

# Les cancers professionnels. Problèmes actuels et futurs<sup>1</sup>

B. D. Dinman<sup>2</sup>

Institute of Environmental and Industrial Health, University of Michigan (Directeur: Prof. B. D. Dinman)

## Résumé

*L'auteur examine tout d'abord les méthodes qui permettent de connaître les rapports qui peuvent exister entre le cancer et les agents chimiques ou les risques professionnels; il s'agit d'une part de l'expérimentation sur les animaux, d'autre part de l'épidémiologie. Puis il dresse le bilan de nos connaissances actuelles en la matière en analysant successivement les problèmes du passé, c'est-à-dire les substances dont nous sommes certains qu'elles sont cancérigènes, puis les problèmes que nous avons à résoudre à présent, enfin ceux qui se poseront à l'avenir.*

J'aimerais diviser cette revue en deux grandes parties. En premier lieu, je voudrais discuter très brièvement des méthodes qui permettent de mettre en évidence les rapports qui peuvent exister entre le cancer et les agents chimiques ou les risques professionnels. Ensuite, je ferai une revue extensive — mais non nécessairement exhaustive — des produits chimiques et des risques professionnels qui, dans l'état actuel de nos connaissances, présentent un rapport avec le cancer. Au fur et à mesure que je vais m'efforcer de porter un jugement critique sur nos connaissances récentes, on verra que les lacunes de notre savoir représentent précisément les problèmes que nous aurons à résoudre demain. C'est ainsi que je me sens en mesure de cerner les difficultés à venir: pour pouvoir prédire l'avenir, je dépends des ombres que les éventualités futures projettent sur le présent, car je n'ai pas la prétention de posséder le don de prophétie, ni de parler la langue des anges . . .

## A. Les méthodes de recherche

En ce qui concerne les méthodes qui nous autorisent à attribuer le cancer professionnel à des produits chimiques déterminés ou à

certains milieux de travail, elles revêtent actuellement deux formes:

1. l'expérimentation sur les animaux,
2. l'épidémiologie.

### 1. Expérimentation sur les animaux

Je ne m'y attarderai pas, mais elle présente des problèmes particuliers lorsqu'on cherche à en appliquer les résultats à l'être humain.

L'application à l'homme des résultats de recherches sur les animaux soulève quatre questions essentielles:

La première question est de savoir *dans quelle mesure la réaction aux cancérigènes varie suivant l'espèce étudiée*. L'homme, en tant qu'espèce animale, peut réagir ou ne pas réagir de la même façon que d'autres espèces. Cette possibilité fait surgir à son tour la question de savoir si les résultats obtenus avec les animaux sont valables dans le cas des êtres humains. La tendance actuelle des chercheurs est de considérer que si une substance est cancérigène sur plusieurs espèces, il y a de fortes chances qu'elle le soit aussi sur l'homme. Dans le cas opposé, si une seule espèce animale présente des cancers, on considérera ce fait comme un sérieux avertissement à l'égard de la substance testée. Autrement dit, si l'homme doit en faire usage, il devrait être conscient du risque éventuel qu'il court. Il y a un autre aspect à cette question de la variation entre espèces: on peut se demander en effet s'il existe des agents auxquels aucun des animaux usuels de laboratoire n'est sensible, mais qui seraient cancérigènes pour l'homme. Je ne peux répondre à cette question; il me suffit de préciser qu'à mon avis ce problème existe, par exemple dans le cas de l'arsenic.

La deuxième question est celle des *doses qu'emploient les expérimentateurs* pour produire le cancer chez les animaux. Il est de pratique courante d'utiliser la dose la plus massive qui soit compatible avec la survie

<sup>1</sup> Exposé fait le 24 février 1972 à Lausanne, au Groupement romand d'Hygiène industrielle et de Médecine du Travail.

<sup>2</sup> Consultant au BIT et à l'OMS.

de l'animal, afin d'obtenir le plus grand nombre possible de tumeurs. Cette méthode permet d'éviter la confusion d'un petit nombre de tumeurs expérimentales avec des tumeurs qui surviendraient de façon naturelle; mais elle empêche, par contre, de distinguer clairement le *potentiel cancérrogène*, qui a une importance capitale pour le médecin du travail. L'expérimentateur cherche seulement à découvrir si une substance est cancérrogène; il laissera sans réponse la question des avoir si des contrôles techniques permettraient d'éviter le cancer professionnel en réduisant au minimum l'exposition à tel et tel produit chimique. En fait, la question se résoud à savoir s'il existe des *seuils* à l'activité des substances cancérrogènes; j'examinerai ce problème sous peu. Qu'il me suffise maintenant de dire que *toute* substance susceptible d'être cancérrogène, quelle que soit la dose utilisée dans l'expérimentation, doit être étudiée de manière approfondie avant que l'on puisse envisager son utilisation. Quand il s'agit de la vie humaine, la plus grande prudence est de rigueur.

La troisième question concerne les *différences dans la localisation des tumeurs chez les animaux et chez l'homme*. Je citerai comme exemple la benzidine, qui provoque chez l'homme le cancer de la vessie, mais entraîne chez diverses espèces animales tantôt des hépatomes ou des cancers du côlon, tantôt des neurinomes de l'acoustique [1], le cancer de la vessie ne survenant que chez le chien et avec de grandes difficultés. Cette variété de réponses signifie évidemment que la dégradation métabolique et la carcinogénèse se produisent dans des tissus différents. Du point de vue du risque pour l'homme, on peut considérer ces faits de la même manière que les données sur les doses, en ce sens que la découverte d'effets cancérrogènes sur l'animal, bien qu'ils se situent ailleurs que chez l'homme, doit inciter à la prudence.

La quatrième question, qui est de loin la plus importante et la plus difficile à résoudre, est de savoir s'il existe un *seuil en matière d'action cancérrogène*. Le problème est d'autant plus complexe qu'il est maintenant bien établi que chaque agression d'une molécule d'ADN laisse nécessairement une empreinte résiduelle, qui peut ne s'exprimer par aucune anomalie fonctionnelle, mais demeure néanmoins comme une aberration latente. L'effet des agressions successives est donc cumulatif, par opposition à la toxicité en soi. Si on laisse de côté la découverte récente d'une autorégénération possible de l'ADN, on comprendra tout de suite qu'un effet cumulatif entraîne des difficultés presque insurmontables dans la détermination d'un seuil. En bref, il existe toute une école de chercheurs qui n'admettent pas de seuil dans la carcinogénèse. D'autres, en particulier le Prof. *Herman Druckray* [2], estiment qu'il y a des seuils. C'est à l'avis de ces derniers que je me range, pour des raisons que j'ai longuement exposées dans un article paru dans la revue américaine *Science* [3]. Disons simplement pour l'instant que c'est là une question qui n'est pas encore tranchée. Il est possible que, dans un an ou deux, la réponse soit donnée par une expérience actuellement en cours aux Etats-Unis, et baptisée «Méga-souris».

En relation étroite avec la question du seuil, il y a celle des variations de puissance des substances cancérrogènes. Il est clair que cette carcinogénicité varie considérablement; si l'on y réfléchit, on aboutit rapidement à la constatation que ce problème s'imbrique avec celui de l'existence des seuils d'activité. Bien qu'il ne me soit pas possible d'apporter des réponses définitives, je devais mentionner cette question de la puissance cancérrogène puisqu'elle nous conduit à la seconde grande méthode de recherche dans le domaine de la carcinogénèse: l'épidémiologie.

## II. Épidémiologie

La méthode épidémiologique repose sur l'étude systématique d'une population exposée, qu'on compare avec une autre population de nature *entièrement comparable*, à la seule différence que cette population témoin n'est pas exposée au risque. Tout en représentant la situation *idéale*, on comprendra immédiatement que la similitude de deux populations, comparables en *tous* points, sauf en ce qui concerne le risque particulier auquel l'une d'entre elles est exposée, ne peut être que théorique. Le cancer professionnel étant une affaire de longue haleine, il faudra suivre ces deux populations pendant une longue période (pas nécessairement durant toute la période de latence, une quinzaine d'années mais au moins pendant cinq ans). Dans un groupe professionnel, il y a constamment des arrivées et des départs, et les partants, dont l'importance est souvent déterminante (ils sont fréquemment handicapés), sont perdus pour l'enquête. C'est pourquoi les contrôles doivent être complets et minutieux, et ils coûtent cher (pour avoir une idée de ces difficultés, je renvoie à l'étude de Lloyd sur les ouvriers des cokeries).

Les mêmes considérations s'appliquent au groupe témoin. Les groupes témoins sont fréquemment choisis parmi une population non industrielle, et bien des épidémiologistes estiment qu'elle n'est pas pareille à une population ouvrière. Je crois personnellement que les faits tendent à confirmer ce point de vue. En tout cas, il ne faut pas tirer de statistiques nationales une incidence comparative du cancer; il faut que les statistiques utilisées à titre de comparaison proviennent de la région même où l'industrie étudiée est implantée. Une autre difficulté que rencontrent les épidémiologistes concerne l'exactitude des diagnostics finalement retenus dans chacune des deux populations, c'est-à-dire le nombre de cas mal diagnostiqués ou non diagnostiqués.

Si l'on cherche à appliquer ces données aux travailleurs de l'industrie, d'autres faits viennent encore grossir les difficultés. On sait que dans l'industrie chimique, il suffit de très peu de personnes pour assurer une production importante. En outre, les ouvriers de la chimie s'occupent un jour d'un procédé, un autre mois d'un autre produit; ils sont très mobiles. C'est pourquoi il est presque impossible, dans cette industrie, d'établir une anamnèse correcte d'une exposition professionnelle. Il est en outre bien difficile de rassembler un groupe suffisamment nombreux, à moins d'étudier l'industrie tout entière. En fait, bien qu'en disant cela, je risque d'être taxé d'hérésie, je ne pense pas que les entreprises de la chimie constituent le milieu où il faut effectuer une étude de ce genre; j'en suis venu à la conclusion que le milieu à étudier est celui des nombreux utilisateurs de produits chimiques, en dehors de l'industrie chimique proprement dite. Dans ce cas, l'exposition ne s'étend habituellement qu'à un nombre limité de produits, voire à un seul (un exemple probant est l'enquête de Selikoff [4] sur les utilisateurs de l'amiante, plutôt que sur les fabricants d'amiante). En résumé, il faudra disposer de populations nombreuses, choisies de préférence parmi les *utilisateurs de produits chimiques*.

Quels résultats la méthode épidémiologique a-t-elle permis d'obtenir jusqu'à présent? En premier lieu, elle a démontré l'existence de cancers surtout quand l'incidence prévue était faible, c'est-à-dire de cancers à localisations inhabituelles, comme ceux de la vessie ou des sinus de la face. Elle s'est également révélée efficace dans les cas d'exposition à des cancérogènes puissants, comme par exemple la bêta-naphtylamine. On comprendra mieux par là en quoi consiste la faiblesse de l'épidémiologie: c'est une méthode qui manque de sensibilité. Autrement dit, à moins d'une différence grossière (due à un agent très actif), entraînant un cancer inha-

bituel (comme celui des sinus de la face), la plupart des études épidémiologiques ont été jusqu'ici incapables d'établir des rapports certains de cause à effet. Alors qu'il faudrait procéder à une enquête portant sur des populations importantes quand on étudie une tumeur commune, j'ai montré précédemment que la méthode épidémiologique se heurte à des difficultés supplémentaires quand on travaille sur de grandes populations. Incidemment, j'aimerais souligner que, si les registres nationaux du cancer paraissent intéressants, ils ne pourront fournir au mieux que des indices sur la carcinogénicité d'une exposition professionnelle, tant qu'on n'aura pas incorporé à ces registres de meilleures anamnèses professionnelles.

Je n'ai évoqué que certains aspects de la méthode épidémiologique, mais je voudrais insister sur la différence qu'il y a entre une véritable enquête épidémiologique et la compilation d'observations faites sans souci des techniques d'échantillonnage. A mon avis, les compilations de ce genre ne fournissent guère plus que des indices vagues, et ne peuvent pas être utilisées comme la preuve de bonnes corrélations. Ceux qui s'intéressent à ce que l'on peut considérer comme une bonne épidémiologie peuvent consulter les travaux de R. A. M. Case [5] et de Richard Doll [6]. Comme d'habitude, il faut aller en Grande-Bretagne pour trouver une excellente épidémiologie, bien que le travail de Lloyd [7] aux Etats-Unis ait également fait date.

#### B. Bilan de nos connaissances

Je me propose maintenant de faire le bilan de nos connaissances actuelles sur le cancer professionnel. Selon l'importance des preuves accumulées, on peut diviser les problèmes se rapportant au cancer professionnel en trois groupes: ceux du passé, ceux du présent, et ceux qui seront sans doute nos

problèmes d'avenir. J'entends par là que si notre connaissance est complète, nous n'avons plus affaire à un problème scientifique, mais plutôt à des décisions à prendre sur le plan économique ou administratif. Au contraire, dans les domaines où nos connaissances ne sont pas encore absolument complètes, se posent les questions scientifiques auxquelles nous devons faire face aujourd'hui. Enfin, là où nous commençons tout juste à percevoir des problèmes, se situe le champ des investigations de demain.

#### 1. Problèmes passés

Dans le souci de respecter la chronologie, je commencerai par les problèmes du passé, et je parlerai d'abord brièvement de deux produits sur lesquels je considère que nous sommes au clair: la *bêta-naphtylamine* et la *4-aminobiphényl*. Tous deux sont des cancérrogènes puissants, produisant chez l'homme des cancers de la vessie. Ils ont donc une localisation relativement inhabituelle.

En ce qui concerne l'*amiante*, je pense que si son rôle est clair à propos des cancers du poumon (carcinomes et mésothéliomes), je ne crois pas que nous sachions encore lequel des composants minéraux de l'asbeste en est responsable.

Ce que je dis de l'*amiante* vaut également pour les *goudrons* et les *huiles minérales*; divers cancérrogènes hétérocycliques sont manifestement présents dans certains de ces produits, mais on ne sait pas vraiment lesquels sont responsables des tumeurs de la peau et des poumons chez l'homme. Les huiles de coupe dites raffinées aux solvants ont sans doute résolu la question pour les ouvriers sur métaux, mais il y a encore bien des problèmes dans ce domaine pour le personnel exposé à certains goudrons de houille, comme dans les cokeries et les usines à gaz; ces dernières vont disparaître d'Europe, comme elles ont disparu des Etats-Unis, à mesure que l'on fera davantage ap-

	Epidémiologie	Substances	Expérimentation
Problèmes passés	+	béta-naphthylamine	+
	+	4-aminobiphényl	+
	+	asbeste	+
	+	huiles minérales	+
	+	goudrons	+
	+	benzidine chromates	— —
Problèmes présents	+	«bois»	—
	?	béryllium	+
	?	4-nitrobiphényl	+
	?	arsenic	—
	?	alpha-naphthylamine hématite (oxyde de fer)	— — ?
Problèmes futurs	—	plomb	+
	—	4,4'-méthylène- bis-o-chloro- aniline	+
	—	4,4'-di-amino- diphényl- méthane	+
	—		

Tableau résumant nos connaissances actuelles sur les cancérogènes

pel au gaz naturel; c'est pourquoi, bien qu'il y ait encore à ce sujet des questions restées sans réponse, je les ai classées parmi les problèmes du passé.

Quant à la *benzidine*, quoique la mise en évidence de tumeurs de la vessie ne soit pas entièrement concluante, je crois que les données de l'épidémiologie sont solides; par ailleurs, je suis convaincu que ce composé est un cancérogène pour l'homme, du fait même de la variété des autres tumeurs qu'il engendre chez les animaux.

Enfin, je place les minerais de *chromates*, en particulier en ce qui concerne leur extraction et leur purification, parmi les problèmes du passé, quoique avec certaines réserves. Comme je l'ai indiqué sur le tableau,

les expériences faites sur les animaux par *Hueper et Payne* [8] ne sont pas probantes; cependant, un récent rapport de *Laskin* [9], de l'Université de New York, est troublant, car il signale une incidence faible, mais certaine, des tumeurs produites chez le rat avec des chromates relativement simples, tels que le chromate de calcium. C'est pourquoi, bien que j'aie classé les cancers dus aux chromates parmi les problèmes du passé, il est possible qu'on ait là un problème de l'avenir, en raison des nombreuses utilisations des chromates (par exemple dans la galvanoplastie, la fabrication des pigments, etc.), et aussi parce que les tumeurs expérimentales par les chromates ont une incidence faible et qu'elles affectent une localisation habituelle du cancer chez l'homme.

## II. Problèmes présents

En poursuivant ma classification, j'arrive à un groupe de substances au sujet desquelles nos connaissances sont loin d'être satisfaisantes, en sorte qu'il nous faut les considérer comme nos problèmes actuels.

Le *bois* est un matériau bien curieux; je me réfère aux dernières études d'*Acheson*, qui signalent une fréquence relativement élevée du cancer des sinus du nez chez les ouvriers des fabriques de meubles en Grande-Bretagne [10]. Selon des données épidémiologiques assez sérieuses, des ouvriers travaillant toute une gamme de bois durs ont été atteints. Selon le Prof. *Van den Burgh* de l'Université de Louvain, on observe le même phénomène dans le Registre national belge du cancer [11]. Personne ne sait quel est l'agent cancérogène. Résulte-t-il d'une pyrolyse partielle de la poussière de bois, provoquée par la chaleur de friction des scies à grande vitesse? On ne sait pas.

J'en viens maintenant à une autre catégorie de substances, dont la première est le *béryllium*. Les informations sont nettes quant à la possibilité de provoquer expérimentalement

le cancer du poumon, mais les preuves de sa carcinogénicité pour l'homme sont moins claires. Bien que j'aie entendu parler de cancers du poumon chez des ouvriers exposés au béryllium, le Registre américain du béryllium n'en fournit pas la preuve. Une étude quasi épidémiologique a été faite par *Man-cuso* et *el-Attar* [12], mais leur méthode (qui consiste à utiliser les dossiers de la Sécurité Sociale pour obtenir les anamnèses professionnelles) est hautement sujette à caution. Tout cela est d'autant plus étrange que le béryllium est employé dans l'industrie depuis 1930. C'est pourquoi, en dépit de la longue période de latence propre à tous les cancers, il semble un peu surprenant qu'aucune preuve de sa carcinogénicité pour l'homme n'ait pu être mise encore en évidence. Il est possible toutefois que nous assistions à la combinaison d'une population exposée, relativement faible numériquement, et d'une localisation cancéreuse banale, puisqu'il s'agit des poumons. La question est encore compliquée par la haute toxicité de ce métal, ce qui diminue le nombre des survivants à long terme, susceptibles de démontrer le risque tumoral. La même situation se retrouve avec l'acétate et le phosphate de plomb, dont je parlerai plus loin. Il est donc certain que le béryllium est un de nos problèmes du présent, et qu'il va être difficile de le résoudre avec les méthodes épidémiologiques actuelles.

Le *4-nitrobiphényl* est à placer dans la même catégorie que le béryllium, mais pour des raisons différentes: c'est manifestement un cancérigène expérimental, mais nous manquons de données épidémiologiques sûres. Cette incertitude tient à ce que ce produit a probablement été présent, en tant que polluant, lors de la fabrication du 4-aminobiphényl. C'est pourquoi la question de la preuve épidémiologique de sa carcinogénicité pour l'homme est encore ouverte.

Dans un autre groupe, on peut placer l'*alpha-*

*naphtylamine*. Cette fois, ce sont en fait les recherches sur les animaux qui manquent, car toutes celles qui ont été faites jusqu'à ce jour n'ont pas éliminé de façon satisfaisante la possibilité qu'une petite quantité de l'isomère bêta ait été présente. En revanche, les données épidémiologiques recueillies par *Case* sont impressionnantes, bien que les groupes exposés soient numériquement faibles et que la question d'une contamination éventuelle par la bêta-naphtylamine reste ouverte. On m'a communiqué personnellement que des tumeurs de la vessie semblent se produire chez des travailleurs exposés uniquement à l'alpha-naphtylamine. Mais de nouveau, il y avait une contamination par la forme bêta dans la proportion de 1 à 5%.

Deux raisons justifient qu'on s'étende à propos de l'alpha-naphtylamine: la première a trait aux difficultés auxquelles je viens de faire allusion; la seconde est que cela nous conduit à un autre problème dont l'ampleur est considérable, à savoir la *présence de traces de substances cancérigènes dans des produits qui ne le sont pas*. Il y a là un domaine que, jusqu'à maintenant, nous avons tout juste réussi à envisager. Nous savons tous par exemple qu'il est possible de détecter des quantités mesurables de bêta-naphtylamine dans l'alpha, de même qu'il y a certainement des traces mesurables d'aflatoxine dans les produits provenant de l'arachide, du safrol et de l'isosafrol qu'on trouve en diverses épices d'usage courant, etc. A ceux qui objecteraient que l'homme tolère ces cancérigènes depuis qu'il a pour la première fois mis sa viande à griller, à l'âge des cavernes, ou qu'il a préparé ses repas avec des épices contenant du safrol, sans apparemment en souffrir, je répondrai qu'il y a néanmoins une école de chercheurs (je citerai *Hueper* à cet égard) pour qui *tous* les cancers ont une origine exogène. Je ne pense pas personnellement que ce soit le cas, mais lorsqu'on a affaire à une maladie

dont la cause est inconnue, l'opinion qu'on exprime est une question de foi et non de connaissance. De toutes manières, il y a là un problème qui n'a pas encore été attaqué, à savoir si les cancérrogènes à l'état de traces jouent un rôle, et combien nous pouvons en tolérer. Je doute beaucoup que l'on parvienne à résoudre cette question scientifiquement. Bref, comme je l'ai dit précédemment au sujet des limitations inhérentes à la méthode épidémiologique, comment pourrait-on réunir suffisamment de cas d'exposition à un cancérrogène faible pendant une longue période, ainsi qu'un groupe témoin équivalent, dont nous saurions certains qu'il n'aurait été exposé à aucun cancérrogène? Et comment oserions-nous affirmer que les deux, trois ou dix cas en excédent, par rapport au groupe témoin, représentent la preuve d'une relation significative avec le cancérrogène faible étudié? Logiquement, tout cela doit nous amener à davantage de problèmes pour demain.

La dernière substance que j'ai placée dans la catégorie des problèmes actuels est l'*arsenic*. Bien qu'il y ait une multitude d'observations, comme par exemple celles qui se rapportent aux vigneronnes [13], celles-ci n'ont pas été collectées d'une manière qui corresponde à une bonne épidémiologie. Il existe, bien sûr, l'enquête de *Hill et Fanning* [14] dans les entreprises procédant aux bains parasitocides pour moutons; celle-ci est convaincante pour les tumeurs de la peau, mais elle l'est moins pour celles du poumon. Une bonne étude épidémiologique a été faite récemment par *Lee et Fraumeni* [15] chez des ouvriers de fonderie. Cependant on se trouvait aussi en présence d'une exposition chronique à l'anhydride sulfureux ( $SO_2$ ), qui a pu exercer une action synergique sur la clearance respiratoire, potentialisant ainsi un cancérrogène faible, en lui permettant un contact plus prolongé avec l'épithélium trachéo-bronchique. Les investigations au sujet de

l'arsenic sont compliquées par l'impossibilité de reproduire de façon satisfaisante des tumeurs chez l'animal. Ici encore, en raison de la toxicité de l'arsenic, il est difficile d'obtenir des survivants, ce qui diminue le nombre des cas d'exposition de longue durée. Peut-être avons-nous affaire à un cancérrogène faible; je l'espère, parce que j'aime beaucoup les huîtres, et que la teneur propre des crustacés en arsenic est assez élevée.

### III. Problèmes futurs

J'en viens enfin à une catégorie de substances qui sont à peine connues et que je classerai par conséquent parmi les problèmes de demain. La première est l'*oxyde de fer*, ou plus exactement la question du cancer du poumon dans les mines d'hématite. Les données fournies par l'épidémiologie sont ici moins contestables, mais je peux m'abstenir de parler des données expérimentales, car elles ne sont probablement pas en rapport avec le problème (il s'agissait d'injections intracutanées de dextrane de fer). L'étude entreprise récemment en Grande-Bretagne par *Boyd, Doll* et leurs collègues [16] est convaincante, mais cela reste encore problématique si le fer en soi a une action cancérrogène. Je pense en particulier aux substances dérivées du radon (donnant jusqu'à 300 pico-curies par mètre cube d'air) que l'on a découvertes dans les mines; comme il s'agit de nucléides éphémères, on ne les trouve plus dans le minerai quand celui-ci arrive en surface. Il faut relever également qu'*aucune* élévation du taux de cancer du poumon n'a été observé chez les ouvriers manipulant le minerai en surface. Une situation analogue avait été décrite par *De Villiers* [17] dans les mines de spath fluor à Terre-Neuve au Canada. Un problème similaire de cancer du poumon existe probablement en Lorraine [18]. Nous devons en déduire pour l'avenir qu'il nous faudra, à mon avis, examiner de beaucoup plus près toutes les opéra-

tions minières. Je pense qu'il existe réellement la possibilité d'une contamination par du radium ou de l'uranium dans d'autres opérations minières. La seule manière de le détecter est de contrôler la radio-activité dans les mines. Un autre aspect du problème que nous devons examiner est de savoir si les ouvriers exposés à l'oxyde de fer en soi (par exemple dans la métallurgie), font davantage de cancers du poumon. Dans ce groupe industriel, les enquêtes épidémiologiques sont équivoques; les résultats de *Kennaway* et *Kennaway* [19] s'opposent à ceux de *Doll* (1953, [20]), et l'on ne sait pas si la présence de silice joue un rôle ou non.

J'en viens maintenant à la dernière catégorie de substances, qui risquent de devenir très importantes (ou qui le sont déjà) du fait de leurs applications industrielles, et au sujet desquelles on commence à recueillir des données expérimentales sur les animaux. Je voudrais en premier lieu aborder deux produits actuellement importants dans l'industrie, l'acétate et le phosphate de plomb. Ces deux substances ont produit des tumeurs rénales chez des rats et des souris. On doit cependant signaler que les résultats (surtout chez les rats) ont été inconstants, excepté sur un aspect, à savoir que les doses données ont été très fortes et qu'il y a eu beaucoup de morts parmi les animaux d'expérience. On peut en conclure qu'une exposition chronique à des doses si élevées ne se présentera probablement jamais chez l'homme, car les effets en seraient catastrophiques qu'il serait impossible qu'elle survienne de façon chronique de nos jours. Certes, et je rappelle mes considérations du début sur l'existence ou non de seuils, on pourrait théoriquement avoir une inquiétude dans le cas d'une substance expérimentalement cancérogène à fortes doses, si, comme pour le plomb, une population importante y est exposée; en effet, si l'on tient compte de la distribution normale des réactions à un produit

chimique externe, il pourrait y avoir quelqu'un qui présenterait un cancer, parce qu'il serait l'une des rares personnes qui se trouvent à la queue de la distribution normale et qui sont sensibles à des doses très faibles. Je me hâte d'ajouter qu'il s'agit en l'occurrence d'une possibilité théorique générale, et que celui qui voudrait démontrer une telle relation dans un cas isolé aurait une tâche bien difficile à remplir.

Des données expérimentales récentes sur certaines amines di-aromatiques, dont l'usage est considérable sinon prometteur, dans la fabrication des plastiques, donnent à penser qu'il s'agit là de substances qui ont une importance potentielle plus grande que le plomb. Je parlerai d'abord du 4,4-méthylène-bis-o-chloro-aniline. A noter la ressemblance de ce composé avec le 4-amino-diphényl (voir fig. 1). Son importance provient

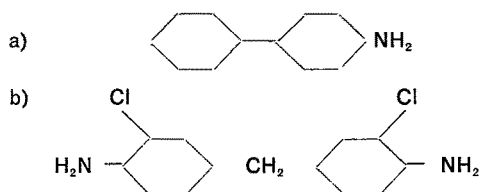


Fig. 1 Ressemblance entre le 4-amino-diphényl (a) et le 4,4'-méthylène-bis-o-chloro-aniline (b)

du fait qu'il s'agit d'un agent durcisseur utilisé dans le moulage des plastiques à base de polyuréthanes. Mille à mille cinq cents tonnes de cette substance ont été produites aux Etats-Unis en 1970. Or, elle a donné chez le rat et le chien des carcinomes du foie et des adénomes pulmonaires. Par bonheur, cette substance est utilisée en quantités proportionnellement si petites que le matériel polymérisé ne devrait pas contenir de diamines libres. Toutefois, selon des observations non publiées du groupe de *Nelson* [21] à l'Université de New York, il est possible que des amines en excès, et par conséquent



à l'état libre, subsistent dans un échantillon de mousse de polyuréthane. On ne sait pas encore si c'est ce composé, dont j'ai parlé plus haut, qui est présent; mais on a montré que des tumeurs du poumon pouvaient être provoquées chez des rats exposés aux poussières provenant du sciage du matériau polymérisé. De sérieuses précautions devraient donc être prises à l'égard des ouvriers occupés au durcissement des mousses ou des polymères contenant cette diamine.

Un autre composé analogue est le produit voisin non chloré, appelé *4,4'-di-amino-diphénylméthane* (voir fig. 2)). L'administration

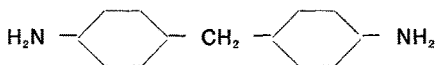


Fig. 2 4,4'-di-amino-diphénylméthane

de cette substance au rat, par voie orale, entraîne des tumeurs multiples (surtout des hépatomes). Si la plus grande partie de la production (six mille tonnes aux Etats-Unis en 1970) se fait sous la forme des di- et triamines, environ mille tonnes du monomère ont été produites pour être utilisées, comme intermédiaires, dans le processus de la fabrication des polyamines et de certaines fibres à base de polyamides, comme durcisseur de résines époxydes et de polyuréthanes, dans la préparation d'anticorrosifs, de colorants azoïques, ainsi qu'en laboratoire dans le dosage du tungstène et de sulfates. Comme polluant accidentel de la farine, on sait que cette substance a entraîné des cas de jaunisse chez l'homme (*Kopelman* [22]), mais on ne connaît pas de cas ayant une origine professionnelle, malgré qu'il y ait des travailleurs exposés. D'autres cancérrogènes (par exemple les di-nitrosoamines) nous ont appris que des atteintes hépatiques peuvent constituer une étape intermédiaire, suivie par la formation de tumeurs du foie. C'est pourquoi, bien qu'il semble n'y avoir eu dans l'in-

dustrie que des expositions subliminales, la prudence s'impose dans l'utilisation de cette substance. En outre, en raison de la longue période de latence qui caractérise la carcinogenèse chimique chez l'homme, on ne saurait actuellement déterminer si de telles expositions subliminales sont à la longue vraiment inoffensives.

### C. Conclusions

Si je voulais résumer l'essentiel de ce que je viens d'exposer, je crois que l'on pourrait dire que tout se ramène à savoir s'il existe un seuil ou non à la carcinogenèse. C'est la grande question d'aujourd'hui, et ce sera celle de demain. L'expérience «Méga-souris» va peut-être nous apporter une réponse; je doute cependant qu'elle en apporte vraiment une, car le propre d'expériences scientifiques à si large échelle est de soulever plus de problèmes qu'elles n'en résolvent. Je soupçonne qu'il existe un seuil, pour les raisons que j'ai exposées dans un article de la revue américaine *Science* [3], mais la preuve manque encore. Je pense que nous avons besoin d'informations qui nous permettent de savoir ce qu'il en est vraiment dans cette question des seuils, car (je n'en ai parlé qu'en passant), il y a des cancérrogènes tout autour de nous à l'état naturel, tels que le safrol, l'isosafrol, les aflatoxines, les stérigmatocystines, et d'autres qui ne sont pas encore découverts. Comme l'a dit une fois un célèbre professeur de bactériologie: «Nous sommes entourés d'assassins.» Ces assassins se présentent sous la forme de cancérrogènes naturels, et ils surviendront en quantités croissantes, étant donné que l'homme en fabrique. Nous pouvons tenter d'en contrôler l'utilisation et de protéger l'environnement humain, en évitant leur emploi, mais ils subsisteront comme polluants, connus ou inconnus. C'est pourquoi il est si important de savoir si nous pouvons suppor-

ter la présence d'un, de dix, de cent ou de mille de ces assassins. Dans ce domaine de la carcinogenèse d'origine chimique ou provoquée par l'environnement, je crois que cette question de l'existence ou non de seuils est le grand problème d'aujourd'hui et de demain.

#### Bibliographie

- [1] Spitz S., Maguigan W. H. and Dobriner K.: The carcinogenic action of benzidine. *Cancer* 3, 789 to 804 (1950).
- [2] Druckrey H., Schmähl D., Ditschler W. and Schildbach A.: Quantitative Analyse der experimentellen Krebs erzeugung. *Naturwissenschaften* 49, 217-228 (1962).
- [3] Dinman B. D.: "Non-Concept" of "No-Threshold": Chemicals in the environment. *Science* 175; 495 to 497 (1972).
- [4] Selikoff I. J., Churg and Hammond E. C.: The occurrence of asbestosis among insulation workers in the United States. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 132, 139-155 (1965).
- [5] Case R. A. M., Hosker M. E., McDonald D. B. and Pearson J. T.: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Brit. J. Industr. Med.* 11, 75-104 (1954).
- [6] Doll R., Fisher R. E. W., Gammon E. J. et al.: Mortality of gasworkers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis and pneumoconiosis. *Brit. J. Industr. Med.* 22, 1-12 (1965).
- [7] Lloyd J. W.: Long-term mortality study of steelworkers. V Respiratory cancer in coke plant workers. *J. Occupat. Med.* 13, 53-68 (1971).
- [8] Hueper W. C. and Payne W. W.: Experimental studies in metal carcinogenesis. Chromium, nickel, iron, arsenic. *Arch. Environ. Hlth.* 5, 445 to 462 (1962).
- [9] Laskin S., Kuschner M. and Drew R.T.: Inhalation Carcinogenesis, AEC Symposium Ser. no. 18, U.S. Atomic Energy Commission, Washington, D.C. (1970).
- [10] Acheson E. D., Hadfield E. H. and Macbeth R. G.: Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers. *Lancet* 1, 311-312 (1967).
- [11] Van den Burgh H.: Communication personnelle.
- [12] Mancuso T. F. and el-Attar A. A.: Cohort study of workers exposed to beta-naphthylamine and benzidine. *J. Occup. Med.* 9, 277-285 (1967).
- [13] Braun W.: Krebs an Haut und inneren Organen, hervorgerufen durch Arsen. *Dtsch. Med. Wschr.* 83, 870-872 (1958).
- [14] Hill A. B. and Fanning E. L.: I. Mortality experience in the factory. *Brit. J. Industr. Med.* 5, 2-15 (1948).
- [15] Lee A. M. and Fraumeni J. F. Jr.: Arsenic and respiratory cancer in man an occupational study. *J. Nat. Cancer Inst.* 42, 1045-1052 (1969).
- [16] Boyd J. T., Doll R., Faulds J. S. et al.: Cancer of the lung in iron ore (haematite) miners. *Brit. J. Industr. Med.* 27, 97-105 (1970).
- [17] De Villiers A. J. and Windish J. P.: Lung cancer in a fluorspar mining community I. Radiation, dust, and mortality experience. *Brit. J. Industr. Med.* 21, 94-109 (1964).
- [18] Rousset J., Pernot G., Schoumacher P. et al.: Considérations statistiques sur le cancer bronchique du mineur de fer du bassin de Lorraine 1. *J. Radiol. Electr.* 45, 541-546 (1964).
- [19] Kennaway E. L. and Kennaway N. M.: A further study of the incidence of cancer of the lung and larynx. *Brit. J. Cancer* 1, 260-298 (1947).
- [20] Doll R.: *Brit. J. Industr. Med.* 10, 225 (1953).
- [21] Nelson N.: Personal communication
- [22] Kopelman H., Robertson M. H., Sanders P. G. et al.: The Epping jaundice. *Brit. Med. J.* 1, 514-516 (1966)

#### Summary

The author first examines the methods whereby the associations are made between chemical agents or working exposures and cancer, that is animal experimentation and epidemiology. He then outlines the present status of knowledge about the subject and gives details successively on yesterday's problems - e.g. substances which are certainly carcinogenic - then the problems of today and tomorrow.

#### Adresse de l'auteur:

Prof. B. D. Dinman, Institute of Environmental and Industrial Health, University of Michigan, School of Public Health, Ann Arbor, Michigan 48104 USA