



Les effets cancérogènes du trichloroéthylène

Barbara Charbotel, MCU-PH

UMRESTTE, UCBL

Service pathologies professionnelles, CHU Lyon



Le trichloroéthylène

- Hydrocarbure aliphatique chloré
- Solvant largement utilisé pour dégraisser des pièces métalliques
- Nombreuses autres utilisations
- Effets cancérogènes suspectés
 - CIRC : groupe 2A
 - UE : catégorie 2
- Valeurs limites d'exposition
 - France VME = 75ppm, VLE = 200ppm
 - ACGIH VME = 50ppm, VLE = 100ppm



TCE et cancers

- Cancer & solvent & exposure = 1801 publications
- TCE & cancer = 320 publications
- Solvants chlorés & cancer = 109 publications
- Evaluation US-EPA 2001 et 2006
 - Arguments pour effets cancérogènes pour le rein, le foie, le lymphome malin non hodgkinien
 - Arguments moindre pour cancer de la prostate et du col utérin

Scott & Chiu EHP, 2006



Causalité critères de Hill 1965

- La cause précède l'effet
- Association forte
- Relation dose-effet
- Spécificité de l'association
- Reproductibilité des résultats
- Plausibilité biologique
- Cohérence biologique
- Présence de données expérimentales
- Analogie



TCE et cancer du rein



Premières études montrant un risque élevé ...

- Études de mortalité dans une cohorte du secteur de l'imprimerie en Allemagne

D. Henschler : SMR = 3,28 [0,40 ; 11,84]

SIR = 7,97 [2,59 ; 18,59]

Henschler et al. Arch Toxicol 1995

- Étude cas-témoins

S. Vamvakas : Odds Ratio = 10,8 [3,36 ; 34,75]

Vamvakas et al. J Cancer Res Clin Oncol 1998



Etude française

- Cas : patients atteints d'un cancer du rein habitant une zone géographique déterminée
Forte prévalence de l'exposition au TRI
- Témoins : sélectionnés dans la clientèle des urologues / des médecins généralistes
- Critères appariement :
 - médecin
 - âge et sexe



Recueil des données

- Interview téléphonique par enquêteur
- Questionnaire Général et antécédents médicaux
 - Date lieu naissance...
 - ATCD pathologie rénale familiale ou personnelle
 - ATCD HTA, traitement antalgiques ou diurétiques, IMC (obésité)
 - Consommation Tabac, café
- Questionnaire Professionnel
 - Coursus professionnel
 - Questionnaire général / décolletage



Evaluation des expositions

- **Réalisation préalable d'une matrice emploi exposition à partir**
 - Des données collectées par les médecins du travail
 - Des données de la littérature
- **Evaluation individuelle à partir**
 - Des descriptifs professionnels
 - Des connaissances accumulées sur les expositions dans la région



Les questions principales

- Description production (question ouverte)
- Description tâches (question ouverte)
- Description machines (question ouverte)
- Voisins d'atelier (question ouverte)

- Questions matériaux (questions fermées)
 - Huiles, métaux, solvants, isolation ?
 - Raisons de l'utilisation ?



La matrice tâche /expo au TCE

- Machine à laver Ouverte
 - TCE froid
 - travail = 50 ppm
 - émission = 18 ppm
 - TCE chaud
 - travail = 300 ppm + Pics > 400 ppm
 - émission = 120 ppm
- Machine à laver Semi Ouverte TCE chaud
 - travail = 75 ppm + Pics >200 ppm
 - émission = 35 ppm
- Machine à laver fermée TCE chaud
 - travail = 35 ppm + pics 5 ppm
 - émission = 5 ppm
- Nettoyage Machine à laver = 2h / 300 ppm + Pics > 600 ppm



Résultats

- 117 cas de cancers du rein identifiés

- 87 ayant accepté, 86 inclus
 - Moyenne âge 61,8 (+/- 10,7)
 - Hommes 59 (68,6%)
- 30 refus / perdus

Taux
participation
74,4%

- Témoins

- 302 inclus
 - Moyenne âge 61,1 (SD +/- 10,4)
 - Hommes 221 (69,9%)
- 88 refus / perdus

Taux
participation
78,2%



Facteurs généraux significatifs

- Tabagisme

- Oui/non OR = 1,84 [1,04 ; 3,25]
- > 40 PA OR = 3,27 [1,48 ; 7,19]

- IMC

- Pré-obésité OR = 1,61 [0,93 ; 2,78]
- Obésité OR = 1,98 [1,01 ; 3,86]



Secteurs d'activité et métiers

- Potentiellement dégraissage de pièces métalliques :
 - 32,6% des cas
 - 33,5% des témoins
- Travailleurs du métal 29,1% dans deux groupes
- la métallurgie :
 - 26,7% des cas,
 - 23,1% des témoins
- Décolletage
 - 25,6% des cas et 20,3% des témoins
 - OR = 1,48 [0,83 ; 2,63]

Le TCE

1 à 150 ppm

155 à 335 ppm

> 335

			Témoins	ORs bruts [IC* 95%]	OR ^a ajustés [IC* 95%]
Exposition au TCE durant au moins une période professionnelle	Non exposé	49 (57,0%)	206 (65,2%)	1	1
	Exposé	37 (43,0%)	110 (34,8%)	1,60 [0,95 ; 2,69]	1,64 [0,95 ; 2,84]
Dose cumulée	Non exposé	49 (57,0%)	206 (65,2%)	1	1
	Faible	12 (14,0%)	37 (11,7%)	1,51 [0,71 ; 3,17]	1,62 [0,75 ; 3,47]
	Moyenne	9 (10,5%)	36 (11,4%)	1,16 [0,51 ; 2,65]	1,15 [0,47 ; 2,77]
	Forte	16 (18,6%)	37 (11,7%)	2,23 [1,09 ; 4,57]	2,16 [1,02 ; 4,60]
Dose cumulée Avec ou sans pics	Non exposé	49 (57,0%)	206 (65,2%)	1	1
	Faible ou moyenne Sans pics	18 (20,9%)	65 (20,6%)	1,27 [0,68 ; 2,39]	1,35 [0,69 ; 2,63]
	Faible ou moyenne Avec pics	3 (3,5%)	8 (2,5%)	1,88 [0,44 ; 8,08]	1,61 [0,36 ; 7,30]
	Forte Sans pics	8 (9,3%)	23 (7,3%)	1,84 [0,73 ; 4,69]	1,76 [0,65 ; 4,73]
	Forte Avec pics	8 (9,3%)	14 (4,4%)	2,70 [1,09 ; 6,67]	2,73 [1,06 ; 7,07]



Reproductibilité des résultats

Études de cohorte

- 1 670 salariés faiblement exposés au TCE,
SIR = 0,9 [0,4 ; 1,8]

Axelsson et al. J Occup. Med. 1994

- 2 050 hommes et 1 924 femmes exposés au TCE,
SIR = 1,2 [0,4 ; 2,5]

Antilla et al. J Occup Environ Med 1995

- 14 457 travailleurs maintenance aéronautique
RR = 1,6 [0,5 ; 5,4]

Blair et al. Occup Environ Med 1998

- 20 508, 4 733 exposés au TCE, industrie aérospatiale
RR = 1,9 [0,9 ; 4,2] cancer rein pics TCE

Morgan et al. Epidemiology 1998

- 77 965 salariés fabrication aéronautique,
SMR 0,9 [0,5 ; 1,1]

Boice et al. Occup Environ Med 1999

- **359 salariés Usine de pâte à papier,**
SMR = 3,3 [0,4 ; 11,8], SIR = 8,0 [2,6 ; 18,6]

Henschler et al. Arch Toxicol 1995

Reproductibilité des résultats

Études de cohorte

- 1 670 salariés faiblement exposés à l'Arve, SIR = 0,9 [0,4 ; 1,8] *Occup. Med. 1994*
- 2 050 hommes et 1 924 femmes exposés au TCE, SIR = 1,2 [0,4 ; 2,5] *Environ Med 1995*
- 14 457 travailleurs maintenance aéronautique, RR = 1,6 [0,5 ; 5,4] *Blair et al. Occup Environ Med 1998*
- 20 508, 4 733 exposés au TCE, industrie aérospatiale, RR = 1,9 [0,9 ; 4,2] cancer rein pics TCE *Morgan et al. Epidemiology 1998*
- 77 965 salariés fabrication aéronautique, SMR 0,9 [0,5 ; 1,1] *Boice et al. Occup Environ Med 1999*
- **359 salariés Usine pâte à papier, SMR = 3,3 [0,4 ; 11,8], SIR = 1,6 [0,6 ; 18,6]**

Niveaux d'exposition moyens à fort en fonction des périodes

Niveaux inférieurs à ceux de l'Arve

Dans cette étude pas de lien entre une exposition aux chromates et le cancer du poumon ¹⁹⁹⁵



Reproductibilité des résultats Études de cohorte

- 1 670 salariés faiblement exposés au TCE,
SIR = 0,9 [0,4 ; 1,8]
- 2 050 hommes et 1 924 femmes exposés au TCE,
SIR = 1,2 [0,4 ; 2,5]
- 14 457 travailleurs maintenance aéronautique
RR = 1,6 [0,5 ; 5,4]
- 20 508, 4 733 exposés au TCE, industrie aérospatiale
RR = 1,9 [0,9 ; 4,2] cancer rein pics TCE
- 77 965 salariés fabrication aéronautique,
SMR 0,9 [0,5 ; 1,1]
- 359 salariés Usine de pâte à papier,
SMR = 3,3 [0,4 ; 11,8], SIR = 8,0 [2,6 ; 18,6]

Axelsson et al. J Occup. Med. 1994

Antilla et al. J Occup Environ Med 1995

Blair et al. Occup Environ Med 1998

Morgan et al. Epidemiology 1998

Boice et al. Occup Environ Med 1999

Henschler et al. Arch Toxicol 1995

Reproductibilité des résultats

Études de cohorte

- 1 670 salariés faiblement exposés au TCE,
SIR = 0,9 [0,4 ; 1,8]

Analyse de cluster...

- 2 000 salariés exposés au TC
SIR = 0,9 [0,4 ; 1,8]

- 14 000 salariés industrie aéronautique
RR = 1,9 [0,9 ; 4,2]

- 20 508, 4 733 exposés au TCE, industrie aérospace
RR = 1,9 [0,9 ; 4,2] cancer rein pics TCE

- 77 965 salariés fabrication aéronautique,
SMR 0,9 [0,5 ; 1,1]

- 359 salariés Usine de pâte à papier,
SMR = 3,3 [0,4 ; 11,8], SIR = 8,0 [2,6 ; 18,6]

Niveaux très élevés, supérieurs à ceux de l'Arve

Axelsson et al. J Occup Med. 1994

J Occup Med 1995

J Occup Med 1998

Morgan et al. Epidemiology 1998

Boice et al. Occup Environ Med 1999

Henschler et al. Arch Toxicol 1995



Reproductibilité des résultats

Études cas témoins

- Etude internationale 1732 cas, 2309 témoins,
Exposition aux solvants chlorés
OR = 1,4 [1,1 ; 1,7]

Mandel et al. Int J Cancer 1995

- Allemagne 58 cas, 84 témoins
Exposition au TCE « longue période »
OR = 10,8 [3,36 ; 34,75]

Biais + + +

Vamvakas et al. J Cancer Res Clin Oncol 1998

- Allemagne, 134 cas, 401 témoins
Carex \Rightarrow OR de 1,80 [1,01 ; 3,20]
Autoévaluation TCE \Rightarrow OR = 2,47 [1,36 ; 4,49]

Brüning Am J Ind Med. 2003



Plausibilité biologique



Effet mutagène

- Lésions de l'ADN identifiées dans certaines études in vivo ou animales

Schiestl et al. Genetics 1997
Motohashi et al. In Vivo 1999

- Pas de consensus scientifique
- Mutation spécifique du gène VHL
 - Identifiée par une seule équipe

Brauch et al. J Natl Cancer Inst 1999

- Pas de confirmation chez l'animal

Mally et al. Toxicology 2006

- Non retrouvée dans l'étude complémentaire Arve

Charbotel et al. J Occup Med Toxicol 2007



Etudes animales

- Augmentation d'incidence des lymphomes, des cancers du foie et des tumeurs pulmonaires chez la souris.
- Chez le rat, deux études ont mis en évidence une augmentation d'incidence de tumeurs rénales, une étude a mis en évidence une augmentation de l'incidence de tumeurs testiculaires
- CIRC 1995 : d'indications suffisantes sur la cancérogénicité du trichloroéthylène chez l'animal

Métabolisme

- Absorption

- Inhalation

- Voie digestive (eau boissons, intoxication)

- Cutanée

- Métabolisme

- Cytochrome P450 ⇒ Chloral



Trichloroéthanol TCE

Demi-vie élimination rénale
≈ 10 heures



Acide trichloracétique TCA

Demi-vie élimination rénale
≈ 50 heures



Voie minoritaire...

- Conjugaison avec Glutathion
 - S- (1,2-dichlorovinyl) glutathion
 - ⇒ Métabolites actifs toxique
 - Acide mercapturique
- Probablement < 0,01% du TCE
- Détection acide mercapturique chez volontaires exposés au TCE

Bernauer et al. Arch. Toxicol. 1996

- Au niveau rénal \exists enzyme cystéine β -lyase participant à la synthèse de S-(1,2-dichlorovinyl-cystéine) glutathion et S-(1,2,2-trichlorovinyl-cystéine) glutathion
 - Toxicité rénale
 - Adduits d'ADN

Lash et al. Toxicology. 2007



Données récentes

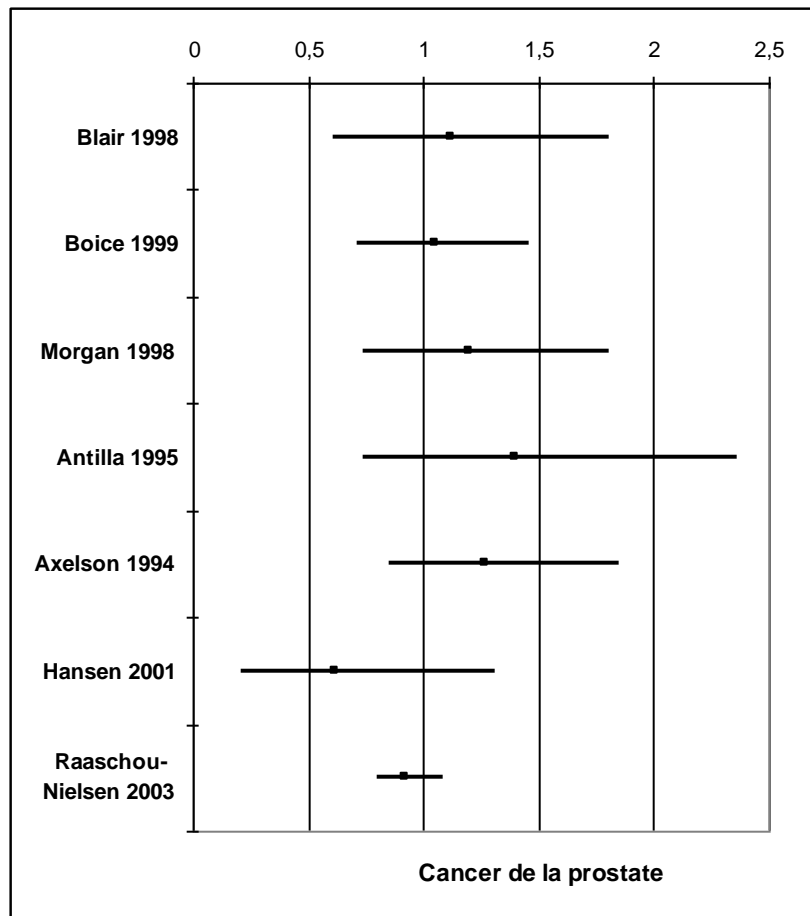
- Etude cas-témoins dans les pays de l'Est de l'Europe
- 1 097 cas et 1 476 témoins
- Sujets exposés au TCE : OR=1,63 [1,04-2,54]
- Sujets les plus exposés
 - Intensité (ppm.années) OR = 2,02 [1,14-3,59]
 - Durée (heures) OR= 2,22 [1,24-3,99]
- Expression des gènes codant pour la GSTT1 et risque
 - Risque significativement élevé uniquement lorsque l'expression est normale



Cancer du foie

- Effet cancérogène chez l'animal
 - Chez la souris, plus chez le male que chez la femelle
- Prolifération de péroxysomes hépatiques traduisant le stress oxydatif lié à l'exposition au TRI
- Une étude cas-témoins négative : 0,54 [0,11-2,63]
Greenland et al. 1994
- Pas de relation dose-effet dans les études
- Arguments insuffisants pour un effet cancérogène du TCE pour le foie

Cancer de la prostate



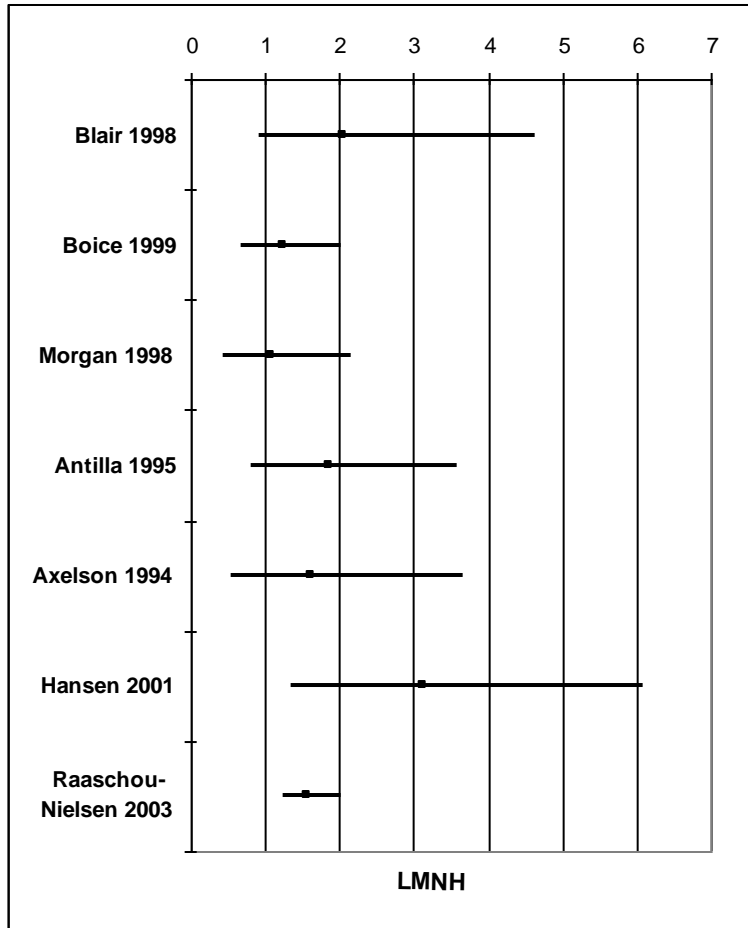


Cancer de la prostate

- Limitations liées aux cohortes de mortalité pour un cancer de bon pronostic
- Etude cas témoins, 362 cas et 1 805 témoins :
 - TCE faible à moyen : OR=1,3 [0,8-2,1]
 - TCE niveau élevé : OR=2,1 [1,2-3,9]
 - Test de tendance : $p=0,02$

Krishnadasan et al. Am J Ind Med. 2007

LMNH



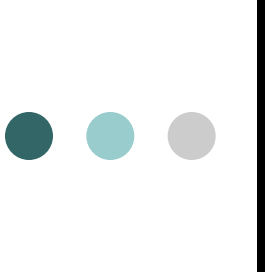
- SRRE = 1,29 [1,00-1,66] études avec précisions sur l'exposition au TCE dans la cohorte

- SRRE = 1,59 [1,21-2,08] chez les sujets exposés au TCE

- Pas d'effet dose-réponse

- SRRE = 1,39 [0,62-3,10] études cas témoins mais grande disparité dans les résultats

Mandel et al. Occup Environ Med. 2006

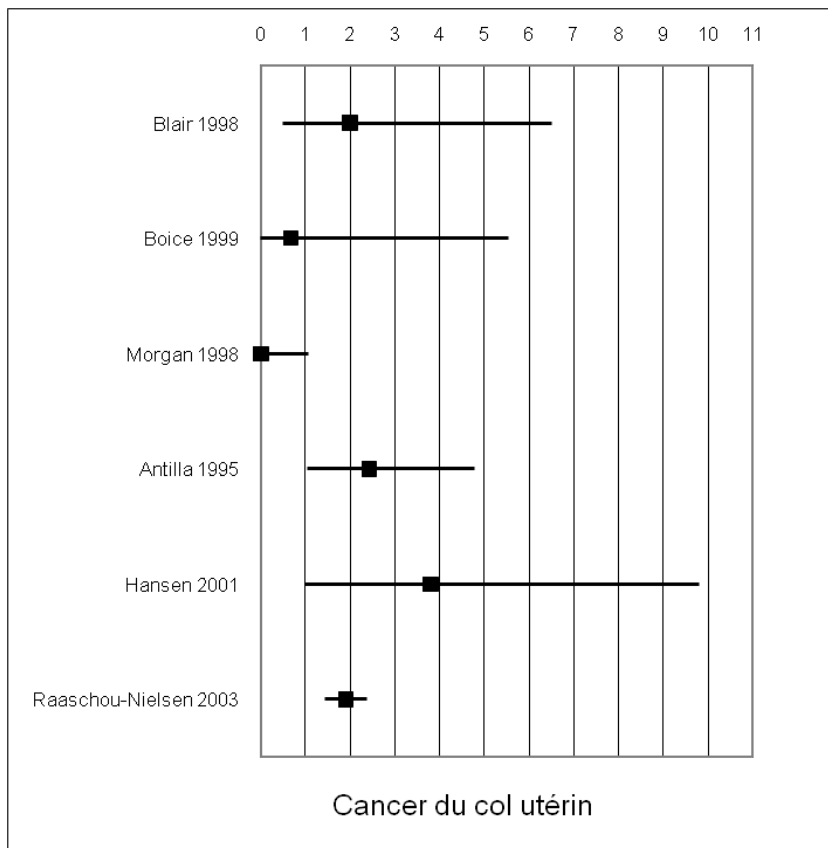


Hypothèses effets biologiques du TCE sur les lymphocytes

- Etude chinoise
 - 80 sujets exposés à 22 ppm de TCE en moyenne
 - 96 sujets non exposés
 - Déficit en lymphocytes T, B et NK
 - Relation dose-effet

Lan et al. Carcinogenesis 2010

TCE et cancer du col utérin



- Risque autour de 2
- Pas de prise en compte des facteurs étiologiques du cancer du col utérin, notamment HPV
- Biais socioéconomiques ?
- Pas d'hypothèse physiopathologique



Etude cas-témoins conduite dans la vallée de l'Arve

- Participation de 10 gynécologues, secteur privé et public
- Inclusions sur 2 ans de 69 cas (dysplasies et cancers) et 69 témoins
- Facteurs médicaux de cancer du col utérin et recherche HPV
- Interrogatoire professionnel et évaluation par hygiéniste industrielle
- Postes de travail spécifiques



Etude cas-témoins conduite dans la vallée de l'Arve

- Pas d'argument pour lien entre dysplasies/cancer col et TCE
- Arguments pour biais socioéconomiques dans les autres études
- Puissance de l'étude pour risque de 2,7



Conclusion

- Effet cancérogène pour le rein
 - Arguments épidémiologiques
 - Effets biologiques
- LMNH
 - Résultats épidémiologie équivoques
 - Effets biologiques à confirmer
- Foie
 - Effets cancérogènes chez l'animal
 - Données épidémiologiques insuffisantes
- Prostate et col utérin



Remerciements

- **Hygiénistes Industrielles** : B. Danaché, J. Fevotte
- **Les médecins du travail** : B. Barnavol, P. Chabrol, C. Confavreux, JC. Contassot, M. Coudert, Dr V. Cuisse, F. Favre, A. Massardier, Ph. Muller, M. Rodriguez, F. Stephan, M. Vellay, J. Venjean
- **Les gynécologues** : F. Chavrier, P. Dujardin, P. Faggianelli, G. Nahra, M. Saint-Qricq, J. Salvat, D. Vacelet
- **Les urologues et oncologues** : JM. Arimond, B. Bauraud, A. Franco, O. François, JP. Gentil, A. Gelet, JM. Maréchal, Ph. Morel, S. Négrier, E. Payen, P. Perrin, JL Picard, JJ. Rambeaud, M. Salem, M. Sauthier, O. Skowron, M. Tréboux
- **Les médecins des DIM** : F. Chauvin, X. Courtois, F. Gomez, JM. Lutz, E. Morgon, F. Olive, JC. Ribayrol
- **Les médecins généralistes** : T. Audiard, M. Barruel-Dalzotto, P. Denuelle, C. Duchosal, G. Guerin, S. Hoguet, J. Lachèze, N. Riesler-Testard, P. Rousset, D. Rigaud, P. Schiola, P. Sillard, A. Solliet, O. Stauffert, S. Stauffert, M. Tallon, B. Zilber
- **Et** M. Cassaz, N. Chambon, H. Delgado, C. Depierre, Herrscher, F. Gonzales, R. Lessort, N. Moine, L. Overnay