommation de tabac.

Par régression de poisson, plusieurs modèles linéaires prédictifs ont été testés. Le modèle le plus adapté était une fonction polynomiale de type « two-knot cubic spline ». Le modèle additif consommation tabagique – exposition professionnelle

est apparu à peu près équivalent au modèle multiplicatif.

Résultats : 677 cas de décès de cancers pulmonaires ont été enregistrés dans la cohorte.

La courbe exposition – l'effet est linéaire, ensuite pour de fortes expositions cumulatives la pente baisse. L'explication pourrait être la saturation des sites de liaison des métabolites des HAP.

Le résultat est ambigu sur l'association de l'exposition professionnelle et du tabac, malgré l'excès de risque dans cette cohorte.

Commentaire

Les auteurs (**Armstrong et Gibbs, 2009**) ont voulu répondre à deux questions, d'une part quelle est la forme de la courbe exposition aux HAP – survenue d'un cancer du poumon; d'autre part, quels sont les risques d'une exposition combinée HAP et tabac. Les auteurs reconnaissent eux-mêmes que leurs résultats sont ambigus. Toutes les études épidémiologiques se heurtent à la difficulté d'évidence d'exposition professionnelle cumulée aux HAP. Il faut tenir compte des sources d'expositions environnementales telles que la fumée de tabac. Dans cette étude, le recueil rétrospectif des informations a entraîné des approximations. La modélisation de l'exposition professionnelle aux HAP est réduite à une estimation cumulée au Benzo[a]pyrène. Ce dernier est un cancérigène bien connu mais toujours associé à d'autres cancérigènes potentiels dans le mélange de HAP. Les auteurs de la publication signalent que la concentration de BaP est généralement très bien corrélée avec les concentrations des autres HAP cancérigènes, même si cette corrélation n'est pas

parfaite. Ce n'est pas le fait de choisir le BaP comme traceur qui atténue les corrélations mais plutôt les problèmes de mesurage en général (stratégie de prélèvement, incertitudes dues aux techniques analytiques, etc.). La population étudiée est assez hétérogène en termes de latence d'exposition, ce qui introduit une imprécision du modèle retenu. Les auteurs retiennent qu'il existe une relation linéaire entre l'exposition aux HAP et le cancer du poumon et qu'elle est probablement plus importante dans les fonderies d'aluminium que dans d'autres types d'industries.

L'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques n'influence ni la fréquence ni le spectre des mutations FGFR3⁽²⁾ des carcinomes urothéliales de la vessie

Analyse

L'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques est associée à une augmentation du risque de carcinome de l'épithélium urinaire.

Plusieurs études ont montré que les mutations de l'oncogène FGFR3 conduisent à l'activation du récepteur et jouent un rôle oncogénique dans les carcinomes de l'épithélium urinaire.

L'étude a été menée chez 170 hommes de type caucasien ayant développé une tumeur de la vessie (1998-2005). Le but a été d'étudier si l'exposition professionnelle aux HAP influence les mutations de FGFR3 et si des tumeurs sont induites *via* les voies alternatives.

L'âge moyen de la population étudiée a été de 64 ans (30-83).

Le grade de la tumeur a été déterminé à partir de la classification OMS 2004⁽⁴⁾.

Le guide TNM 2002⁽⁵⁾ (TNM Classification of malignant tumors) a été utilisé pour qualifier le stade (degré d'extension) de la tumeur. L'histoire professionnelle de chaque sujet a été reconstituée à partir d'un questionnaire détaillé. À partir de là, un groupe d'experts a quantifié l'exposition professionnelle pour chaque période de travail d'au moins six mois. Cette quantification a été déterminée en tenant compte de la probabilité, de l'intensité et de la fréquence de l'exposition. Les caractéristiques histologiques et moléculaires des tumeurs ont été analysées en aveugle par les experts.

La consommation de tabac a été prise en considération pour ajuster les analyses statistiques avec cette donnée: 48,2 % des patients ont été classés fumeurs, 45,3 % ex-fumeurs et 6,5 % non-fumeurs. Le cumul en paquet-année a été calculé pour les fumeurs et les ex-fumeurs.

Aucune association significative n'a été trouvée entre l'exposition professionnelle aux HAP et le stade, le grade ou le type histologique des tumeurs.

Des mutations du récepteur FGFR3 ont été trouvées chez 66 sujets (39 % de tumeurs étudiées).

L'association exposition aux HAP - mutations de FGFR3 en prenant en considération la probabilité d'exposition (probablement exposés et exposés *versus* les non exposés et exposés possibles, OR = 1,10 [IC 95 % = 0,78-1,52]) ne s'est pas révélée significative.

Les mutations de FGFR3 n'ont pas été influencées par l'exposition combinée HAP - tabac.

Commentaire

Cette étude (Bakkar *et al.* 2010) ne montre pas de lien entre l'exposition professionnelle aux HAP et la prévalence des mutations FGFR3 dans les carcinomes de la vessie.

Les facteurs d'exposition professionnelle aux HAP ne semblent pas influencer la fréquence des mutations du récepteur 3 des gènes FGFR3. Des mutations du récepteur 3 des FGFs (fibroblast growth factors) sont identifiées dans la tumeur de la vessie. Il a été démontré que les mutations FGFR3 sont fortement associées avec les tumeurs de bas grade et de faible stade; les mutations TP53⁽³⁾ sont plus fréquemment retrouvées dans les carcinomes agressifs de haut grade. L'étude de ces 2 marqueurs moléculaires et des profils phénotypiques conséquents trouve une grande importance dans l'évaluation du risque de récurrence ainsi que dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge du carcinome urothélial de la vessie.

La consommation de tabac est un facteur de risque majeur dans le carcinome urothélial de la vessie. L'influence de la consommation du tabac sur les mutations FGFR3 et TP53 dans la tumeur de la vessie a été étudiée; aucune influence n'a été mise en évidence ni sur la fréquence ni sur les caractéristiques des mutations FGFR3. La consommation de tabac associée à des carcinomes des cellules urothéliales de la vessie invasives de haut grade influence les mutations TP53.

D'autres études sont nécessaires, d'un côté pour élucider le mécanisme par lequel l'exposition professionnelle aux HAP influence la transformation maligne des cellules urothéliales et de l'autre pour définir un marqueur moléculaire qui permettra de diagnostiquer les cancers de la vessie dus à l'exposition professionnelle.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La qualification et la quantification des expositions professionnelles aux HAP responsables de cancers de poumons ou de la vessie sont techniquement possibles mais l'estimation de la relation dose-effet reste mal connue. Que ce soit sur le plan des méthodes statistiques ou sur la mesure des marqueurs d'effets, beaucoup d'incertitudes subsistent.

L'association des expositions professionnelles avec l'existence de nombreux facteurs environnementaux tels que le tabac et l'alimentation complique sérieusement la mise en place des études nécessaires et l'obtention de résultats solides.

Lexique

- (1) HAP: hydrocarbure aromatique polycyclique (ou PAH en anglais).
- (2) FGFR3: Fibroblast Growth Factor R3 (gène du récepteur R3).
- (3) Mutation TP53: Mutation Tumor Protein P53.
- (4) Classification OMS 2004: classification 2004 de l'Organisation Mondiale de la Santé des tumeurs de la vessie.
- (5) TNM 2002: classification of urinary bladder tumors. Créée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

Publications analysées

Armstrong BG, Gibbs G. Exposure-response relationship between lung cancer and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(11):740-6.

Bakkar AA, Allory Y, Iwatsubo Y et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons influenced neither the frequency nor the spectrum of FGFR3 mutations in bladder urothelial carcinoma. *Mol. Carcinog.* 2010; 49(1):25-31. Sous presse en 2009.

Publications de référence

Bernard-Pierrot I, Brams A, Dunois-Lardé C et al. Oncogenic properties of the mutated forms of fibroblast growth factor receptor 3b. *Carcinogenesis.* 2006; 27(4):740-7.

Burstyn I, Kromhout H, Johansen C et al. Bladder cancer incidence and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among asphalt pavers. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64(8):520-6.

Cheng L, Zhang S, Davidson DD et al. Molecular determinants of tumor recurrence in the urinary bladder. *Future Oncol.* 2009; 5(6):843-57.

Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer initiation and progression. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl* 2008; (218):154-65.

Hazra A, Grossman HB, Zhu Y et al. Benzo[a]pyrene diol epoxide-induced 9p21 aberrations associated with genetic predisposition to bladder cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 41(4):330-8.

Kirkeleit J, Riise T, Børge T et al. Increased risk of oesophageal adenocarcinoma among upstream petroleum workers. *Occup. Environ. Med.* 2010; 67(5):335-40. Sous presse en 2009.

Knowles MA. Role of FGFR3 in urothelial cell carcinoma: biomarker and potential therapeutic target. *World J. Urol.* 2007; 25(6):581-93.

Kobrosly RW, Meliker JR, Nriagu JO. Automobile industry occupations and bladder cancer: a population-based case-control study in southeastern Michigan, USA. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(10):650-6.

Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control.* 2003; 14(10):907-14.

Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H et al. Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis.* 2006; 27(1):112-6.

Marsit CJ, Karagas MR, Schned A et al. Carcinogen exposure and epigenetic silencing in bladder cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1076:810-21.

Mastrangelo G, Fadda E, Marzia V. Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man. *Environ. Health Perspect.* 1996; 104(11):1166-70.

Wallerand H, Bakkar AA, de Medina SG et al. Mutations in TP53, but not FGFR3, in urothelial cell carcinoma of bladder are influenced by smoking: contribution of exogenous versus endogenous carcinogens. *Carcinogenesis.* 2005; 26(1):177-84.

Revue de la littérature

IARC (International Agency for Research on Cancer). Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Polynuclear aromatic compounds, part 2, carbon black, mineral oils (lubricant base oils and derived products) and some nitroarenes. Monograph 33. 1984.

IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Polynuclear aromatic compounds, Part 3, industrial exposures to aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. Monograph 34. 1984.

IARC (International Agency for Research on Cancer). Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Polynuclear aromatic compounds, Part 4, bitumens, coal-tars and derived products, shale oils and soots. Monograph 35. 1985.

IARC (International Agency for Research on Cancer). Evaluation of carcinogenic risk to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs 1-42. Supplement 7. 1987.

IARC (International Agency for Research on Cancer). Polycyclic aromatic hydrocarbons. In: Air Pollution, Part 1, Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Industrial Exposures. Monograph 92. 2008.

WHO (World Health Organisation Regional Office for Europe). Polycyclic aromatic hydrocarbons ((PAHs). In: Air quality guidelines. 2nd edition. Copenhagen, Denmark. 2000; 1-24

Publications non sélectionnées

Barregard L, Holmberg E, Sallsten G. Leukaemia incidence in people living close to an oil refinery. *Environ. Res.* 2009; 109(8):985-90.

L'exposition est définie uniquement en composés organiques volatils. Le critère principal est environnemental (proximité d'une raffinerie).

Friesen MC, Fritschi L, Del Monaco A et al. Relationships between alumina and bauxite dust exposure and cancer, respiratory and circulatory disease. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(9):615-8.

Étude préliminaire qui ne montre pas d'excès de risque et qui s'intéresse à des pathologies multiples.

Kaufman DW, Anderson TE, Issaragrisil S. Risk factors for leukemia in Thailand. *Ann. Hematol.* 2009; 88(11):1079-88.

Une étude cas-témoin prenant en compte de nombreux facteurs professionnels sans qualification satisfaisante de l'exposition.

Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW et al. Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology.* 2009; 20(6):921-8.

Étude intéressante mais le champ d'application est très restreint et les résultats sont préliminaires.

Lynch SM, Mahajan R, Beane Freeman LE et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ. Res.* 2009; 109(7):860-8.

Étude bien menée avec une bonne méthodologie. Les résultats sont limités et il n'y a pas d'autres publications associées pour la période concernée.

Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2009; 38(6):1512-31.

Publication isolée dans une population très particulière. Les résultats portent sur le risque de cancer en général.

Zeeb H, Hammer GIP, Langner I et al. Cancer mortality among German aircrew: second follow-up. *Radiat. Environ. Biophys.* 2010; 49(2):187-94. Sous presse en 2009.

Cette publication porte sur l'augmentation du risque de cancer en général. Elle ne met pas en évidence un excès de risque de cancer associé classiquement aux rayonnements.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Cancer, Hydrocarbure Aromatique Polycyclique (PAH), Lung cancer, Mutation, Occupational exposure, Risk factor, Urinary bladder tumors.