

Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles

Synthèse

Ce document présente la synthèse du rapport du groupe d'experts réunis par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) pour répondre aux questions posées par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) concernant les liens éventuels entre susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. Cette étude s'inscrit dans un axe de recherche de l'INRS qui a été présenté dans un précédent numéro de Documents pour le médecin du travail (1).

Il s'appuie sur les données scientifiques en date du premier semestre 2000. Environ 300 articles ont constitué la base documentaire de cette analyse bibliographique.

Le Centre d'expertise collective (INSERM SC14) a assuré la coordination de ce travail, en collaboration avec le Département du partenariat économique et social pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique (Département de l'information scientifique et de la communication).

Le concept de susceptibilité génétique au cancer n'est pas nouveau. De nombreux exemples ont montré que la transmission héréditaire de certaines mutations était associée à un très haut risque de cancers tels que le rétinoblastome, le syndrome de Li-Frauméni, la polypose adénomateuse ou certains cancers du sein. Cependant, ces mutations sont très rares dans la population générale et leur contribution à l'incidence des cancers est faible. Par ailleurs, on sait qu'un grand nombre de cancers sont dus à des facteurs environnementaux. De nombreuses études épidémiologiques ont montré le rôle des expositions professionnelles (hydrocarbures aromatiques polycycliques, amiante, amines aromatiques, benzène, chlorure de vinyle...) dans le développement de cancers. La plupart de ces substances n'ont pas d'effet cancérogène direct, c'est au cours des étapes du métabolisme qu'apparaissent des métabolites réactifs susceptibles de léser l'ADN. Des gènes codant les enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques (EMX) sont polymorphes. Ces polymorphismes peuvent être associés à des activités enzymatiques

variables. Des études épidémiologiques ont recherché l'association entre ces polymorphismes et certains cancers.

Les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux constituent un axe de recherche en plein essor. Dans ce domaine, la majorité des études épidémiologiques sur le cancer ont porté sur les polymorphismes des gènes codant pour des EMX. Il est possible que d'autres gènes soient impliqués dans la susceptibilité au cancer (par exemple ceux qui interviennent dans la réparation de l'ADN, la transduction du signal et la régulation du cycle cellulaire). Cependant, les variants de ces gènes ont fait l'objet de très peu d'études jusqu'à ce jour.

Certaines pathologies allergiques comme l'asthme ont une composante génétique qui a été suggérée par les études familiales et les études de jumeaux. Des recherches sont actuellement en cours pour mettre en évidence les gènes, probablement nombreux, qui sont concernés. Jusqu'à présent, les études génétiques ont principalement concerné les gènes impliqués dans la

(1) ANDRÉ J.C. - Médecine de prévision appliquée au travail, prévention et plan et plan de recherche à moyen terme de l'INRS. Documents pour le médecin du travail, 1998, 73, pp. 3-6.

TABLEAU I

Exemples de cancérogènes chimiques en milieu professionnel et enzymes polymorphes potentiellement impliquées dans leur métabolisme

Composés cancérogènes	Enzymes
Hydrocarbures polycycliques aromatiques benzo[a]pyrène, dibenz[a,h]anthracène...	CYP1A1, mEH, GSTM1, NQO1
Aromatiques benzène, styrène, oxyde de styrène	CYP2E1, GSTM1, NQO1
Amines aromatiques et hydrazines 4-amino-biphényle, 2-naphtyl-amine, benzidine, hydrazine	NAT1, NAT2
Nitrosamines N,N-nitrosodiméthylamine N,N-nitrosodiéthylamine	CYP2E1, CYP2A6
Alcanes et alcènes acrylonitrile, thioacétamide, dibromoéthane, 1,2-dichloroéthane tétrachlorométhane chlorure de vinyle oxyde d'éthylène, trichloroéthylène (*) 1,3-butadiène	CYP2E1 CYP2E1 CYP2E1, ADH, ALDH GSTT1 CYP2A6, CYP2E1, mEH, GSTT1, GSTM1

(*) Substance cancérogène de catégorie 3

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; mEH : microsomal epoxyhydrolase ; GST : glutathion S-transférase ; NAT : N-acétyl transférase ; NQO1 : NAD(P)H-quinone oxydoréductase ; ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase

TABLEAU II

Exemples de polymorphisme des enzymes de phase I et phase II

	Locus	Nombre d'allèles
Enzymes de phase I		
CYP1A1	15q22-24	5
CYP2A2	19q13.1-13.2	4
CYP2C9	10q24.1	3
CYP2C18	10q24.1	3
CYP2C19	10q24.1	8
CYP2D6	22q13.1	> 50
CYP2E1	10q24.3-ter	14
Enzymes de phase II		
NAT1	8q21.3-23.1	24
NAT2	8q21.3-23.1	26
GSTM1	1p13.3	3
GSTM3	1p13.3	2
GSTT1	22q11.2	2
GSTP1	11q13	4

CYP : cytochrome P450

NAT : arylamine N-acétyltransférase

GSTM : glutathion S-transférase

réponse immunitaire et les processus inflammatoires, alors que les gènes des EMX n'ont fait l'objet que de peu d'études. L'asthme et ses phénotypes intermédiaires associés, hyperréactivité bronchique et atopie, résultent vraisemblablement des interactions de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Il existe encore peu d'études ayant recherché ces interactions.

Enzymes du métabolisme des cancérogènes chimiques et leurs polymorphismes génétiques dans les populations

Les cancérogènes chimiques subissent en général plusieurs transformations métaboliques dans l'organisme (fig. 1, tableau I), ce qui peut conduire à leur élimination mais aussi parfois à la formation de composés capables d'altérer les macromolécules cellulaires. Ces biotransformations ont lieu selon deux phases réactionnelles, dites phase I (fonctionnalisation) et II (conjugaison), catalysées par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques.

Certaines enzymes présentent un polymorphisme d'origine génétique dont l'étude constitue l'un des objectifs de la pharmacogénétique. Les monoxygénases à cytochrome P450 (CYP) dans la phase I, les glutathion S-transférases (GST) et les arylamine N-acétyltransférases (NAT) dans la phase II, figurent parmi les enzymes polymorphes les plus étudiées (tableau II).

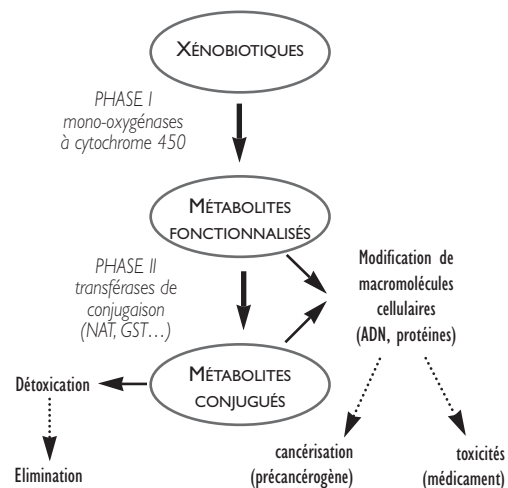


Fig. 1. Biotransformation des xénobiotiques

Ces polymorphismes génétiques sont associés à de nombreux variants enzymatiques pouvant présenter des caractéristiques fonctionnelles et structurales distinctes. Les fréquences des allèles correspondants sont extrêmement variables pour un même gène, et entre les différentes populations humaines.

En l'absence de substrat spécifique, les formes alléliques d'un gène d'EMX donné ne devraient pas avoir a priori d'effet sur le risque de cancer. Un même composé cancérigène peut, en raison de l'existence de multiples voies de biotransformation, subir l'action de plusieurs enzymes polymorphes. De plus, les effets induits par certains variants défectueux peuvent être compensés par l'intervention d'autres voies réactionnelles antagonistes ou synergiques. De nombreux processus d'induction et de répression génique, parfois sous le contrôle des propres substrats de ces enzymes, viennent encore compliquer l'étude des voies métaboliques. En conséquence, les polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques ne peuvent pas expliquer à eux seuls l'ensemble des variations métaboliques interindividuelles.

Métabolisme des principaux cancérigènes chimiques

Le métabolisme des substances organiques et minérales est parfois très complexe et il reste encore de nombreuses incertitudes quant à la nature précise des réactions entre les métabolites et les constituants cellulaires des différents tissus. La connaissance de ce métabolisme provient en majorité d'études expérimentales, réalisées le plus souvent sur cellules hépatiques. Les quantités relatives des métabolites d'une même substance peuvent être différentes d'un animal à l'autre, et surtout de l'animal à l'homme, ce qui rend difficile les extrapolations inter-espèces.

Le métabolisme de certains composés organiques fait appel à de nombreuses enzymes pouvant conduire à la formation d'un nombre important d'intermédiaires réactifs. Pour le benzo[a]pyrène, par exemple, l'activité de la monooxygénase à cytochrome P450 (CYP) de type CYP1A1 peut conduire à 6 dérivés différents, pour la plupart des époxydes, transformés ensuite en diols par les époxyhydrolases (EH) ; les CYP1A1 peuvent ensuite à nouveau intervenir pour donner les diols époxydes dont certains pourront réagir avec les glutathion S-transférases (GST) ou former des adduits. D'autres métabolites engendrent des quinones et hydroquinones qui seront soit sulfo- ou glucurono-conjugués, soit en équilibre sous l'influence de quinone réductases. D'autres réactions sont également en équilibre : les époxydes formés peuvent régénérer le produit initial sous l'action d'époxyréductases. D'autre part, les prostaglandines-synthétases peuvent agir comme les

CYP1A1, et les hydroquinones peuvent libérer des espèces réactives de l'oxygène.

Ainsi, pour appréhender le rôle du métabolisme des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans la survenue de cancer, il faudrait pouvoir mesurer l'ensemble des activités enzymatiques correspondant aux différentes voies métaboliques. Ceci impliquerait de connaître l'activité des enzymes, GST, époxyhydrolase, CYP, quinones réductases, prostaglandine-synthétases, glucurono- et sulfoconjugases, superoxyde dismutase (SOD). L'activité d'enzymes localisées en dehors des organes cibles peut également contribuer à la formation de molécules réactives et ce paramètre doit être pris en compte. Bien sûr, devant cette complexité enzymatique, il est possible de simplifier en ne considérant que les activités qui paraissent les plus importantes (CYP et GST), mais s'il existe des réactions préférentielles avec le CYP1A1, d'autres CYP peuvent intervenir, la spécificité de substrat étant relative. Encore faut-il ne pas s'arrêter à ce stade, car si la formation d'adduits représente un risque génotoxique, des enzymes de réparation peuvent encore moduler cet effet. Les études épidémiologiques ont l'obligation de simplifier les investigations, en raison des effectifs qui seraient nécessaires pour évaluer l'effet d'un grand nombre d'enzymes, comme c'est le cas pour le métabolisme du benzo[a]pyrène.

Pour certains cancérigènes comme l'amiante ou des métaux comme le nickel ou les dérivés hexavalents du chrome, on peut s'interroger sur le rôle des enzymes codées par les gènes *GSTM1*, *GSTT1*, *NAT2* ou *CYP2D6* dans le mécanisme d'action toxique qui a été évalué dans certaines études épidémiologiques.

La connaissance du métabolisme des substances toxiques et cancérigènes est encore insuffisante chez l'homme et ne tient pas compte des différences de capacité de transformation métabolique d'un organe à l'autre. Ainsi, la comparaison des degrés de formation d'adduits montre que, dans les cellules pulmonaires, la métabolisation des HAP est beaucoup plus faible, de plusieurs ordres de grandeur, qu'au niveau hépatique. Les niveaux d'adduits ont, dans la plupart des études, été mesurés dans les leucocytes périphériques. De tels résultats sont difficilement extrapolables à d'autres organes, et en particulier au poumon.

Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et cancers liés au tabac (tableau III)

Un bilan des études épidémiologiques conduites sur les associations possibles entre les cancers liés au tabac et certains polymorphismes génétiques a récemment

TABLEAU III

Associations entre polymorphismes génétiques et cancers liés au tabac (d'après Vineis et coll.)

Gène	Polymorphisme	Type de cancer		
		Poumon	Vessie	Larynx
CYP1A1	Mspl	A + / C (=)	(=)	(=)
	Exon 7	A (+) / C (=)	(=)	ND
	AHH	+	ND	(=)
CYP1A2	Rapid	ND	(+)	ND
CYP2D6	EM	+*, =**	=	(=)
CYP2E1	Rsal/PstI	(-)	ND	(=)
	DraI	(=)	(=)	(=)
GSTM1	Nul	+	(+)	(+)
GSTT1	Nul	(-)	(-)	(+)
NAT1	Lent	ND	ND	ND
NAT2	Lent	=	A = / C +	ND

+ : risque augmenté ; (+) : augmentation possible du risque ; (-) : diminution possible du risque
 = : pas d'effet ; (=) : absence possible d'effet ; ND : données insuffisantes pour conclure
 A : Asiatiques ; C : Caucasiens ; * : études phénotypiques ; ** : études génotypiques

(2) D'ERRICO A. ET COLL. - Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer. In : Vineis et coll. - Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer. IARC scientific publications 1999, 148, pp. 323-394.

été publié dans une monographie scientifique (2) du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Ce bilan met en évidence une augmentation du risque de cancer du poumon associée à la délétion du gène *GSTM1* ou au polymorphisme *CYP1A1 Mspl* (présent dans les allèles *CYP1A1*2A* et *CYP1A1*2B*) uniquement chez les Asiatiques. Une augmentation du risque de cancer de la vessie est associée au génotype *NAT2* correspondant au phénotype «acétyleur lent» dans les populations caucasiennes uniquement. Cette dernière relation n'est pas retrouvée dans les études concernant les cancers du poumon. Des études basées sur des mesures d'activité ont également mis en évidence une augmentation du risque de cancer du poumon associée à une activité AHH (aryl hydrocarbon hydrolase) élevée. Les résultats concernant le *CYP2D6* diffèrent selon que l'on considère le phénotype *CYP2D6 EM* (extensive metabolizer) ou le génotype *CYP2D6 EM*, une association étant observée avec le phénotype et non avec le génotype. Il est difficile d'interpréter ce résultat et ceci pourrait suggérer une relation complexe entre génotype et activité enzymatique.

Pour d'autres polymorphismes, les données épidémiologiques sont insuffisantes ou contradictoires, ou bien encore absentes. En particulier, les relations entre les cancers du poumon, de la vessie et du larynx et le polymorphisme du gène *NAT1* et, entre les cancers du poumon et du larynx et le polymorphisme du gène *CYP1A2*, ne sont pas encore connues.

Les études épidémiologiques permettant d'évaluer les interactions gène-intensité d'exposition au tabac sont relativement peu nombreuses et généralement de

taille insuffisante pour garantir une puissance statistique satisfaisante.

Des résultats contradictoires ont été rapportés concernant l'effet modificateur du polymorphisme des *EMX* dans la relation entre le cancer du poumon et l'exposition au tabac : le risque de cancer associé à la délétion du gène *GSTM1* est plus élevé chez les fumeurs ayant la consommation de tabac la plus importante par rapport à ceux ayant la consommation la plus faible dans sept études, mais cette relation est inversée dans quatre autres études. Par ailleurs, seules deux études ont évalué l'effet de ce polymorphisme sur le risque de cancer de la vessie en fonction de l'intensité d'exposition au tabac : ces deux études suggèrent un effet plus faible chez les grands fumeurs.

Enfin, un risque plus élevé de cancer de la vessie associé au génotype *NAT2* correspondant au phénotype «acétyleur lent» a été observé chez les grands fumeurs par rapport aux petits fumeurs dans les deux études épidémiologiques ayant stratifié l'analyse sur l'intensité de l'exposition au tabac.

S'il existe des arguments épidémiologiques pour penser que les polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques peuvent être des facteurs de risque de cancer, le nombre d'études permettant d'établir l'existence d'un lien entre ces polymorphismes et les cancers est relativement restreint. De plus, à l'heure actuelle, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'effet modificateur de ces polymorphismes dans la relation cancer et exposition au tabac.

Interactions gènes-environnement dans les cancers professionnels

Un nombre restreint d'études se sont intéressées aux effets conjoints des polymorphismes des EMX et de l'exposition à des agents cancérigènes professionnels sur le risque de cancer. Ces études ont porté d'une part sur l'exposition à l'amiante et des polymorphismes des gènes *GSTM1*, *NAT2*, ou *CYP2D6* dans la survenue de mésothéliome ou de cancer du poumon et sur les expositions aux amines aromatiques et le polymorphisme du gène *NAT2* dans le risque de cancer de vessie.

Les données épidémiologiques sur le rôle conjoint de l'exposition à l'amiante et des polymorphismes du métabolisme dans la survenue de mésothéliome ou de cancer du poumon sont à l'heure actuelle largement insuffisantes et préliminaires pour évaluer la reproductibilité des résultats.

Dans le domaine des expositions aux amines aromatiques et du polymorphisme du gène *NAT2*, le plus grand nombre d'études réalisées permet de s'interroger sur l'effet conjoint de ces deux facteurs de risque dans le cancer de la vessie : le risque relatif de cancer de la vessie associé aux amines aromatiques semble environ deux fois plus grand chez les sujets « acétyleurs lents » par rapport aux sujets « acétyleurs rapides ». Chacune de ces études n'a cependant individuellement pas la puissance nécessaire pour évaluer l'existence d'une interaction. Il serait de toute évidence intéressant de réaliser une méta-analyse sur l'ensemble de ces études et être ainsi dans de bonnes conditions de puissance statistique pour évaluer cette possible interaction.

Le concept de susceptibilité génétique et d'interactions entre facteurs de risque génétiques et environnementaux est un nouvel axe de recherche de l'épidémiologie des cancers. Les polymorphismes des EMX sont les facteurs de susceptibilité jusqu'à présent les plus étudiés. De nombreux gènes sont impliqués dans les différentes étapes de la cancérogenèse. Dans ce domaine, du point de vue de la recherche comme du point de vue de l'utilisation des résultats en prévention, il est important de se rappeler, si l'on poursuit par exemple l'idée d'une possible interaction entre l'exposition aux amines aromatiques et le polymorphisme *NAT2*, que tous les sujets exposés à un même niveau d'amines aromatiques et « acétyleurs lents » ne développeront pas un cancer de la vessie et qu'inversement des sujets pareillement exposés mais non porteurs du génotype à risque développeront la maladie. Le mode d'exposition, la durée, l'âge, le sexe, d'autres gènes... resteront des déterminants majeurs du risque.

Facteurs de susceptibilité génétique dans l'asthme

L'asthme, dont la prévalence a augmenté dans tous les pays industrialisés au cours des vingt dernières années, atteint aujourd'hui environ 10 % de la population générale en France. Maladie complexe et hétérogène, l'asthme est souvent associé à l'hyperréactivité bronchique (HRB) et à l'atopie (positivité aux tests cutanés, taux élevé d'immunoglobulines E, éosinophilie) qui représentent des caractéristiques sub-cliniques, fonctionnelles et biologiques, objectivement mesurables. Il est essentiel de considérer ces phénotypes simultanément pour en élucider les déterminants communs et spécifiques. L'asthme et les phénotypes intermédiaires associés, résultent des interactions de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux impliqués, citons certains allergènes, les irritants domestiques, le tabagisme actif et passif, les infections virales et bactériennes, diverses expositions professionnelles ainsi que des facteurs nutritionnels.

Le caractère familial de l'asthme est connu depuis longtemps et l'existence d'une composante génétique a été montrée par des études familiales et des études effectuées chez des jumeaux. A l'heure actuelle, cinq criblages du génome réalisés avec des marqueurs génétiques anonymes (microsatellites) ont été effectués et ont conduit à mettre en évidence un grand nombre de régions potentiellement liées aux phénotypes étudiés. La compilation des résultats obtenus dans ces criblages et dans des études concomitantes orientées vers des régions candidates (c'est-à-dire contenant des gènes pouvant être impliqués dans le processus physiopathologique) indique que les régions rapportées le plus souvent concernent les chromosomes 5q, 6p, 11q et 12q, auxquels on peut ajouter les régions 13q et 19q détectées par trois criblages du génome.

Une fois ces régions caractérisées, l'identification des gènes impliqués s'effectue par études d'association entre la maladie et des variants génétiques le plus souvent au niveau de gènes candidats. Des polymorphismes au niveau de ces gènes ont été mis en évidence, dont certains ont un rôle fonctionnel *in vitro* et ont été trouvés associés à l'asthme, à l'hyperréactivité bronchique et/ou à l'atopie. Cependant, les résultats des différentes études ne sont pas toujours concordants et un rôle causal de ces variants dans l'asthme et l'allergie doit encore être démontré.

Comme on le voit dans le *tableau IV*, la majorité des gènes étudiés sont ceux impliqués dans la réponse immunitaire ou dans le processus de l'inflammation. Par ailleurs, un petit nombre d'études ont suggéré que la sensibilisation à des agents biologiques ou chimiques dans l'asthme pouvait être associée au complexe HLA et aux gènes *NAT2*.

Les études d'interaction gènes-facteurs de l'environnement, incluant agents biologiques et chimiques associés à l'asthme professionnel, en sont à leurs prémices. Ce sont les progrès dans les techniques de génétique moléculaire et de génétique statistique appliquées à des études de grande envergure qui pourront conduire à identifier les déterminants génétiques de l'asthme et de ses phénotypes associés, et à élucider les interactions de ces déterminants avec les facteurs de l'environnement.

TABLEAU IV

Gènes candidats associés à l'asthme et aux phénotypes intermédiaires, hyperréactivité bronchique et atopie

Régions	Gènes candidats	Fonctions principales	Phénotypes
5q31-32	Interleukines IL4, IL9 IL13 Récepteur β 2 adrénergique (ADRB2)	Régulation de la fonction des lymphocytes et des mastocytes Bronchodilatation	Asthme atopique, eczéma Différentes formes de l'asthme, hyperréactivité bronchique réponse aux β 2-agonistes
6p21	Système d'histocompatibilité (HLA) Tumor necrosis factor (TNF)	Présentation des antigènes aux lymphocytes T Modulation de l'inflammation	Réponse spécifique aux allergènes, asthme induit par l'aspirine, réponse aux anhydrides d'acides Asthme, hyperréactivité bronchique
11q13	Chaîne β du récepteur à haute affinité des IgE (FCER1B)	Contrôle de la libération par les mastocytes de médiateurs de l'inflammation	Atopie
12q	Nitric oxide synthase (NOS1)	Rôle dans le contrôle bronchomoteur chez l'animal	Asthme
16p12	Chaîne α du récepteur de l'IL-4 (IL4RA)	Voies de signalisation et d'activation de la synthèse des IgE	Atopie, asthme, eczéma

GROUPE D'EXPERTS ET AUTEURS

Simone BENHAMOU

recherche en épidémiologie des cancers, INSERM U 521, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Florence DEMENAIS

génétique des maladies humaines, INSERM EPI 00-06, Hôpital Saint-Louis, Paris

Jean-Marie DUPRET

cytosquelette et développement, UMR-CNRS 7000, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris

Jean-Marie HAGUENOER

médecine du travail, laboratoire de toxicologie, Faculté de médecine, Lille

Annie LESZKOWICZ

toxicologie et sécurité alimentaire, Ecole nationale supérieure agronomique de Toulouse, Auzeville-Tolosane

Isabelle STUCKER

épidémiologie des cancers bronchopulmonaires et environnement, INSERM U 170, Villejuif

COORDINATION SCIENTIFIQUE

Catherine CHENU

attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED

attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Jeanne ETIEMBLE

directeur du Centre d'expertise collective de l'INSERM

Michel GARBARZ

chargé d'expertise, Centre d'expertise collective

Patrice TESTUT

attaché scientifique, Centre d'expertise collective

ASSISTANCE BIBLIOGRAPHIQUE ET TECHNIQUE

Chantal GRELLIER et

Florence LESECQ

Centre d'expertise collective

ICONOGRAPHIE

Service commun n°6 de l'INSERM



Récapitulatif des substances cancérigènes en milieu professionnel (Sources : INRS et IARC)

Nom de la substance	Catégorie ou groupe	Type de cancer	Nom de la substance	Catégorie ou groupe	Type de cancer
acétate de méthylazoxyméthyle	2		houilles (huiles de)		peau, poumons, vessie
acrylamide	2		hydrazine	2	
acrylonitrile	2	leucémies	hydrazobenzène	2	
amiante	1	poumons, plèvre	hydrocarbures aromatiques polycycliques (sauf fumée de tabac)	2	
amines aromatiques	2		2-méthoxyaniline	2	
4-aminoazobenzène	2		2-méthylaziridine	2	
4-aminobiphényle	1	vessie	4,4'-méthylènedi-o-toluidine	2	
4-amino-3-fluorophénol	2		2-naphtylamine	1	vessie
ammonium (dichromate d')	2		nickel (sels de)	1	ethmoïde, sinus face
arsenic et ses composés	1	peau, poumons, foie	5-nitroacénaphtène	2	
benzène	1	leucémies	2-nitroanisole	2	
benzidine	1	vessie	4-nitrobiphényle	2	
benzo[a]anthracène	2		nitrophène	2	
benzo[a]pyrène	2		2-nitronaphtalène	2	
benzo[b]fluoranthène	2		2-nitropropane	2	
béryllium	2	poumons	nitrosodipropylamine	2	
4,4'-bi-o-toluidine	2		2,2'-(nitrosoimino)biséthanol	2	
bis(chlorométhyle)éther	1	poumons	oxyde de bis(chlorométhyle)	1	
bromoéthylène	2		oxyde de chlorométhyle et de méthyle	1	
1,3-butadiène	2	hémato	oxyde d'éthylène	2	leucémies
cadmium (sels de)	2		oxyde de propylène	2	
captafol	2		oxyde de styrène	2	
cabadox	2		pentachlorophénol	3	
4-chloroaniline	2		pesticides	3	
1-chloro-2,3-époxypropane	2		pétrole (dérivés du)		peau
chlorure de diméthylcarbamoyle	2		plomb et ses composés	3	
chlorure de diméthylsulfamoyle	2		plomb (hydrogéoarsénate)	1	
chlorure de méthyle	3		polybiphényles chlorés	2A(IARC)	
chlorure de vinyle	1	poumons, leucémies, foie	potassium (bromate, chromate et dichromate)	2	
chrome et ses composés	1	poumons	poussières de bois	1 (IARC)	ethmoïde, sinus face
cobalt et ses composés	3		1,3-propanesultone	2	
coke (production de)	1 (IARC)		3-propanolide	2	
4,4'-diaminodiphénylméthane	2	vessie	safrôle	2	
diazométhane	2		silice	1 (IARC)	poumons
dibenzo[a,h]anthracène	2		sodium (dichromate de)	2	
1,2-dibromo-3-chloropropane	2		strontium (chromate de)	2	
1,2-dibromoéthane	2		styrène	2B	
3,3-dichlorobenzidine	2		suies		peau, poumons, vessie
1,4-dichlorobut-2-ène	2		sulfallate	2	
1,2-dichloroéthane	2		sulfate de diéthyle	2	
dichlorométhane	3		sulfate de diméthyle	2	poumons
2,2-dichloro-4,4'-méthylènedianiline	2		sulfate de toluène-2,4-diammonium	2	
1,3-dichloro-2-propanol	2		2,3,7,8-tétrachlorodibenzo- <i>para</i> -dioxine	1 (IARC)	
dichlorure de chromyle	2		tétrachloroéthylène	3	
3,3'-diméthoxybenzidine	2	vessie	tétrachlorure de carbone	3	
3,3'-diméthylbenzidine	2	vessie	thioacétamide	2	
1,2-diméthylhydrazine	2		o-toluidine	2	vessie
N,N-diméthylhydrazine	2		triamide hexaméthylphosphorique	2	
diméthylnitrosamine	2		trichloréthylène	3	
erionite	1		α, α, α-trichlorotoluène	2	
éthylèneimine	2		uréthane	2	
fibres céramiques réfractaires	2				
formaldéhyde	3				
herbicides (2,4,5-TCR, 2,4-D)					
hexachlorobenzène	2				
houille (brais de)		peau, poumons, vessie			
houilles (goudrons de)		peau, poumons, vessie			

page suivante

Substances cancérigènes en milieu professionnel
des catégories 1, 2 et 3 du CIRC



Documents
pour le médecin
du travail
N° 83
3^e trimestre 2000

Substances cancérigènes en milieu professionnel de catégorie 1

Substance	Travailleurs exposés en France ⁽¹⁾	Type de cancer
amiante	138 111	poumons, plèvre
4-aminobiphényle		vessie
arsenic et ses composés	25 920	peau, poumons, foie
benzène	69 575	leucémies
benzidine	1 595	vessie
bis(chlorométhyl)éther	2 250	poumons
chlorure de vinyle	7 951	poumons, leucémies, foie
chrome et ses composés	67 961	poumons
coke (production de) ⁽²⁾		
ériorite		
2-naphtylamine	465	vessie
nickel (sels de)	46 541	ethmoïde, sinus face
oxyde de bis(chlorométhyle)		
oxyde de chlorométhyle et de méthyle		
plomb (hydrogéoarsénate)		
poussières de bois ⁽²⁾	177 949	ethmoïde, sinus face
silice ⁽²⁾	108 164	poumons
2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine ⁽²⁾		

Substances cancérigènes en milieu professionnel de catégorie 3

Substance	Travailleurs exposés en France ⁽¹⁾	Type de cancer
chlorure de méthyle		
cobalt et ses composés	36 138	
dichlorométhane	58 027	
formaldéhyde	307 025	
herbicides (2,4,5-TCP, 2,4-D)		
pentachlorophénol	9 794	
pesticides		
plomb et ses composés	135 474	
trichloréthylène	111 672	
tétrachloroéthylène	140 913	
tétrachlorure de carbone	23 790	

DEFINITIONS

Première catégorie : substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer.

Deuxième catégorie : substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer. Cette présomption est généralement fondée sur des études appropriées à long terme sur l'animal et d'autres informations appropriées.

Troisième catégorie : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante. Il existe des informations issues d'études adéquates sur les animaux, mais elles sont insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie.

NOTES COMMUNES AUX TROIS TABLEAUX

⁽¹⁾ Vincent R., Kauppinen T., Toikkanen J., Pedersen D., Kogevinas M. - CAREX. Système international d'information sur l'exposition professionnelle aux agents cancérigènes en Europe. Résultats des estimations pour la France pendant les années 1990-1993. Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail, 1999, 176, pp. 49-58.

⁽²⁾ Cancérigène pour l'homme d'après l'IARC.

⁽³⁾ Catégorie 2A : probablement cancérigène chez l'homme d'après l'IARC.

⁽⁴⁾ Catégorie 2B : possiblement cancérigène chez l'homme d'après l'IARC.

Substances cancérogènes en milieu professionnel de catégorie 2

Substance	Travailleurs exposés en France (1)	Type de cancer	Substance	Travailleurs exposés en France (1)	Type de cancer
acétate de méthylazoxyméthyle			houilles (goudrons de)		peau, poumons, vessie
acrylamide	13 403		houilles (huiles de)		peau, poumons, vessie
acrylonitrile	5 925	leucémies	hydrazine		
amines aromatiques			hydrazobenzène		
4-aminoazobenzène			hydrocarbures aromatiques poly-		
4-amino-3-fluorophénol			cycliques (sauf fumée de tabac)	117 202	
ammonium (dichromate d')			2-méthoxyaniline		
benzo[a]anthracène			2-méthylaziridine		
benzo[a]pyrène			4,4'-méthylènedi-o-toluidine		
benzo[b]fluoranthène			5-nitrocénaphène		
béryllium	11 620	poumons	2-nitroanisole		
4,4'-bi-o-toluidine			4-nitrobiphényle		
bromoéthylène			nitrophène		
1,3-butadiène	9 584	hémato	2-nitronaphtalène		
cadmium (sels de)	22 034		2-nitropropane		
captafol			nitrosodipropylamine		
cabadox			2,2'-(nitrosoimino)biséthanol		
4-chloroaniline			o-toluidine		vessie
1-chloro-2,3-époxypropane			oxyde d'éthylène	13 320	leucémies
chlorure de diméthylcarbamoyle			oxyde de propylène		
chlorure de diméthylsulfamoyle			oxyde de 7,8-styrène	1 961	
4,4'-diaminodiphénylméthane		vessie	pétrole (dérivés du)		peau
diazométhane			polybiphényles chlorés (PCB) (2)	5 311	
dibenzo[a,h]anthracène			potassium (bromate, chromate		
1,2-dibromo-3-chloropropane			et dichromate)		
1,2-dibromoéthane	9 561		1,3-propanesultone		
3,3-dichlorobenzidine			3-propanolide		
1,4-dichlorobut-2-ène			safrane		
1,2-dichloroéthane			sodium (dichromate de)		
2,2-dichloro-4,4'-méthylènedianiline			strontium (chromate de)		
1,3-dichloro-2-propanol			Styrène (3)	50 058	peau, poumons, vessie
dichlorure de chromyle		vessie	suies		
3,3'-diméthoxybenzidine		vessie	sulfallate		
3,3'-diméthylbenzidine			sulfate de diéthyle	1 248	
1,2-diméthylhydrazine			sulfate de diméthyle	2 932	poumons
N,N-diméthylhydrazine			sulfate de toluène-2,4-diammonium		
diméthylnitrosamine			thioacétamide		
éthylèneimine			α, α, α-trichlorotoluène		
fibres céramiques réfractaires	17 478		triamide hexaméthylphosphorique		
hexachlorobenzène			uréthane		
houille (brais de)		peau, poumons, vessie			

[page suivante](#)

Nomenclature des enzymes du métabolisme des substances cancérogènes

INRS

Documents
pour le médecin
du travail
N° 83
3^e trimestre 2000

257

Nomenclature des enzymes du métabolisme des substances cancérogènes

Nom	Autres dénominations	Abréviation	Numérotation internationale
Enzymes de phase I Monooxygénase aspécifique	Monooxygénase à cytochrome P450, monooxygénase microsomale, aryl-4-monooxygénase, aryl hydrocarbon hydroxylase, P450 microsomale, cytochrome P450 Mspl (Msp1+ = m2) exon7 (1462V)* +Msp1	CYP CYP1A1 CYP1A1*1 CYP1A1*2A CYP1A1*2B CYP1A1*3 CYP1A1*4 CYP2A6 CYP2A6*1 CYP2A6*2 CYP2A6*3 CYP2A6*del CYP2D6 : 50 allèles CYP2E1 : 10 allèles	EC 1.14.14.1
NAD(P)H quinone réductase	Quinone oxydoréductase	NQO (NQO1*1, NQO1*2, NQO1*3)	EC 1.6.5.5
Epoxyde hydrolase	Epoxyde hydratase, arène oxyde hydratase	EH	EC 3.3.2.3
Enzymes de phase II Arylamine N-acétyltransférase	Arylamine acétylase Enzyme de référence (2 allèles = phénotype « acétyleur rapide ») Activité diminuée (2 allèles = phénotype « acétyleur lent ») Activité diminuée	NAT NAT1 : 24 allèles NAT2 : 26 allèles NAT2*4 NAT2*5B NAT2*6A	EC 2.3.1.5
Glutathion S-tranférase	Glutathion S-alkyltransférase, glutathion S-aryl transférase Absence d'enzyme Absence d'enzyme	GST (A/alpha, M/mu, T/theta, P/pi) GSTM GSTM1*A GSTM1*B GSTM1*0 GSTT GSTT1* GSTT1*0	EC 2.5.1.18
Aldéhyde déshydrogénase		GSTP (1*A, 1*B, 1*C, 1*D) ALDH ALDH1 ALDH2	EC 1.2.1.3
Alcool déshydrogénase	Activité enzymatique diminuée	ADH	EC 1.1.1.1

(*) Variation nucléotidique conduisant à la substitution d'une isoleucine en valine