

Expositions professionnelles et cancers du système digestif

Période : août 2010 à février 2011

Audrey BLANC-LAPIERRE et Isabelle BALDI

Université Bordeaux 2, ISPED – LSTE – Bordeaux

Mots clés : Cancer des voies biliaires, Cancer pancréatique, Cancers du système digestif, Exposition professionnelle, Pesticides

Le cancer du pancréas (CP) et les cancers des voies biliaires (CVB) sont rares, mais très fréquemment fatals. En France, un diagnostic de CVB⁽¹⁾ est porté chaque année chez un homme sur 100 000 et quatre femmes sur 100 000 (Randi *et al.*, 2006). L'incidence du CP⁽²⁾ en France est de huit pour 100 000 chez les hommes et 5 pour 100 000 chez les femmes (Huguet *et al.*, 2010). Le diagnostic est souvent tardif et il n'existe pas de traitement efficace. Aussi ce cancer se situe au 5^e rang des décès par cancer en France (Huguet *et al.*, 2010). Le taux de survie à 5 ans est d'environ 10 % pour les CVB (Randi *et al.*, 2006), alors qu'il est inférieur à 5 % pour le cancer du pancréas (Sant *et al.*, 2003). Dans ce contexte, la prévention prend une place essentielle pour tenter de diminuer la mortalité liée à ces cancers. Pour le CP, l'unique facteur de risque environnemental reconnu est le tabac, auquel est associé un doublement du risque de cancer. Seuls 5 à 10 % des cas seraient expliqués par des facteurs génétiques (Lowenfels *et al.*, 2002). De plus les variations internationales et temporelles des taux de cancers suggèrent une contribution environnementale (Michaud, 2004). D'autres facteurs, tels qu'un antécédent de pancréatite chronique, l'obésité, le diabète et un régime alimentaire riche en glucides et en viandes et pauvre en fruits et légumes ont été suspectés. Le rôle des amines aromatiques a également été suggéré à travers les risques associés au tabac, à la consommation de viande, et à certaines expositions professionnelles (Huguet *et al.*, 2010). Les rares études recherchant une relation entre exposition aux pesticides et cancer pancréatique ont mis en évidence des associations positives (Bassil *et al.*, 2007).

En ce qui concerne les CVB, les antécédents de calculs biliaires représentent le principal facteur de risque (Randi *et al.*, 2006 : RR d'environ 5). Des associations ont été également retrouvées avec l'obésité, la multiparité et certaines parasitoses ou infections chroniques (*Salmonella typhi*, *S. paratyphi*, *Helicobacter bilis* et *H. pylori*).

Globalement, les facteurs de risques environnementaux de ces cancers restent cependant méconnus. Les études cas-témoin sont particulièrement adaptées à la recherche des causes associées à ces cancers, qui sont très rares. Nous présentons dans cette note deux études multicentriques s'intéressant aux expositions professionnelles : une étude portant sur les CP, et une sur pesticides et CVB.

Expositions professionnelles et risque de cancer pancréatique

Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, de la Hera MG, Moreno-Osset E, Carrato A, Porta M, Kauppinen T. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 721-730.

Analyse

Divers facteurs professionnels sont suspectés de jouer un rôle dans la survenue de cancer du pancréas exocrine, tels que des solvants, des métaux comme le nickel ou le chrome, la silice ou les insecticides organochlorés, ou encore l'amiante et les radiations ionisantes (Ojajarvi 2000 et Seilkop 2001). Les solvants hydrocarbonés chlorés sont probablement les agents pour lesquels le plus de résultats allant dans ce sens existent. Cette étude cas-témoin multicentrique avait pour objectif d'analyser le risque de cancer pancréatique exocrine (CPE)⁽³⁾ en lien avec les expositions professionnelles, et s'inscrit dans un projet plus large, l'étude PANESOE, mise en place pour déterminer l'influence de la nutrition et des facteurs liés au mode de vie sur les risques de cancers gastro-intestinaux. Parmi les patients hospitalisés entre 1995 et 1999 dans un des neuf hôpitaux espagnols participant à l'étude (régions de Valence et d'Alicante), 199 cas

de CPE ont été identifiés, et 161 ont finalement été inclus (59,6 % d'hommes). Ils ont été confirmés soit par examen histologique (60 %), soit par une expertise clinique (40 %). Les 457 témoins participants, recrutés pour avoir la même distribution selon certaines caractéristiques socio-démographiques (sexe, âge et province de résidence) que les cas de l'ensemble du projet PANESOE (incluant d'autres localisations de cancer), étaient des patients atteints de maladies *a priori* non liées aux facteurs d'exposition d'intérêt (alcool, tabac, alimentation). Des questionnaires ont été menés lors d'entretiens en face à face, en aveugle du statut cas-témoins, et auprès de proches lorsqu'il n'était pas possible d'interroger directement les personnes (12 % des cas et 4 % des témoins). La durée d'emploi et les produits utilisés ont été relevés pour les deux professions principales (c'est-à-dire celles exercées le plus longtemps). Ces professions ont été codées selon la classification nationale des professions, basée sur la COM⁽⁴⁾. La matrice emploi-exposition FINJEM⁽⁵⁾ a été utilisée pour associer à ces professions un index d'exposition professionnelle à divers agents cancérigènes (21 agents chimiques et 4 nuisances physiques), basé sur la probabilité et l'intensité d'exposition. Les analyses (régressions logistiques inconditionnelles) ont été ajustées sur les caractéristiques

sociodémographiques, le niveau d'études et la consommation de tabac et d'alcool, ces deux derniers facteurs étant observés plus fréquemment chez les cas. Un certain nombre de catégories professionnelles ont été trouvées associées à une élévation du risque de CP, plus fortement lorsque les analyses étaient restreintes aux cas avec confirmation histologique (soit les cas d'adénocarcinomes canaux, auxquels correspondent les odds ratios indiqués ci-dessous). Il s'agissait des hommes ayant travaillé au moins un an dans le bâtiment (OR = 3,58 [1,03 - 12,44]), comme « mineurs, artificiers, tailleurs et ciseleurs de pierres » (OR = 8,14 [1,55 - 42,68]), comme « mécaniciens et constructeurs de machines ou d'équipement électrique ou électronique » (OR = 3,61 [1,24 - 10,47]) et comme conducteurs de poids lourds (OR = 3,46 [1,01 - 11,83]). Des élévations non significatives, mais correspondant à plus d'un doublement du risque, étaient également observées chez les serveurs, les ouvriers agricoles, les peintres, les mineurs et carriers, les mécaniciens de machines agricoles ou industriels, les opérateurs dans la production de métaux ou de minéraux. Chez les femmes, les élévations significatives de risque concernaient les « autres employées de bureaux » (OR = 17,46 [1,17 - 259,27]). Lorsque les expositions étaient évaluées par croisement avec la matrice FINJEM, une élévation de risque était mise en évidence pour les expositions aux solvants hydrocarbonés chlorés, statistiquement significative pour les adénocarcinomes canaux (OR = 4,1 [1,1 - 15,2]). Des associations significatives étaient également retrouvées avec des expositions aux radiations ionisantes (OR = 15,19 [2,12 - 109,15]) et à l'amiante (pour les niveaux « faibles », OR = 2,09 [1,05 - 4,13]). Une augmentation du risque de CPE apparaissait pour une exposition aux pesticides > 0,018 mg/m³ (OR = 3,54 [0,83 - 15,21]), aux gaz d'échappement automobile et aux poussières de polymères synthétiques.

L'association mise en évidence chez les mécaniciens et les ouvriers du bâtiment peut s'expliquer par des expositions aux hydrocarbures chlorés, aux huiles minérales et aux nitrosamines. Chez les femmes employées de bureau, l'absence d'activité physique pourrait expliquer une part modeste de l'association retrouvée. Le rôle des solvants chlorés et des huiles minérales a été évoqué face à l'augmentation de risque mis en évidence chez les mécaniciens et ouvriers du bâtiment. En ce qui concerne les risques des conducteurs de poids lourds, ils pourraient être en partie imputés aux gaz d'échappement. Une augmentation de CP pour les personnes fortement exposées aux pesticides est également suggérée dans cette étude, les insecticides organochlorés ayant été suspectés dans des études antérieures (Ojajärvi *et al.*, 2007).

Les auteurs concluent que le résultat obtenu avec les solvants hydrocarbonés chlorés est le plus net et le plus concordant avec la littérature publiée, notamment avec les résultats d'une méta-analyse récente portant sur 3 799 cas de cancers pancréatiques (Ojajärvi *et al.*, 2007).

Commentaire

L'une des forces non négligeable de cette étude est d'avoir obtenu un grand nombre de données professionnelles (81 % des cas et

88 % des témoins), et le plus souvent directement auprès des sujets de l'étude, grâce à un délai très court entre le diagnostic et l'enquête.

Cependant, le nombre de sujets exposés à des nuisances spécifiques reste limité, ce qui entraîne des imprécisions dans l'estimation des risques. Les auteurs n'ont pas utilisé les informations sur les produits utilisés relevées par questionnaire. Il est probable que ce choix ait été motivé par une faible qualité des données obtenues. Cependant un croisement de ces données avec celles issues de la matrice emploi-exposition aurait permis de discuter les limites de l'auto-déclaration des expositions, ainsi que certaines incohérences des estimations obtenues avec une matrice emploi-exposition conçue à partir des expositions des travailleurs finlandais (ex: les mineurs en Espagne n'ont pas été exposés à l'amiante comme en Finlande). De plus, l'exposition ne repose que sur deux emplois par personne et non sur un calendrier professionnel détaillé et complet sur la vie entière. De ce fait, des sujets ayant été exposés lors d'emplois de plus courte durée non pris en compte dans l'analyse ont pu être classés dans la catégorie « non exposés ». D'autre part, les expositions étudiées ne sont pas spécifiques d'une catégorie professionnelle donnée. Le contraste d'exposition n'est donc pas garanti lorsqu'on compare le risque de CPE d'une catégorie par rapport à celui de toutes les autres. Ces biais de mesure de l'exposition sont susceptibles d'entraîner une sous-estimation des associations et une dilution des relations dose-effet recherchées.

Malgré ces limites concernant la mesure d'exposition, cette étude a obtenu des résultats intéressants vis à vis des solvants hydrocarbonés chlorés. Bien qu'aucune relation dose-effet n'ait été strictement mise en évidence, l'observation de risques croissant avec le niveau d'exposition aux solvants hydrocarbonés chlorés (risque significatif pour le plus haut niveau), et la mise en évidence d'une association plus marquée pour les cas histologiquement confirmés renforce la notion de causalité.

Exposition professionnelle aux pesticides et carcinomes des voies biliaires chez les hommes : résultats d'une étude cas-témoin, européenne et multicentrique

Schmeisser N, Kaerlev L, Bourdon-Raverdy N, Ganry O, Llopis-González A, Guénel P, Hardell L, Merletti F, Zambon P, Morales-Suárez-Varela M, Olsen J, Olsson H, Vyberg M, Ahrens W. Occupational exposure to pesticides and bile tract carcinoma in men: results from a European multicenter case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 1493-1502.

Analyse

Des études antérieures ont mis en évidence des élévations de mortalité par cancer de la vésicule ou des voies biliaires dans certains secteurs professionnels tels que l'industrie chimique, l'aéronautique, l'industrie du bois, l'industrie textile, le secteur automobile et l'industrie du caoutchouc, sans qu'aucun facteur spécifique n'ait été mis en évidence de manière claire. Concernant les pesticides, des résultats contradictoires ont été obtenus dans des populations agricoles: la plupart des études ne trouvent

pas d'élévation de risque associées aux expositions, mais quelques associations ont été mises en évidence notamment avec des organochlorés. Dans le cadre d'une étude européenne cas-témoins multicentrique (10 pays) concernant les facteurs de risques professionnels des cancers rares d'étiologie inconnue, la présente analyse a porté sur les cancers des voies biliaires et de la vésicule biliaire (CVB) en lien avec une exposition professionnelle aux pesticides. L'étude concernait des hommes de moins de 70 ans dans les 5 pays où plus de 10 cas de ces cancers avaient été inclus (Danemark, France, Allemagne, Italie et Suède). Le diagnostic de carcinome des voies biliaires extra-hépatiques devait avoir été donné entre 1995 et 1997, et confirmé histologiquement comme possible ou certain. Les cas (101 inclus) ont été recherchés de manière active auprès des systèmes de soin. Les témoins (1401) ont été sélectionnés de manière aléatoire en population dans les 5 pays. Des questionnaires ont été administrés lors d'entretiens téléphoniques ou en face à face, en aveugle du statut cas/témoin et de l'hypothèse précise concernant les pesticides. Un historique professionnel détaillé a été recueilli pour tout emploi de plus de 6 mois (tâches effectuées, matériel d'application, équipement de protection, type de produits manipulés et nombre de jours d'application par an), ainsi qu'un questionnaire spécifique si l'un (ou plusieurs) emploi(s) faisait partie d'une liste de sept emplois potentiellement exposés. L'exposition aux pesticides était spécifiée par catégories de produits (insecticides, fongicides, herbicides) et selon certaines conditions d'application (équipement de protection, matériel de pulvérisation). La durée d'exposition (en nombre de jours au cours de la vie) a été prise en compte pour quantifier l'exposition. L'année où l'exposition la plus importante était notée (en nombre de jours annuels d'exposition) a également été prise en compte dans les analyses, de même que l'année et l'âge à la première et à la dernière exposition. Enfin, un score d'intensité d'exposition a été calculé selon l'algorithme de Dosemeci (Dosemeci *et al.*, 2002), en prenant en compte la préparation des bouillies, la réparation du matériel contaminé, les différentes méthodes d'application et l'utilisation d'un équipement de protection. L'exposition des personnes ayant été indirectement exposées en raison de leur présence lors des tâches de traitement a été estimée à 10 % de l'exposition des applicateurs. Dans les modèles de régression logistique multivariés ont été pris en compte l'âge, le pays, les antécédents de calculs biliaires, le niveau d'études et l'indice de masse corporelle en classes. Avoir été exposé aux pesticides n'était pas associé à un risque augmenté de CVB (OR = 1,0 [0,6 - 1,6]) dans l'analyse rassemblée des cinq pays, bien qu'une association relativement importante ait été relevée en Italie (OR = 3,1 [0,8 - 11,4]). Aucune augmentation de risque notable n'a été observée, ni dans les analyses par type d'activité ni dans celles par catégorie de produits, si ce n'est une légère augmentation du risque retrouvée chez les viticulteurs (OR = 2,5 [0,9 - 7,2]). Pour l'exposition aux pesticides en général, que l'on considère la durée, l'intensité ou d'autres scores, aucun lien n'était mis en évidence, hormis une légère augmentation de risque lorsqu'on considérait l'année avec le nombre maximal de jours de traitement (OR = 1,6 [0,7 - 3,5]). Une augmentation du risque était également mise en évidence chez les applicateurs ayant utilisé des pulvérisateurs à dos (OR = 1,4 [0,8 - 2,5]).

Commentaire

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre exposition professionnelle aux pesticides et CVB chez l'homme. Les auteurs mettent en avant un manque de puissance dans cette étude, portant sur un nombre de cas limité, et sur une fréquence d'exposition modérée (bien que variable en fonction des pays), ainsi que les limites de l'auto-déclaration des expositions. Cependant l'estimation de l'exposition a été l'objet d'une attention particulière dans cette étude, avec la définition de divers paramètres, et la prise en compte d'une notion d'intensité. Une possible sélection des cas et des témoins participants n'est pas clairement décrite par les auteurs. Des différences entre les cas et les témoins sont observées sur certaines caractéristiques telles que l'âge et le niveau socio-professionnel. Faute de données précises sur les tâches exposantes, les auteurs n'ont pas pu calculer un score d'exposition cumulée intégrant la notion d'intensité donnée par l'algorithme, pondérée par le nombre de jours d'exposition. Par ailleurs, les expositions professionnelles non agricoles n'ont pas été prises en compte, ni l'exposition résidentielle, qui bien que non ciblée par cette étude, pourrait représenter un facteur de confusion dans la recherche d'un lien entre CVB et exposition professionnelle aux pesticides. Cette étude dispose de deux forces principales : un délai court entre le diagnostic et l'entretien des cas incidents et une analyse détaillée de l'exposition permettant la recherche de relation dose-effet. Même si quelques résultats interrogent sur une possible association en milieu viticole (notamment en Italie), et dans le contexte de traitements effectués avec de petits appareils, il n'est pas possible de conclure à partir de ces résultats à un effet des pesticides dans la survenue des cancers des voies biliaires.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les cancers du pancréas et des voies biliaires ne font pas partie des localisations de cancers classiquement retrouvées en excès en milieu agricole, dans des populations *a priori* notablement exposées aux pesticides. Cependant, les études épidémiologiques s'intéressant aux facteurs de risque des CP et CVB étant confrontées aux problèmes méthodologiques liés à la rareté, au dépistage tardif et au faible taux de survie de ces cancers, de nouvelles études sur cette question sont justifiées. Dans ce contexte, des efforts spécifiques pour la reconstitution des expositions passées se révèlent particulièrement importants à mettre en œuvre. Dans les deux études présentées, les auteurs ont eu recours pour pallier à cette difficulté à l'utilisation d'une matrice emploi-exposition ou au développement de scores d'exposition développés à partir d'algorithmes et de données individuelles détaillées. Si l'exposition aux pesticides ne ressort pas particulièrement dans ces études comme un facteur de risque des cancers du pancréas et des voies biliaires, le lien retrouvé entre exposition aux solvants hydrocarbonés chlorés et CVB reste à éclaircir.

Lexique

- (1) CVB: cancers des voies biliaires: comprend les tumeurs de la vésicule biliaire (environ 2/3 des cas) et les cholangiocarcinomes (environ 2/3 des cas). Environ 5 à 10 des cancers biliaires sont diffus ou multifocaux.
- (2) CP: cancer du pancréas.
- (3) CPE: cancer du pancréas exocrine: représentent la grande majorité des cas de cancers pancréatiques, les cancers du pancréas endocrine étant 20 fois moins fréquents.
- (4) COM: version européenne de la classification internationale standardisée des professions.
- (5) FINJEM: finnish national job-exposure matrix.

Publications de référence

Dosemeci M, Alavanja MC, Rowland AS et al. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg.* 2002; 46: 245-260.

Ojajärvi A, Partanen T, Ahlbom A et al. Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Scand J Work Environ Health.* 2007; 33: 325-335.

Ojajärvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2000; 57: 316-324.

Sant M, Aareleid T, Berrino F et al. EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol.* 2003; 14 Suppl 5: v61-118.

Seilkop SK. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2001; 58: 63-64.

Revue de la littérature

Bassil KL, Vakil C, Sanborn M et al. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician.* 2007; 53: 1704-1711.

Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28: 877-881.

Huguet F, Orthuon A, Touboul E et al. Pancreatic cancer. *Cancer Radiother.* 2010; 14 Suppl 1: S94-102.

Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002; 16: 1-16.

Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir.* 2004; 59: 99-111.

Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006; 118: 1591-1602.

Randi G, Malvezzi M, Levi F et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol.* 2009; 20: 146-159.

Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R et al. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health.* 1998; 24: 165-174.

Autres publications identifiées

Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J et al. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med.* 2011; 68: 332-338.

Les auteurs ne retrouvent pas de relation entre la concentration sanguine en organochlorés et la durée d'activité agricole chez des sujets atteints de CPE. Ils mettent en garde sur l'importance relative de l'exposition professionnelle par rapport à l'exposition environnementale aux organochlorés.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Cancers du système digestif, Pesticides.