

12

Cancérogénicité

Les études épidémiologiques les plus informatives sur les dioxines et le cancer ont été principalement réalisées chez des travailleurs fabriquant des phénoxy-herbicides et des chlorophénols contaminés avec des dioxines, et dans des populations exposées à un accident industriel (exemple de Seveso en 1976). Elles concernent également des travaux sur les cohortes de personnels militaires de l'armée américaine au Viêtnam exposées lors de l'épandage d'herbicides. Le tableau 12.I rassemble les principales cohortes de populations fortement exposées.

Tableau 12.I : Cohortes de populations fortement exposées

Cohortes	Caractéristiques
NIOSH	États-Unis, 12 usines
IARC	Internationale, 10 pays, 20 cohortes
Allemande	Allemagne, 4 usines
BASF	Allemagne, 1 usine
Boehringer	Allemagne, 1 usine
Hollandaise	Pays-Bas, 2 usines
Seveso	Italie, population de Seveso
<i>US Air Force Ranch Hand</i>	États-Unis, anciens combattants du Viêtnam

Un effort considérable a été fait pour caractériser l'exposition de ces populations, qui le sont souvent à des niveaux 100 à 1 000 fois plus élevés que la population générale. Ce chapitre se réfère largement à la revue sur la cancérogénicité des dioxines réalisée par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC, 1997).

Incidence de cancers et mortalité dans les cohortes industrielles

Les populations considérées dans ces études de cohortes par les différents auteurs se recoupent assez souvent.

Usines américaines

L'étude sur la cohorte de douze usines américaines a été réalisée par le NIOSH (Fingerhut, 1991 ; Steenland et coll., 1999). La cohorte comprend 5 172 hommes et inclut vraisemblablement la plupart des travailleurs ayant été potentiellement exposés aux États-Unis à la 2,3,7,8-TCDD au cours de la fabrication de produits chimiques (principalement trichlorophénol, TCP et acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique, 2,4,5-T). Les niveaux sériques de 2,3,7,8-TCDD, mesurés en 1987 chez 253 membres de la cohorte dans deux usines, se situaient autour de 233 pg TEQ/g de matières grasses, en comparaison avec le taux de 7 pg TEQ/g de matières grasses mesuré dans un groupe de 79 travailleurs non exposés. Ces niveaux augmentaient à 418 pg TEQ/g chez 119 travailleurs exposés pendant plus d'un an (Fingerhut et coll., 1991). Une extrapolation à la date à laquelle ces travailleurs furent employés, en prenant une demi-vie de 7,1 années, indiquait un taux moyen sérique à cette époque de 2 000 pg TEQ/g de matières grasses (niveau le plus élevé : 32 000 pg TEQ/g). L'actualisation la plus récente du suivi de cette cohorte évalue la mortalité jusqu'en 1993 (Steenland et coll., 1999). Pour ce suivi, la cohorte a été restreinte à 3 538 travailleurs de huit usines avec un historique professionnel détaillé. Une matrice d'exposition a été appliquée pour estimer le degré d'exposition à la 2,3,7,8-TCDD pour l'ensemble de la cohorte. Le SMR (*standardized mortality ratio*) pour tous cancers confondus était de 1,13 (intervalle de confiance à 95 % :

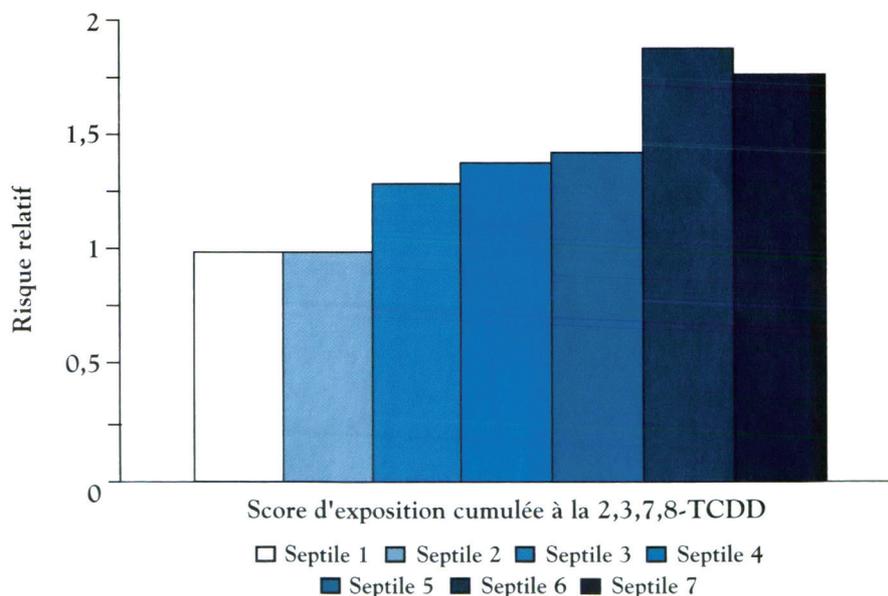


Figure 12.1 : Mortalité tous cancers en fonction du score d'exposition cumulée à la 2,3,7,8-TCDD (intervalle de temps de 15 ans). Cohorte du NIOSH, États-Unis (d'après Steenland et coll., 1999)

1,02-1,25). Une corrélation, positive, linéaire, statistiquement significative, a été mise en évidence entre l'exposition et la mortalité pour tous cancers confondus et pour le cancer du poumon (figure 12.1).

Le SMR tous cancers confondus pour le groupe le plus exposé était de 1,60 (intervalle de confiance à 95 % : 1,15-1,82). L'excès de risque de cancer était limité aux travailleurs les plus exposés, avec des expositions qui avaient dû probablement être 100 à 1 000 fois plus élevées que celles de la population générale et similaires aux niveaux de 2,3,7,8-TCDD utilisés dans les études animales.

Cohorte de l'accident industriel en Allemagne

Dans l'accident survenu en 1953 dans l'unité de production BASF de TCP, à Ludwigshafen (Allemagne), le nombre total d'employés ayant été impliqués directement dans la production ou dans les activités subséquentes de nettoyage, de réparation ou de maintenance a été évalué à 243 hommes et 4 femmes (Zober et coll., 1990 ; Ott et Zober, 1996). Des dosages sériques de 2,3,7,8-TCDD ont été obtenus pour 138 membres de la cohorte (Ott et coll., 1993). La moyenne géométrique des niveaux de 2,3,7,8-TCDD était de 15,4 parties par trillion (ppt) (écart : < 1-553 ppt). Des estimations basées sur des modèles de doses cumulées de 2,3,7,8-TCDD ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ont été effectuées pour chaque sujet pour la durée de l'exposition. Les concentrations moyennes de 2,3,7,8-TCDD étaient de 38 ppt pour le sous-groupe sans chloracné, 421 ppt pour le sous-groupe avec chloracné modérée et 1 008 ppt pour le sous-groupe avec chloracné sévère. La cohorte a été suivie pour la mortalité et l'incidence de cancer jusqu'en 1992. La mortalité par cancer augmentait avec les niveaux d'exposition (figure 12.2).

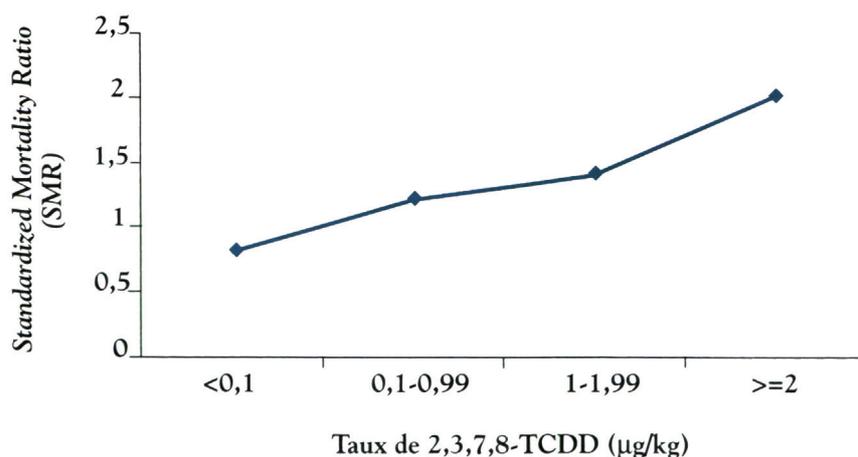


Figure 12.2 : Mortalité tous cancers en fonction de l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD. Cohorte BASF, Allemagne (d'après Ott et Zober, 1996)

Les cancers digestifs et respiratoires tendaient également à augmenter avec les niveaux d'exposition. Une analyse montrait une relation positive entre l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD et l'incidence tous cancers confondus chez les fumeurs mais pas chez les non-fumeurs.

Autres usines en Allemagne

Becher et coll. (1996) rapportent la mortalité chez 2 479 travailleurs, employés dans quatre usines allemandes produisant des phénoxy herbicides et des chlorophénols, en contact avec ces substances et leurs contaminants, PCDD (comprenant souvent de la 2,3,7,8-TCDD) et PCDF. Cette étude n'inclut pas la cohorte de l'accident BASF (Zober et coll., 1990). En revanche, elle concerne les travailleurs de l'usine Boehringer-Ingelheim à Hambourg : les résultats pour cette dernière usine ont également été rapportés séparément dans plusieurs études (Manz et coll., 1991 ; Nagel et coll., 1994 ; Flesch-Janys et coll., 1995). Les concentrations sanguines de 2,3,7,8-TCDD ont été mesurées chez les travailleurs de 3 des 4 usines (Kogevinas et coll., 1997). Dans la cohorte entière, on observait une augmentation de mortalité tous cancers combinés (tableau 12.II).

Tableau 12.II : Mortalité par cancers dans la cohorte allemande

	Nombre de décès	SMR*	IC 95 %**
Tous cancers confondus	138	1,2	1,0-1,4
Cancers de la bouche et du pharynx	9	3,0	1,4-5,6
Cancer du poumon	47	1,4	0,9-2,9
Lymphomes non hodgkiniens	6	3,3	1,2-7,1

* *standardized mortality ratio* ; ** intervalle de confiance

Dans l'usine chimique Boehringer-Ingelheim, une éclosion de chloracné en 1954 a abouti à l'arrêt de la production de TCP et 2,4,5-T. En 1957, la production a été reprise en utilisant un nouveau procédé qui réduisait la formation de 2,3,7,8-TCDD. L'état sanitaire de tous les employés présents dans l'usine pendant au moins 3 mois entre le 1^{er} janvier 1952 et le 31 décembre 1984 (1 184 hommes et 399 femmes) a été exploré jusqu'en 1989 (Manz et coll., 1991). Les causes de décès ont été extraites des dossiers médicaux ou, quand elles n'étaient pas indiquées, des certificats de décès. Les concentrations de 2,3,7,8-TCDD ont été mesurées chez les travailleurs de divers départements de production, principalement après la fermeture de l'usine en 1984. Chez les hommes, la mortalité tous cancers confondus était augmentée en comparaison de celle de la population générale (93 décès ; SMR 1,2 ; IC à 95 % : 1,0-1,5). L'augmentation la plus élevée était retrouvée parmi les employés embauchés avant 1954 (qui étaient les plus exposés à la 2,3,7,8-TCDD, selon l'histoire de l'usine et les dosages sériques subséquents). La mortalité

chez les femmes dans la cohorte a été étudiée par Nagel et coll. (1994). La mortalité par cancer du sein était plus élevée que celle attendue (10 cas ; SMR 2,4 ; IC à 95 % : 1,1-4,4) et augmentait avec la durée du travail. La mortalité de 1 189 hommes a été étudiée jusqu'en 1992 (Flesch-Janys et coll., 1995). La concentration de chaque congénère PCDD/PCDF dans le tissu adipeux ou le sang a été déterminée dans un échantillon de 190 travailleurs. À l'aide d'un modèle monocompartimental avec une cinétique de premier ordre, un niveau de fin d'exposition fut calculé pour chacun des travailleurs employés dans ces départements. Pour la cohorte entière, le niveau moyen estimé de 2,3,7,8-TCDD était de 141,4 pg TEQ/g de matières grasses (médiane, 38,2 pg TEQ/g). Une exposition à d'autres cancérogènes (comme le sulfate de diméthyle) et le benzène avait eu lieu dans certains départements. La mortalité totale était élevée dans toutes les catégories et montrait une augmentation significative ($p = 0,01$) avec l'augmentation des niveaux d'exposition (figure 12.3). Aucun résultat sur des cancers spécifiques n'a été rapporté.

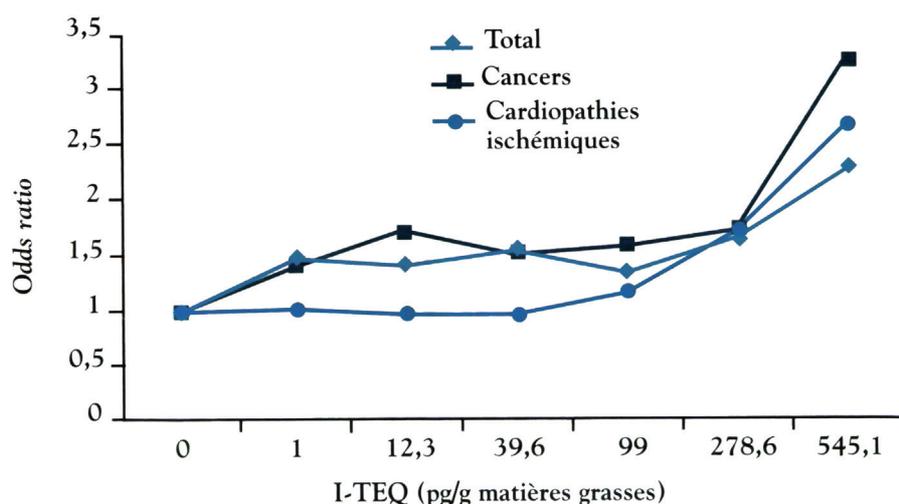


Figure 12.3 : Mortalité toutes causes, tous cancers, et par cardiopathies ischémiques en fonction de l'exposition aux dioxines (PCDD/PCDF). Cohorte Boehringer, Allemagne (d'après Flesch-Janys et coll., 1995)

Usines hollandaises

La mortalité a été étudiée aux Pays-Bas dans deux cohortes de travailleurs employés entre 1955 et 1986 dans la synthèse et la formulation de phénoxy herbicides et de chlorophénols (Bueno de Mesquita et coll., 1993). Dans l'une des usines (A), où le 2,4,5-T et ses dérivés représentait la principale production, un accident en 1963 a provoqué une libération de PCDD, incluant de la

2,3,7,8-TCDD. Dans l'usine B, la production incluait l'acide 4-chloro-2-méthyl-phénoxyacétique (MCPA), l'acide 4-chloro-2-méthyl-phénoxypropionique (MCPP) et l'acide 2,4 dichlorophénoxyacétique (2,4-D). L'étude comprenait 2 074 travailleurs mâles des deux usines (963 exposés aux phénoxy-herbicides et 1 111 non exposés). De plus, 145 travailleurs probablement exposés à la 2,3,7,8-TCDD durant l'accident industriel et les opérations de nettoyage ont été inclus. L'étude a été ensuite étendue dans le temps (1955-1991) et la taille de l'échantillon a été élargie (2 298 sujets dont 191 femmes) (Hooiveld et coll., 1998). L'évaluation de l'exposition fut basée sur l'historique des emplois et sur des niveaux sériques de 2,3,7,8-TCDD modélisés, mesurés en 1993 dans une sous-catégorie de 31 exposés survivants (concentration moyenne 53 pg TEQ/g de matières grasses ; écart 1,9-194) et 16 membres non exposés de la cohorte (concentration moyenne 8 pg TEQ/g de matières grasses). Quatorze sujets exposés durant l'accident de l'usine A en 1963 avaient les niveaux les plus élevés (concentration moyenne 96 pg TEQ/g de matières grasses ; écart 15,8-194). Dans cette usine, toutes les causes de mortalité (139 observés ; SMR 1,3 ; IC à 95 % : 1,1-1,5) et la mortalité tous cancers (51 observés ; SMR 1,5 ; IC à 95 % : 1,1-1,9) étaient significativement augmentées. Des excès de cancers spécifiques étaient observés pour la vessie (4 observés ; SMR 3,7 ; IC à 95 % : 1,0-9,5), le cancer du rein (4 observés ; SMR 4,1 ; IC à 95 % : 1,1-10,4) et les lymphomes non hodgkiniens (3 observés ; SMR 3,8 ; IC à 95 % : 0,8-1,0). Si les travailleurs étaient subdivisés en trois catégories (basse, moyenne et haute exposition) en accord avec des niveaux sériques de 2,3,7,8-TCDD prédits selon des modèles, les risques relatifs pour toutes les causes, tous les cancers et le cancer du poumon étaient

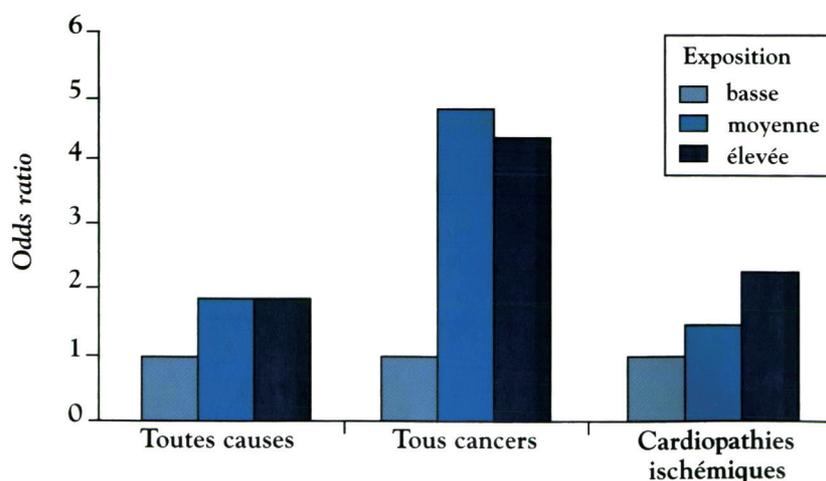


Figure 12.4 : Mortalité toutes causes, tous cancers et mortalité par cardiopathies ischémiques en fonction du modèle prédictif d'exposition à la 2,3,7,8-TCDD. Cohorte hollandaise (Hooiveld et coll., 1998)

significativement plus élevés dans les catégories moyennes et élevées, et étaient les plus élevés dans la catégorie la plus exposée (figure 12.4).

Étude multipays de l'IARC

Une cohorte internationale de travailleurs exposés aux phénoxy-herbicides et aux chlorophénols a été constituée par le Centre international de recherche sur le cancer (Saracci et coll., 1991). Elle comprenait 16 863 hommes et 1 527 femmes employés dans la production ou dans la pulvérisation, issus de 20 cohortes provenant de 10 pays. La cohorte internationale de l'IARC a été actualisée et élargie avec les résultats de Fingerhut et coll. (1991), de Becher et coll. (1996) et de Kogevinas et coll. (1997). Les suivis différaient selon les usines, jusqu'en 1991-1992 pour la plupart des usines européennes, et jusqu'en 1987 pour les usines américaines. Les niveaux courants de 2,3,7,8-TCDD, mesurés chez 574 travailleurs de 10 sociétés dans 7 pays, allaient de 3 à 389 pg TEQ/g de matières grasses. Parmi les travailleurs exposés à la 2,3,7,8-TCDD ou à des PCDD plus chlorés, la mortalité était élevée pour les sarcomes des tissus mous (6 décès ; SMR 2,0 ; IC à 95 % : 0,8-4,4). La mortalité tous cancers confondus (710 décès ; SMR 1,1 ; IC à 95 % : 1,0-1,2), les lymphomes non hodgkiniens (24 décès ; SMR 1,3 ; IC à 95 % : 0,9-2,1) et les cancers du poumon (225 décès ; SMR 1,1 ; IC à 95 % : 1,0-1,3) était légèrement élevée. Les risques pour tous les cancers combinés, pour les sarcomes des tissus mous et les lymphomes augmentaient en fonction du temps depuis l'exposition initiale (tableau 12.III). Dans une comparaison directe entre les travailleurs exposés aux PCDD hautement chlorés et ceux exposés aux produits plus faiblement ou non chlorés, un risque de 1,3 pour tous les cancers confondus (IC à 95 % : 1,0-1,8) fut retrouvé. Cette étude représente globalement la cohorte la plus importante de travailleurs exposés à la 2,3,7,8-TCDD.

Tableau 12.III : Mortalité par cancers dans la cohorte internationale IARC

	Nombre de décès	SMR*	IC 95 %**
Tous cancers confondus	710	1,1	1,0-1,2
Sarcomes de tissus mous	6	2,0	0,8-4,4
Lymphomes non hodgkiniens	24	1,3	0,9-2,1
Cancers du poumon	225	1,1	1,0-1,3

* *standardized mortality ratio* ; ** intervalle de confiance

Deux études cas-contrôle sur les sarcomes des tissus mous (11 cas incidents, 55 contrôles) et sur les lymphomes non hodgkiniens (32 cas incidents, 158 contrôles) ont été conduites par Kogevinas et coll. (1995) au sein de la cohorte de l'IARC (Saracci et coll., 1991). Un comité de trois hygiénistes industriels a estimé les expositions à 21 substances chimiques ou mélanges. Un score d'exposition cumulée a été calculé pour chaque sujet et chaque

substance, sur la base d'un niveau estimé et de la durée d'exposition (en années). Un excès de risque pour les sarcomes des tissus mous était associé avec une exposition à n'importe quel phénoxy-herbicide (*odds ratio* 10,3 ; IC à 95 % : 1,2-91,0). Les sarcomes des tissus mous étaient aussi associés avec une exposition à la 2,3,7,8-TCDD (*odds ratio* 5,2 ; IC à 95 % : 0,9-32,0). L'*odds ratio* entre lymphomes non hodgkiniens et exposition à la 2,3,7,8-TCDD était de 1,9 (IC à 95 % : 0,7-5,1). Une augmentation du risque était observée pour une exposition cumulée à la 2,3,7,8-TCDD (figure 12.5). Alors que Saracci et coll. (1991) ont étudié les hommes dans la cohorte de l'IARC, 701 femmes ont été étudiées par Kogevinas et coll. (1993) quant à l'incidence de cancers et la mortalité. Parmi les 169 femmes probablement exposées à la 2,3,7,8-TCDD, un excès d'incidence était observé pour tous les cancers combinés (9 cas ; *standardized incidence ratio* (SIR) 2,2 ; IC à 95 % : 1,02-4,2). Il y avait un cas de cancer du sein (SIR 0,9 ; IC à 95 % : 0,0-4,8).

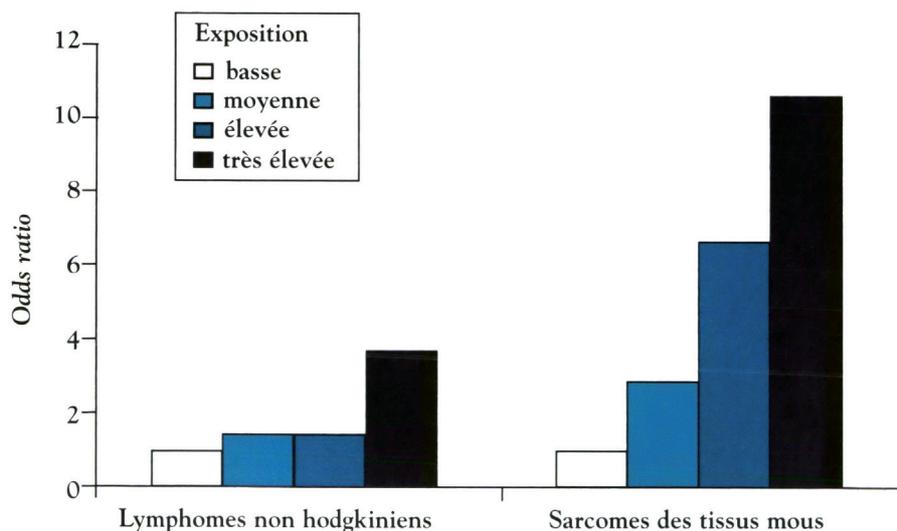


Figure 12.5 : Risque pour les lymphomes non hodgkiniens et les sarcomes des tissus mous. Cohorte de l'IARC (Étude cas-contrôle emboîtée). Matrice d'exposition à la 2,3,7,8-TCDD (d'après Kogevinas, 1995)

Incidence de cancers et mortalité dans la population de Seveso

190 La mortalité et l'incidence de cancers dans la population de Seveso exposée à l'accident industriel ont été étudiées. La zone contaminée fut subdivisée en

3 zones d'exposition (A, B et R) en fonction des niveaux moyens de 2,3,7,8-TCDD mesurés dans les échantillons de sol. En 1976, les niveaux de 2,3,7,8-TCDD chez 19 sujets de la zone A sélectionnés variaient de 828 ppt à 56 000 ppt. Les niveaux sériques de 2,3,7,8-TCDD ont été mesurés vingt ans après l'accident (Landi et coll., 1997) sur des résidents choisis au hasard dans la zone la plus contaminée (zone A, 7 sujets, moyenne géométrique = 53,2 ppt), dans la zone moins contaminée (zone B, 55 sujets, 11 ppt) et dans la zone non contaminée (zone non ABR, 59 sujets, 4,9 ppt). La population de 11 villes entourant la zone contaminée fut choisie comme référence. La mortalité et l'incidence de cancers pour la période 1976-1986 ont déjà été rapportées (Bertazzi et coll., 1989, 1993). Dans la période 1976-1991, il y avait 750 sujets en zone A et 16 décès par cancer, 5 000 sujets en zone B et 152 décès par cancer et 30 000 sujets en zone R et 1 008 décès par cancer. La mortalité toutes causes et la mortalité tous cancers ne différaient pas significativement de celles attendues dans chacune des zones contaminées.

La mortalité par cancer gastro-intestinal était augmentée. Les femmes avaient un risque relatif pour tous les cancers digestifs combinés de 1,5 (5 décès ; IC à 95 % : 0,5-3,5) dans la zone A. Dans la zone B, il y avait également un excès de risque pour les cancers digestifs dix ans après l'accident. Les femmes avaient une mortalité augmentée par cancer de l'estomac (RR = 2,4, IC à 95 % : 0,8-5,7) et les hommes avaient une mortalité augmentée par cancer du rectum (RR = 6,2, IC à 95 % : 1,7-15,9).

La mortalité due à diverses hémopathies malignes était augmentée. Les risques les plus élevés étaient observés en zone B pour la leucémie chez les hommes (RR = 3,1, IC à 95 % : 1,3-6,4), le myélome chez les femmes (RR = 6,6, IC à 95 % : 1,8-16,8) et la maladie de Hodgkin pour les deux sexes (RR = 3,3, IC à 95 % : 0,4-11,9 chez les hommes et RR = 6,5, IC à 95 % : 0,7-23,5 chez les femmes). Les sarcomes des tissus mous étaient élevés seulement chez les hommes en zone R (RR = 2,1, IC à 95 % : 0,6-5,4).

Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité par les principaux cancers (respiratoires chez les hommes et cancers du sein chez les femmes). Les résultats du suivi sur quinze ans de l'incidence de cancer et sur vingt ans de la mortalité ont été rapportés récemment (Bertazzi et coll., 1999). Il n'y avait globalement pas d'augmentation du risque de cancer, bien qu'une augmentation du risque de cancer ait été observée durant les cinq dernières années du suivi. La mortalité et l'incidence de cancer des systèmes hématopoïétique et lymphatique étaient plus élevées en zones A et B (RR = 1,8, $p < 0,001$) dans les deux sexes. En zones A et B, la mortalité par cancer hépatobiliaire augmentait chez les femmes, alors que la mortalité par cancer pulmonaire et rectal augmentait chez les hommes.

L'incidence de cancer chez des sujets de 0 à 19 ans a été analysée séparément (Pesatori et coll., 1993). Étant donné le petit nombre de résultats, les trois zones contaminées et les 2 sexes furent groupés ensemble. Dix-sept cas de cancers ont été observés (RR 1,2, IC à 95 % : 0,7-2,1). Deux cancers de

l'ovaire furent observés, alors qu'aucun cas n'était attendu. Deux cancers de la thyroïde chez des filles donnèrent un risque relatif de 4,6 (IC à 95 % : 0,6-32,7). Les cancers hématopoïétiques et lymphatiques étaient augmentés (9 cas ; RR 1,6, IC à 95 % : 0,7-3,4), particulièrement les lymphomes hodgkiniens (3 cas ; RR 2,0, IC à 95 % : 0,5-7,6) et les leucémies myéloïdes (3 cas ; RR 2,7, IC à 95 % : 0,7-11,4).

Études chez les pulvérisateurs de pesticides et herbicides

Les études chez le personnel de l'*US Air Force* ayant appliqué l'agent orange et les nombreuses études cas-contrôle effectuées, dans certaines communautés, sur les sarcomes des tissus mous, les lymphomes malins et autres cancers, de même que les études sur des sujets exposés à des mélanges non déterminés de pesticides et herbicides ou à des herbicides non contaminés par des PCDD, n'ont pas fait l'objet de revues. Les résultats disponibles (par exemple Axelson et coll., 1980 ; Hardell et coll., 1981 ; Blair et coll., 1983 ; Coggon et coll., 1986 ; Michalek et coll., 1990 ; Lynge 1993) indiquent des niveaux de 2,3,7,8-TCDD inférieurs (et le plus souvent très inférieurs) à ceux des travailleurs industriels et de la population de Seveso. Dans les études cas-contrôle suédoises (Nygren et coll., 1986), le niveau moyen chez 13 sujets exposés était de 2 pg TEQ/g de matières grasses, alors que chez 18 sujets non exposés, il était de 3 pg TEQ/g de matières grasses. Dans une étude concernant les pulvérisateurs commerciaux les plus lourdement exposés en Nouvelle-Zélande (Smith et coll. 1992), les niveaux de 2,3,7,8-TCDD chez les pulvérisateurs ayant cinq à dix ans de pratique étaient voisins du bruit de fond. Des niveaux plus élevés de 2,3,7,8-TCDD ont été retrouvés chez des pulvérisateurs, employés avant 1960, ayant une durée moyenne de pulvérisation du 2,4,5-T de seize ans (53 ppt). Des valeurs plus basses ont été observées chez des pulvérisateurs commerciaux en Australie (Johnson et coll., 1992) et chez les pulvérisateurs de la cohorte Ranch Hand (pulvérisateurs de phénoxy-herbicides) de l'armée américaine au Viêtnam (Ketchum et coll., 1999). Les niveaux de 2,3,7,8-TCDD chez les autres anciens combattants américains au Viêtnam étaient voisins du bruit de fond.

Une étude cas-contrôle sur le cancer du foie a été faite à Hanoi, au Viêtnam. Une augmentation de risque pour le carcinome hépatocellulaire (OR 8,8, IC à 95 % : 1,9-4,1) a été observée parmi les sujets ayant servi dans l'armée au Sud-Viêtnam pendant dix ans ou plus durant la période de pulvérisation de l'agent orange par l'armée américaine (Cordier et coll., 1993).

En conclusion, des excès de risque faibles pour tous les cancers combinés ont été trouvés dans toutes les études de cohortes industrielles où l'évaluation de l'exposition était correcte (tableau 12.IV). L'excès de risque était de l'ordre de 40 %, vingt ans après la première exposition. À Seveso, le risque global de

cancer n'est pas augmenté mais tendait à augmenter dans les cinq dernières années du suivi. Dans toutes les cohortes industrielles étudiées, le risque augmentait en fonction de l'augmentation de l'exposition. Les risques pour certains cancers spécifiques (lymphomes, myélomes, sarcomes des tissus mous, cancers du poumon et du foie) étaient augmentés dans certaines de ces études, mais globalement, les résultats ne sont pas cohérents entre les études et il ne semble pas exister d'effet sur un cancer particulier.

Tableau 12.IV : Mortalité pour cause de cancer dans les cohortes fortement exposées aux PCDD/PCDF

Références	Effectif	Nombre de décès	SMR* (95 % CI)
Cohorte internationale IARC** (Kogevinas et coll., 1997)	13 831	394	1,2 (1,1-1,3)
Cohorte NIOSH (Steenland et coll., 1999)	5 142	40	1,6 (1,2-1,8)
Cohorte allemande (Becher et coll., 1996)	1 279	105	1,3 (1,0-1,5)
Cohorte hollandaise (Hooiveld et coll., 1998)	549	51	1,5 (1,1-1,9)
Cohorte BASF (Ott et Zober, 1996)	113	18	1,9 (1,1-3,0)

* *standardized mortality ratio* ; ** 20 ans après la première exposition

En étudiant les résultats sur le risque de cancer d'après les études épidémiologiques les plus informatives, quelques points doivent être notés : il existe très peu de précédents de cancérogènes affectant le risque pour tous les cancers sans un clair excès pour un cancer particulier ; les excès de risque sont statistiquement hautement significatifs, un effet du hasard peut donc être exclu ; les études sont prospectives et ont été bien faites.

Néanmoins, l'évaluation de ces résultats doit être prudente étant donné que les risques globaux ne sont pas très élevés et que la plus forte évidence vient des populations exposées en milieu industriel, c'est-à-dire de sujets ayant des niveaux d'exposition 100 ou 1 000 fois plus élevés que la population générale. Pour extrapoler ces résultats, il est nécessaire de faire des modélisations et de supposer que les effets sont analogues à doses élevées et doses faibles. La difficulté est de quantifier le risque associé à l'exposition de la population générale à de très faibles doses.

BIBLIOGRAPHIE

AXELSON O, SUNDELL L, ANDERSSON K, EDLING C, HOGSTEDT C, KLING H. Herbicide exposure and tumor mortality. An updated epidemiologic investigation on Swedish railroad workers. *Scan J Work Environ Health* 1980, **6** : 73-79

BECHER H, FLESCH-JANYS D, KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, STEINDORF K et coll. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 312-321

BERTAZZI PA, ZOCCHETTI C, PESATORI AC, GUERCILENA S, SANARICO M. Ten years mortality study of the population involved in the Seveso incident in 1976. *Am J Epidemiol* 1989, **129** : 1187-1200

BERTAZZI PA, PESATORI AC, CONSONNI D, TIRONI A, LANDI MT, ZOCCHETTI C. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin. *Epidemiology* 1993, **4** : 398-406

BERTAZZI PA, ZOCCHETTI C, GUERCILENA S, CONSONNI D, TIRONI A et coll. Dioxin exposure and cancer risk : a 15-year mortality study after the "Seveso Accident". *Epidemiology* 1997, **8** : 646-652

BERTAZZI PA, PESATORI AC et coll. Book of abstracts, the 15th International scientific meeting of the International epidemiologic association. August 31-September 4, 1999, Florence, Italy

BLAIR A, GRAUMAN DJ, LUBIN JH, FRAUMENI JF JR. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *JNCI* 1983, **71** : 31-37

BUENO DE MESQUITA BH, DOORNBOS G, DEIRDRE VAN DER AM, KOGEVINAS M, WINKELMANN R. Occupational exposure to phenoxy herbicides and chlorophenols and cancer mortality in the Netherlands. *Am J Ind Med* 1993, **23** : 289-300

COGGON D, PANNETT B, WINTER P. Mortality and incidence of cancer at four factories making phenoxy herbicides. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 173-178

COGGON D, PANNETT B, WINTER PD, ACHESON ED, BONSALE J. Mortality of workers exposed to 2 methyl-4 chlorophenoxyacetic acid. *Scand J Work Environ Health* 1986, **12** : 448-454

CORDIER S, LE TB, VERGER P, BARD D, LE CD, LAROUZE B, DAZZA MC, HOANG TQ, ABENHAIM L. Viral infections and chemical exposures as risk factors for hepatocellular carcinoma in Vietnam. *Int J Cancer* 1993, **55** : 196-201

FINGERHUT M, HALPERIN W, MARLOW D et coll. Mortality among U.S. workers employed in the production of chemicals contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Niosh Final Report PB91125971*. Springfield, Va. : National Technical Information Service, 1990

FINGERHUT MA, HALPERIN WE, MARLOW DA, PIACITELLI LA, HONCHAR PA et coll. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *N Engl J Med* 1991, **324** : 212-218

FLESCH-JANYS D, BERGER J, KONIETZKO J, GURN P, MANZ A et coll. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide producing plant in Hamburg, FRG. *Am J Epidemiol* 1995, **142** : 1165-1175

FLESCH-JANYS D, BERGER J, KONIETZKO J, GURN P, MANZ A et coll. Erratum. *Am J Epidemiol* 1996, **144** : 716

HARDELL L, ERIKSSON M, LENNER P, LUNGREN E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids : a case-control study. *Br J Cancer* 1981, **43** : 169-176

HOOIVELD, M, HEEDERIK, DJJ, KOGEVINAS, M, BOFFETTA, P, NEEDHAM, LL et coll. Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 891-901

IARC. Polychlorinated dibenzo-*para*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 1997, **69** : 665 p

JOHNSON ES, PARSONS W, WEINBERG CR, SHORE DL, MATTHEWS J et coll. Current serum levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in phenoxy acid herbicide applicators and characterization of historical levels. *J Natl Cancer Inst* 1992, **84** : 1648-1653

KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, JOHNSON ES, SARACCI R, BERTAZZI PA et coll. Chemical exposure in manufacture of chlorophenoxy herbicides and chlorophenols, and in spraying of phenoxy herbicides. *Am J Ind Med* 1993, **23** : 903-920

KETCHUM NS, MICHALEK JE, BURTON JE. Serum dioxin and cancer in veterans of operation Ranch Hand. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 630-639

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075

KOGEVINAS M, KAUPPINEN T, WINKELMANN R, BECHER H, BERTAZZI PA et coll. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins. Two nested case-control studies. *Epidemiology* 1995, **6** : 396-402

KOGEVINAS M, SARACCI R, WINKELMANN R, JOHNSON ES, BERTAZZI PA et coll. Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 547-553

LANDI MT, NEEDHAM LL, LUCIER G, MOCARELLI P, BERTAZZI PA et coll. Concentrations of dioxin 20 years after Seveso. *Lancet* 1997, **349** : 1811

LYNGE E. Cancer in phenoxy herbicide manufacturing workers in Denmark, 1947-1987 - an update. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 261-272

MANZ A, BERGER J, DWYER JH, FLESCH-JANYS D, NAGEL S, WALTSGOTT H. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991, **338** : 959-964

MICHALEK JE, WOLFE WH, MINER JC. Health status of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam II. Mortality. *JAMA* 1990, **264** : 1832-1836

NAGEL S, BERGER J, FLESCH-JANYS D, MANZ A, OLLROGE I. Mortality and cancer mortality in a cohort of female workers of a herbicide producing plant exposed to polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and furans. *Inform Biomet Epidemiol Med Biol* 1994, **25** : 32-38

NYGREN M, RAPPE C, LINDSTRÖM G, HANSSON M, BERGQVIST PA et coll. Identification of 2,3,7,8-substituted polychlorinated dioxins and dibenzofurans in environmental and human samples. In : *Chlorinated dioxins and dibenzofuranes in perspective*. RAPPE C, CHOUDHARY G & KEITH LH eds., Chelsea, MI, Lewis publishers, pp 17-34

OTT MG, MESSERER P, ZOBER A. Assessment of past occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using blood lipid analyses. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : 1-8

OTT MG, ZOBBER A. Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 606-612

PESATORI AC, CONSONNI D, TIRONI A, ZOCCHETTI C, FINI A, BERTAZZI PA. Cancer in a young population in a dioxin-contaminated area. *Int J Epidemiology* 1993, **22** : 1010-1013

SARACCI R, KOGEVINAS M, BERTAZZI PA, BUENO DE MESQUITA BH, COGGON D et coll. Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet* 1991, **338** : 1027-1032

SMITH AH, PATTERSON DG JR, WARNER ML, MACKENZIE R, NEEDHAM LL. Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin levels of New Zealand pesticide applicators and their implication for cancer hypotheses. *J Natl Cancer Inst* 1992, **84** : 104-108

STEENLAND K, PIACITELLI L, DEDDENS J, FINGERHUT M, CHANG LI. Cancer, heart disease and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 779-86

ZOBBER A, MESSERER P, HUBER P. Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health* 1990, **62** : 139-157