

2010

Revue sélective de la littérature (1995 à 2009) sur la cancérogénicité du trichloroéthylène (TCE)

Pete Watts

BIBRA, Toxicology Advice & Consulting Ltd

Dick Heederik

Utrecht University

G.B.G.J. (Frits) van Rooy

Utrecht University

Suivez ce contenu et d'autres travaux à l'adresse suivante: <https://pharesst.irsst.qc.ca/expertises-revues>

Citation recommandée

Watts, P., Heederik, D. et Van Rooy, G. B. G. J. (2010). *Revue sélective de la littérature (1995 à 2009) sur la cancérogénicité du trichloroéthylène (TCE)* (Rapport n° R-654). IRSST.

Ce document vous est proposé en libre accès et gratuitement par PhareSST. Il a été accepté pour inclusion dans États de la question, rapports d'expertise et revues de littérature par un administrateur autorisé de PhareSST. Pour plus d'informations, veuillez contacter pharesst@irsst.qc.ca.

Substances chimiques et agents biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-654



**Revue sélective de la littérature (1995 à 2009)
sur la cancérogénicité du trichloroéthylène (TCE)**

*Pete Watts
Dick Heederik
G.B.G.J. (Frits) van Rooy*



Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES

travaillent pour vous !

Mission

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST. Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales
2010
ISBN : 978-2-89631-474-4 (version imprimée)
ISBN : 978-2-89631-475-1 (PDF)
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
juillet 2010

Substances chimiques et agents biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-654

Revue sélective de la littérature (1995 à 2009) sur la cancérogénicité du trichloroéthylène (TCE)

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

*Pete Watts,
BIBRA, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Royaume-Uni*

*Dick Heederik et G.B.G.J. (Frits) van Rooy,
Université d'Utrecht, Pays-Bas*

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Elle porte sur les conséquences de l'exposition au trichloroéthylène (TCE) en milieu de travail. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	1
2. RÉSUMÉ DE LA QUESTION, CONNAISSANCES ACTUELLES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	1
3. MÉTHODOLOGIE.....	3
3.1 Publications récentes (1995 à 2009) sur le cancer	3
3.2 Publications antérieures (avant 1995) sur le cancer	4
3.3 Tumeurs chez les rongeurs – Mode d'action et pertinence des données pour les humains.....	5
4. RÉSULTATS.....	5
4.1 Aperçu des données épidémiologiques sur le cancer (jusqu'en 1995).....	5
4.2 Épidémiologie du cancer (1995-2009)	10
4.2.1 Généralités	10
4.2.2 Exposition évaluée par surveillance biologique	10
4.2.3 Exposition évaluée selon des matrices d'exposition professionnelle.....	12
4.2.4 Exposition évaluée selon les antécédents de travail	17
4.3 Aperçu des études sur le cancer chez les animaux de laboratoire (jusqu'en 1995) ..	19
4.3.1 Aperçu de l'IARC.....	19
4.3.2 Études sur l'exposition par voie orale chez des souris	20
4.3.3 Études sur l'exposition par voie orale chez des rats	21
4.3.4 Études sur l'exposition par inhalation chez des souris.....	23
4.3.5 Études sur l'exposition par inhalation chez des rats.....	24
4.3.6 Études sur l'exposition par inhalation chez des hamsters	25
4.3.7 Études sur l'exposition par voie cutanée chez des souris.....	26
4.4 Données sur le cancer chez les animaux de laboratoire (1995-2009)	26
4.5 Aperçu des modes d'action tumorigène du TCE chez les animaux de laboratoire ..	27
4.5.1 Remarques générales	27
4.5.2 Mode d'action du TCE – Tumeurs chez les rongeurs	27
4.6 TCE et formation de tumeurs selon la voie d'exposition	39

5. ANALYSE (INCLUANT LA PORTÉE ET LES LIMITES DES RÉSULTATS).....	40
5.1 Cancérogénicité du TCE – Vue d'ensemble des études menées sur des animaux de laboratoire	40
5.2 Cancérogénicité du TCE – Vue d'ensemble des études épidémiologiques	41
5.3 Voie d'exposition au TCE et tissus cibles.....	46
5.4 Influence de la durée d'exposition et de la période de latence sur le risque de cancer	47
6. CONCLUSION	47
6.1 TCE et cancer chez les animaux de laboratoire.....	47
6.2 TCE et cancer chez les humains	48
6.3 Voie d'exposition au TCE et tissus cibles.....	50

1. INTRODUCTION

L'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) a chargé des scientifiques de l'Université d'Utrecht aux Pays-Bas et de Toxicology Advice & Consulting Ltd. au Royaume-Uni de réaliser une revue sélective de la littérature sur la cancérogénicité du trichloroéthylène (trichloroéthène; TCE; numéro d'enregistrement CAS : 79-01-6).

La tâche consistait plus précisément à examiner les plus récents documents, publiés au cours des 10 à 15 dernières années, soit depuis la plus récente évaluation du potentiel cancérogène du TCE réalisée par les experts d'un groupe de travail du Centre international de Recherche sur le Cancer (IARC, 1995). Les études épidémiologiques informatives publiées depuis l'étude du CIRC constituaient le principal centre d'intérêt de cet examen. De plus, des recherches ont été menées pour déterminer si des études sur le cancer causé par le TCE avaient été effectuées sur des animaux de laboratoire depuis l'étude réalisée par le CIRC.

Un bref aperçu de la base de connaissances sur le potentiel cancérogène du TCE chez les humains et les animaux de laboratoire, créée au moment de l'étude du CIRC, a également été inclus. Les données disponibles sur les mécanismes probables à l'origine de la formation de tumeurs chez les rongeurs exposés au TCE ont aussi été résumées brièvement afin d'aider à déterminer si les tumeurs présentes chez les rongeurs pouvaient permettre de prédire la survenue d'effets semblables chez les humains exposés au TCE.

2. RÉSUMÉ DE LA QUESTION, CONNAISSANCES ACTUELLES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE

D'après les études publiées avant 1995, on sait que le trichloroéthylène (TCE) cause le cancer chez les rongeurs de laboratoire. L'administration orale prolongée de cette substance augmente l'incidence des tumeurs hépatiques chez les souris et des tumeurs rénales chez les rats. Des études ont montré une augmentation du nombre de tumeurs pulmonaires et hépatiques (et possiblement de lymphomes) chez les souris exposées au TCE par inhalation durant toute leur vie, tandis qu'une étude réalisée sur des rats a permis de constater une augmentation du nombre de tumeurs rénales et testiculaires. Des études limitées portant sur l'application cutanée de TCE ou de son métabolite choisi, le TCE-oxyde, n'ont pas révélé une augmentation de l'incidence des tumeurs locales (IARC, 1995). Dans l'ensemble, les preuves sont plus probantes lorsqu'il s'agit de tumeurs hépatiques chez les souris exposées par voie orale ou par inhalation, de tumeurs pulmonaires chez les souris exposées par inhalation (cependant, ces tumeurs n'ont pas été observées après une exposition par ingestion), et de tumeurs rénales chez les rats exposés par voie orale ou par inhalation.

Un certain nombre d'études de cohortes et d'études cas-témoins portant sur le potentiel cancérogène du TCE chez les humains ont également été publiées avant 1995. Les études de cohortes les plus informatives fournissaient uniformément des preuves limitées d'un risque accru de cancer du foie et des voies biliaires (par un facteur de deux environ), et d'une modeste augmentation du risque de lymphome non hodgkinien (par un facteur de 1,5 environ). Les

résultats des études cas-témoins n'étaient pas cohérents. Deux études effectuées dans des collectivités vivant dans des régions où le TCE avait contaminé les eaux souterraines portaient à croire que cette substance avait entraîné une augmentation minimale du nombre de cas de lymphome non hodgkinien (IARC, 1995).

Contrairement aux études menées sur des animaux de laboratoire dans le cadre desquelles il est possible d'examiner attentivement un nombre approprié d'animaux de chaque sexe après les avoir exposés délibérément durant toute leur vie à une substance particulière et à des doses maximales tolérées et bien précises, la nature des études épidémiologiques fait en sorte qu'il est plus difficile d'attribuer avec assurance à un type d'exposition quelconque à un agent chimique donné une apparente augmentation du risque de cancer dans une population exposée. De telles populations sont génétiquement hétérogènes, généralement exposées à des concentrations relativement faibles, et souvent durant des périodes de temps variables, l'exposition pouvant débuter et cesser à différents âges. De plus, il est probable qu'elles aient été exposées à de nombreuses substances chimiques. En février 1995, le CIRC a évalué pour la dernière fois les données épidémiologiques sur le cancer causé par le TCE ainsi que les résultats des essais biologiques sur des animaux de laboratoire, et a conclu que les données sur la cancérogénicité du TCE chez les animaux de laboratoire étaient « suffisantes » alors que les données relatives aux humains étaient « insuffisantes ». Par conséquent, le CIRC a classé le TCE dans le groupe 2A, qui réunit les substances probablement cancérogènes pour les humains (IARC, 1995).

Depuis la plus récente évaluation faite par le CIRC, il y a près de 15 ans, d'autres études pertinentes portant sur le potentiel cancérogène du TCE chez les humains ont été publiées. Par conséquent, pour comprendre la position actuelle sur ce sujet, il était nécessaire de faire un résumé des plus récentes publications traitant de la question. De plus récentes évaluations sur le TCE et le cancer réalisées par des groupes d'experts sont maintenant accessibles. À l'issue d'une évaluation effectuée par des experts de l'Union européenne (UE) et le groupe de travail de la Commission européenne sur la classification et l'étiquetage des substances dangereuses, le TCE a été classé comme un agent cancérogène de catégorie 2, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une « substance qui devrait être perçue comme cancérogène pour les humains, car 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 » (Bureau européen des substances chimiques [BESC], 2004). En 2009, l'United States Environmental Protection Agency (USEPA) a publié un rapport d'étude préliminaire sur la toxicité du TCE aux fins de consultation publique (dans le cadre de son programme intitulé Integrated Risk Information System), lequel décrivait les données sur le potentiel cancérogène du TCE pour les humains comme étant probantes en ce qui concerne le cancer du rein, moins probantes mais tout de même irréfutables en ce qui a trait au lymphome non hodgkinien, et insuffisantes en ce qui concerne le cancer du foie et des voies biliaires.

Les agents cancérogènes peuvent provoquer l'apparition du cancer à un ou plusieurs endroits, et le siège des tumeurs cancéreuses peut varier selon les voies d'exposition, surtout lorsque l'agent cancérogène entraîne la formation de tumeurs au point de contact initial. On a évalué les données disponibles pour déterminer si elles confirmaient les conclusions selon lesquelles, lorsqu'il est question du cancer causé par le TCE, des voies d'exposition particulières sont associées à des organes cibles précis.

Les principales tâches réalisées aux fins de ce rapport peuvent être résumées comme suit :

1. le recensement et l'examen des récentes (10 à 15 ans) études épidémiologiques sur le lien éventuel entre l'exposition au TCE et la formation de tumeurs en fonction de la voie d'exposition (ingestion, inhalation, voie cutanée);
2. le recensement et l'examen des récentes (10 à 15 ans) études sur des animaux de laboratoire conformes aux bonnes pratiques de laboratoire qui ont étudié le lien éventuel entre l'exposition au TCE et la formation de tumeurs en fonction de la voie d'exposition (ingestion, inhalation, voie cutanée);
3. la différenciation des tumeurs (malignes ou non malignes);
4. l'évaluation, dans la mesure du possible, de la force du lien si une fréquence accrue du cancer est notée;
5. l'évaluation, dans la mesure du possible, de la période de latence prévue pour chaque type de cancer selon la voie d'exposition, le cas échéant.

Pour faciliter l'interprétation des plus récentes publications (de 1995 à aujourd'hui) en tenant compte du savoir accumulé antérieurement, on devait également résumer les connaissances scientifiques sur le potentiel cancérogène du TCE acquises jusqu'en 1995. On a consulté les principales sources d'information spécialisées pour présenter ce résumé (BESC, 2004; IARC, 1995; USEPA, 2009). Pour plus de détails, consultez la section 3.

3. MÉTHODOLOGIE

3.1 Publications récentes (1995 à 2009) sur le cancer

Ce projet avait pour but principal de recenser, de résumer et d'évaluer les plus récentes publications, au cours des 10 à 15 dernières années, sur le pouvoir cancérogène du TCE chez les humains et d'autres mammifères.

Les deux principales sources initiales de publications pertinentes ont été les bases de données TOXLINE et TRACE. TOXLINE² est la base de données bibliographiques de la National Library of Medicine en matière de toxicologie, et elle fournit des données bibliographiques dans les domaines de la biochimie, de la pharmacologie, de la physiologie et des effets toxiques des médicaments et d'autres substances chimiques. Elle renferme plus de trois millions de références bibliographiques, pour la plupart avec résumé et/ou termes d'indexation de même que le numéro d'enregistrement CAS. La base de données TRACE³ sert à interroger la banque de données interne de la Bibra en matière de toxicologie. Cette banque de données a été constituée au fil des 45 dernières années par des toxicologues de la Bibra qui numérisent quotidiennement une grande quantité de sources de données primaires et secondaires sur la toxicité. Des articles choisis sont indexés et ajoutés à la banque de données. TRACE (voir l'Annexe) inclut de l'information provenant de revues évaluées par des pairs et traitant de toxicologie et de nutrition, ainsi que de

² Pour plus de détails, voir <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>.

³ Pour plus de détails, voir <http://www.bibra-information.co.uk/trace.html>.

sources secondaires et de sites Web. En plus des sources primaires sur les effets des substances chimiques sur la santé, TRACE englobe des publications officielles et des évaluations publiées par des groupes faisant autorité. La base de données TRACE a été évaluée de façon indépendante comme étant l'outil le plus efficace dont on dispose pour recenser les documents essentiels à l'évaluation des risques toxicologiques. Elle offre une plus grande sélectivité et un meilleur ciblage que toute autre base de données en ligne du genre (Anderson et al. 2000; Robinson et al. 2000). Elle est en outre citée comme une source de données fiables dans les lignes directrices officielles de l'Agence européenne des produits chimiques (AEPC) en ce qui concerne le recensement des données toxicologiques aux fins de la législation européenne REACH en matière d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restriction des substances chimiques (AEPC, 2008).

On a fait des recherches dans TOXLINE et TRACE en utilisant le numéro d'enregistrement (NE) CAS du TCE. Dans TOXLINE, les termes d'indexation normalisés affectés aux articles sur la cancérogénicité ont été inclus dans les recherches. Dans TRACE, chaque article choisi est indexé selon le nom chimique, le NE CAS et d'autres descripteurs associés aux espèces analysées, à la voie d'exposition, à la durée d'exposition et au seuil d'effet toxicologique. TOXLINE et TRACE ont ainsi permis de recenser des publications de 1995 à 2009 qui traitaient du TCE et du cancer. Ces documents incluaient des publications primaires, des revues d'experts et des rapports de groupes d'experts.

Ce processus a permis de recenser au départ environ 70 articles possiblement pertinents, et chacun d'eux a été évalué aux fins d'inclusion dans le présent rapport. De plus, les références bibliographiques de cette première série d'articles ont été évaluées de manière à recenser d'autres études potentiellement pertinentes. Une douzaine d'autres publications ont ainsi été trouvées, puis acquises et évaluées aux fins d'inclusion dans le présent rapport. Finalement, on a consulté les récents rapports de groupes d'experts et d'autres revues pour s'assurer que toutes les études importantes avaient été évaluées et incluses.

Les études choisies ont été résumées sous forme de tableaux (voir Tableaux 1 à 3). On a adopté les modèles de tableaux et les lignes directrices connexes que le CIRC fournit actuellement aux auteurs de la première ébauche des monographies du CIRC, ces modèles étant jugés appropriés aux résumés d'études sous forme de tableaux.

3.2 Publications antérieures (avant 1995) sur le cancer

Pour faciliter l'interprétation des plus récentes publications, on devait résumer brièvement les connaissances scientifiques sur le potentiel cancérogène du TCE acquises jusqu'en 1995. Pour ce faire, la monographie du CIRC (IARC, 1995) et le rapport d'évaluation des risques publié par la Commission européenne (BESC, 2004) ont servi de principales sources de référence.

On a rédigé un bref aperçu des publications sur le cancer causé par le TCE ayant paru jusqu'en 1994. Ces publications n'ont pas de nouveau été analysées en détail, parce qu'elles avaient été évaluées par les experts du CIRC (IARC, 1995).

3.3 Tumeurs chez les rongeurs – Mode d'action et pertinence des données pour les humains

Bien qu'on dispose de preuves évidentes selon lesquelles le TCE peut provoquer la formation de tumeurs chez les rongeurs en laboratoire, le présent rapport porte principalement sur le potentiel cancérogène du TCE chez les humains. Afin de déterminer si les données sur les tumeurs causées chez les animaux de laboratoire sont utiles pour caractériser et évaluer les risques liés à l'exposition au TCE chez les humains, il est avantageux de comprendre les modes d'action qui entraînent l'apparition de tumeurs chez les animaux de laboratoire. On a fourni un aperçu des connaissances sur les mécanismes à l'origine de la formation de tumeurs chez les rongeurs afin d'aider à déterminer si les données concernant les tumeurs chez les rongeurs permettent de tirer des conclusions valables pour les humains. Cet aperçu est principalement fondé sur les rapports de groupes d'experts (p. ex. BESC, 2004; SC, 2005; IARC, 1995; CNRC, 2006; OMS, 2008) et n'a pas fait l'objet d'une nouvelle mise à jour, étant donné qu'il ne s'agit pas du thème central du présent rapport.

4. RÉSULTATS

4.1 Aperçu des données épidémiologiques sur le cancer (jusqu'en 1995)

Les publications sur l'épidémiologie du cancer causé par le TCE ont été examinées en 1995 par le Centre international de Recherche sur le Cancer (International Agency for Research on Cancer – IARC) de l'Organisation mondiale de la santé (IARC, 1995). À la suite de son examen, le CIRC a estimé que trois études de cohortes étaient particulièrement pertinentes pour l'évaluation du TCE. Deux de ces études avaient été menées en Suède (Axelson et al., 1994) et en Finlande (Anttila et al., 1995) auprès de personnes qui avaient fait l'objet d'une surveillance après avoir été exposées au TCE. Dans le cadre de ces études, les chercheurs ont mesuré chez ces personnes les concentrations urinaires du métabolite du TCE, soit l'acide trichloroacétique (TCA). La surveillance a permis de déterminer que les niveaux d'exposition étaient généralement faibles. La troisième étude a été réalisée auprès de travailleurs exposés au TCE (certains d'entre eux avaient aussi été exposés à d'autres solvants) durant l'entretien d'équipement militaire américain (Spirtas et al., 1991). Une quatrième étude de cohortes, menée auprès de travailleurs d'une avionnerie aux États-Unis, a été jugée moins pertinente parce qu'environ un tiers seulement des travailleurs avaient été exposés au TCE et qu'il était impossible de déterminer la catégorie d'exposition (Garabrant et al., 1988). Ces quatre études sont résumées ci-dessous et dans le Tableau 1.

En ce qui concerne la première de ces études d'importance, l'analyse a porté sur 1 670 travailleurs (1 421 hommes et 249 femmes) de 115 entreprises qui avaient acheté du TCE d'une usine de production en Suède, et a tiré parti du programme de surveillance gratuite du fabricant à l'intention des travailleurs exposés (qui incluait l'analyse du TCA urinaire). Les travailleurs ont fait l'objet d'un suivi de mortalité de 1955 à 1986 et de l'incidence du cancer de 1958 à 1987. Les taux de cancer en Suède ont servi à calculer le nombre prévu de cancers. L'exposition a été évaluée par la concentration moyenne de TCA dans tous les échantillons

d'urine disponibles pour un travailleur donné. Pour les hommes, les catégories 0 à 49, 50 à 99 et > 100 mg/L correspondaient respectivement à 78, 14 et 8 % d'années-personnes. Au total, 253 décès sont survenus, ce qui représente un ratio standardisé de mortalité (RSM) global de 1,0 (intervalle de confiance [IC] de 95 % : 0,89-1,1), et 129 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés, ce qui correspond à un ratio standardisé d'incidence (RSI) global de 1,0 (IC de 95 % : 0,84-1,2). Du nombre de nouveaux cas de cancer observés chez les hommes, 77 ont été associés à la catégorie de faible exposition (RSI = 0,92), 18 à la catégorie d'exposition moyenne (RSI = 0,93) et 12 à la catégorie d'exposition élevée (RSI = 1,4). Chez les hommes, un risque excédentaire important a été noté seulement pour ce qui est du cancer de la peau (RSI = 2,4; IC de 95 % : 1,0-4,7; 8 cas observés) et des RSI élevés ont été associés au lymphome non hodgkinien (RSI = 1,6; IC de 95 % : 0,51-3,6; 5 cas observés) et au cancer du foie et des voies biliaires (RSI = 1,4; IC de 95 % : 0,38-3,6; 4 cas observés) (Axelson et al., 1978, 1984, 1994).

La deuxième étude de cohortes d'importance a permis d'évaluer 3 974 Finlandais qui faisaient l'objet d'une surveillance biologique de l'exposition en milieu de travail à trois hydrocarbures halogénés (3 089 travailleurs pour le TCE, 849 travailleurs pour le tétrachloroéthylène et 271 travailleurs pour le 1,1,1-trichloroéthane) entre les années 1965 et 1983. En se fondant sur environ 11 000 mesures, les chercheurs ont établi que, dans l'ensemble, les concentrations urinaires médianes de TCA atteignaient respectivement 10,3 et 7,8 mg/L chez les femmes et les hommes. La cohorte a fait l'objet d'un suivi jusqu'en 1992 afin de déterminer le nombre de nouveaux cas de cancer, et les taux de cancer en Finlande ont servi de base de référence. Des 3 089 travailleurs qui ont fait l'objet d'une surveillance de l'exposition au TCE, 208 cas de cancer ont été enregistrés (RSI : 1,1; IC de 95 % : 0,92-1,2). Un risque excédentaire important a été noté pour ce qui est du cancer du col de l'utérus (RSI = 2,4; IC de 95 % : 1,1-4,8; 8 cas observés), et le risque était encore plus élevé chez les femmes dont la concentration moyenne de TCA urinaire était $\geq 16,3$ mg/L (RSI = 4,4; IC de 95 % : 1,4-10; 5 cas observés). Aucune augmentation du risque associée à une période de latence plus longue n'a été constatée à compter du moment où la première mesure a été prise. Le RSI pour le cancer du foie chez les personnes soumises à une exposition élevée était de 2,7 (IC de 95 % : 0,33-9,9; 2 cas observés); ce ratio devenait statistiquement significatif lorsqu'une période de latence de 20 ans depuis la première mesure était prise en considération (RSI = 6,1; IC de 95 % : 1,3-18; 3 cas observés). Le RSI associé aux cancers des tissus lymphohématopoïétiques était supérieur chez les personnes soumises à une exposition élevée (RSI = 2,1; IC de 95 % : 0,95-4,0; 9 cas observés) et augmentait encore plus avec l'ajout d'une période de latence de 20 ans (RSI = 3,0; IC de 95 % : 1,2-6,1; 7 cas observés). Pour ce qui est du cancer de l'estomac, le RSI se situait à 0,91 (IC de 95 % : 0,25-2,3; 4 cas) chez les personnes soumises à une exposition élevée et à 3,0 (IC de 95 % : 1,2-6,1; 7 cas) lorsqu'une période de latence de 20 ans était prise en considération. Le RSI pour le cancer de la prostate atteignait 0,68 (IC de 95 % : 0,08-2,4; d'après seulement 2 cas) dans le groupe soumis à une exposition élevée et 3,6 (IC de 95 % : 1,5-7,0; 8 cas) dans l'ensemble de la cohorte lorsqu'une période de latence de 20 ans était prise en considération (Anttila et al., 1995).

La troisième étude de cohortes d'importance a été menée auprès de 14 066 employés civils (12 538 travailleurs de race blanche et 1 528 travailleurs de race inconnue) qui avaient travaillé pendant au moins un an sur une base aérienne américaine entre janvier 1952 et décembre 1956, et qui étaient chargés de l'entretien et du nettoyage des aéronefs, des missiles et des pièces connexes. De 1939 à 1954, on utilisait principalement le solvant Stoddard, le tétrachlorure de

carbone, le TCE et des alcools comme solvants pour nettoyer le métal. En 1955, le solvant Stoddard a été remplacé par le TCE, lequel a aussi été remplacé, en 1968, par le 1,1,1-trichloréthane. De 1939 à 1979, le TCE était le principal solvant utilisé pour le dégraissage à la vapeur, après quoi il a été remplacé par le 1,1,1-trichloréthane (Spirtas et al., 1991). Au sein de cette cohorte, les travailleurs ont été classés selon qu'ils avaient été exposés à des solvants mixtes (10 256), au TCE (7 282), au solvant Stoddard (6 977) ou au tétrachlorure de carbone (6 737) (Stewart et al., 1991). Les niveaux réels d'exposition n'ont pas été quantifiés, mais pour chaque combinaison de travail et d'organisation, un indice d'exposition au TCE a été calculé d'après la fréquence d'exposition globale, la fréquence d'exposition maximale et la durée d'utilisation. Les catégories d'exposition cumulative ont été établies en multipliant l'indice d'exposition attribué à chaque combinaison de travail et d'organisation par le temps passé à exécuter le travail en question et à appliquer les produits utilisés. Les travailleurs ont fait l'objet d'un suivi jusqu'en décembre 1982 (on a réussi à retrouver 97 % d'entre eux); 3 832 d'entre eux étaient alors décédés. Le RSM global a donc été établi (selon les taux de cancer de l'Utah) à 0,92 (IC de 95 % : 0,90-0,95). Chez les hommes de race blanche exposés au TCE, 1 508 décès ont été notés (RSM = 0,92; IC de 95 % : 0,87-0,96); de ce nombre, 248 cas étaient attribuables au cancer (RSM = 0,92; IC de 95 % : 0,81-1,1). Dans le groupe combinant les hommes et les femmes exposés au TCE, 1 694 décès ont été enregistrés (RSM = 0,90; IC de 95 % : 0,86-0,95), dont 281 attribuables au cancer (RSM = 0,88; IC de 95 % : 0,78-0,99). Ce groupe présentait aussi un risque accru de cancer des voies biliaires (RSM = 2,2; IC de 95 % : 0,96-4,4). Les hommes présentaient un risque élevé de mortalité causée par le cancer des os (RSM = 2,6; IC de 95 % : 0,54-7,7; 3 décès), tandis que les femmes étaient exposées à un risque accru de mortalité causée par le cancer du col de l'utérus (RSM = 2,2; IC de 95 % : 0,61-5,7; 4 décès) et par le lymphome non hodgkinien (RSM = 2,9; IC de 95 % : 0,78-7,3; 4 décès). Deux décès ont été associés au cancer primitif du foie (RSM = 1,1; IC de 95 % : 0,12-4,0). L'analyse des données selon l'exposition cumulative au TCE (d'après les catégories < 5, 5-25, > 25) n'a fourni aucune preuve de l'existence d'une relation dose-effet associée à la formation d'un quelconque type de cancer, incluant le cancer des voies biliaires (les RSM se situaient à 2,5, 4,3 et 1,3 pour les groupes soumis respectivement à une faible exposition, à une exposition moyenne et à une exposition élevée; d'après respectivement 3, 3 et 2 décès). Les deux décès attribuables au cancer du foie sont survenus chez des hommes appartenant à la catégorie d'exposition cumulative la plus faible (Spirtas et al., 1991).

Le CIRC décrit une quatrième étude de cohortes comme étant « moins pertinente », puisqu'environ un tiers des emplois seulement comportaient une exposition au TCE et qu'il était impossible de déterminer la catégorie d'exposition des travailleurs. La cohorte était composée de 14 067 personnes qui avaient travaillé pendant au moins quatre ans dans une avionnerie américaine entre janvier 1958 et décembre 1982. Ces travailleurs ont fait l'objet d'un suivi qui s'est terminé en 1982. Ceux qu'on a perdus de vue ont tout de même été inclus dans l'analyse jusqu'à la dernière date à laquelle on savait qu'ils étaient en vie. Les taux de cancer du pays et du comté ont été utilisés pour calculer le nombre de décès prévu. Les données provenant d'une étude cas-témoins relativement petite au sein d'une cohorte indiquaient que 37 % des emplois exercés dans l'usine comportaient une exposition au TCE. On a enregistré 1 804 décès (RSM = 0,75; IC de 95 % : 0,72-0,79) dont 453 ont été causés par le cancer (RSM = 0,84; IC de 95 % : 0,77-0,93). Aucun RSM associé à un siège particulier de cancer n'était très élevé. Huit décès ont été attribués

au cancer du foie et des voies biliaires (RSM = 0,94; IC de 95 % : 0,40-1,9) (Garabrant et al., 1988).

Le CIRC, dans sa monographie, a également évalué d'autres études de cohortes de travailleurs plus limitées (Barret et al., 1984; Henschler et al., 1995; Shindell et Ulrich, 1985; Tola et al., 1980) de même qu'un certain nombre d'études cas-témoins (Fredriksson et al., 1989; Hardell et al., 1981, 1984; Heineman et al., 1994; Hernberg et al., 1984, 1988; Lowengart et al., 1987; Olsson et Brandt, 1980; Peters et al., 1981, 1984; Sharpe et al., 1989; Siemiatycki, 1991) qui n'ont pas fourni de nouvelles données évidentes sur le potentiel cancérogène du TCE chez les humains (IARC, 1995).

Le CIRC a aussi examiné un petit nombre d'études sur le cancer chez des populations exposées au TCE dans l'eau potable, même si ces études étaient limitées. L'interprétation des résultats de ces études a été difficile parce que les données sur les concentrations de TCE ont été obtenues pendant (ou après) qu'on examinait l'apparition des cancers, parce que les données sur l'exposition concernaient la collectivité plutôt que les individus, parce que les populations ont tendance à se déplacer hors des régions étudiées et à y revenir, et parce qu'on n'a pas tenu compte des effets de confusion potentiels (des facteurs socioéconomiques, industriels et culturels ont été mentionnés). Néanmoins, ces études ont été incluses dans le présent rapport parce qu'elles permettent, bien que d'une façon limitée, de mieux comprendre le lien entre le cancer chez les humains et l'exposition au TCE par voie orale.

Aucune différence n'a été notée entre les taux d'incidence annuels moyens (1969-1981), corrigés en fonction de l'âge, du cancer de la vessie, du sein, du poumon, de la prostate, du côlon ou du rectum dans des villes de l'Iowa (aux États-Unis) où les concentrations de TCE dans l'eau potable étaient égales ou supérieures à 0,15 µg/L, et les taux enregistrés dans des villes où les concentrations de TCE étaient inférieures à cette valeur (Isacson et al., 1985).

Les 20 cas de leucémie infantile diagnostiqués entre 1964 et 1983 dans une collectivité des États-Unis où l'eau potable de deux puits avait été contaminée par le TCE (en 1979, la concentration du TCE atteignait 267 µg/L) ont été décrits comme étant « associés à une exposition cumulative estimée être beaucoup plus élevée à l'eau des deux puits contaminés qu'en ce qui concerne un échantillon aléatoire d'enfants de la collectivité (exposition cumulative observée : 21,1; exposition cumulative attendue : 10,6; $p = 0,03$) » [paraphrase du CIRC] (Lagakos et al., 1986).

Une incidence nettement plus élevée (risque relatif [RR] = 1,4; IC de 95 % : 1,1-1,9) de leucémies a été observée chez des femmes de six villes du New Jersey (É.-U.) où l'eau potable contenait du TCE à des concentrations supérieures à 5 µg/L (valeur moyenne : 23,4 µg/L, valeur maximale : 67 µg/L) que dans les villes où la concentration en TCE de l'eau potable était inférieure à 0,1 µg/L. Aucun risque excédentaire n'a été observé chez les hommes (RR = 1,1; IC de 95 % : 0,84-1,4). Les femmes présentaient un risque particulièrement élevé de leucémie aiguë lymphoïde, de leucémie lymphoïde chronique et de leucémie myéloïde chronique. Le risque de leucémie aiguë lymphoïde durant l'enfance était considérablement accru chez les filles, mais pas chez les garçons. Un risque accru de lymphome non hodgkinien a été noté dans les villes de « catégorie la plus élevée » (pas de description plus détaillée par le CIRC) de contamination par le TCE (RR = 1,2; IC de 95 % : 0,94-1,5 pour les hommes; RR = 1,4; IC de 95 % : 1,1-1,7 pour

les femmes). Cette étude a été réalisée durant les années 1979 à 1987 et incluait 75 villes. Les analyses de TCE ont été réalisées en 1984 et en 1985 (Cohn et al., 1994; Fagliano et al., 1990).

Aucune augmentation du risque de cancer n'a été constatée dans le cadre de deux études effectuées dans des collectivités de l'Arizona. L'une de ces études était conçue pour examiner le lien possible entre l'eau potable contaminée par le TCE et la leucémie infantile, toutes les autres tumeurs infantiles et le cancer des testicules. Dans l'une des études réalisées en 1982, on a constaté que les deux puits qui étaient utilisés à l'occasion pour fournir un approvisionnement en eau potable contenaient 8,9 et 29 µg/L de TCE. Les puits ont, par la suite, été désaffectés (Flood et al., 1990). Dans l'autre étude, on a constaté que les puits situés à proximité d'une base aérienne contenaient de 1 à 239 µg/L et jusqu'à 4 600 µg/L de TCE (Arizona Department of Health Services, 1990).

Finalement, aucun risque accru de cancer (tous les types de cancers, cancer du foie ou cancer lymphohématopoïétique) n'a été démontré clairement dans deux villages finlandais où l'eau souterraine avait été contaminée par le TCE dont les concentrations maximales avaient atteint 212 µg/L (ainsi que par le tétrachloroéthylène dont les concentrations maximales avaient atteint 180 µg/L). Selon des analyses d'échantillons prélevés chez 116 résidants, l'excrétion urinaire moyenne de TCA était respectivement de 19 et de 7,9 µg/jour chez les résidents de ces deux villages comparativement à 2 et 4 µg/jour chez les groupes témoins respectifs (aucune autre précision fournie par le CIRC). Une augmentation minimale du nombre de lymphomes non hodgkiniens a été notée dans un village (RSI = 1,4; IC de 95 % : 1,0-2,0; 31 cas), mais pas dans l'autre village (RSI = 0,6; IC de 95 % : 0,3-1,1; 14 cas) (Vartiainen et al., 1993).

Le CIRC a conclu que les trois études les plus informatives (Anttila et al., 1995; Axelson et al., 1978, 1984, 1994; Spirtas et al., 1991) indiquaient uniformément un risque relatif excédentaire de cancer du foie et des voies biliaires, avec un total de 23 cas observés, alors que le nombre attendu était de 12,87. La quatrième étude de cohortes plus limitée n'a révélé aucune augmentation du risque de ces cancers (Garabrant et al., 1988). Deux études (Anttila et al., 1995; Spirtas et al., 1991) ont montré chacune un risque de cancer du foie, avec un total de 7 cas observés comparativement à 4 cas prévus (IARC, 1995). Trois des études cas-témoins ont également indiqué un risque élevé de cancer du foie chez les personnes exposées à des solvants, mais seulement quelques sujets dans chaque étude ont déclaré avoir été exposés au TCE. Les trois études de cohortes les plus informatives (Anttila et al., 1995; Axelson et al., 1978, 1984, 1994; Spirtas et al., 1991) indiquaient aussi de façon uniforme une faible augmentation du risque de lymphome non hodgkinien, avec un total de 27 cas observés alors que le nombre attendu était de 18,9. Encore une fois, la quatrième étude de cohortes n'a révélé aucune augmentation du risque (Garabrant et al., 1988). Le CIRC a jugé que les observations les plus importantes concernaient les risques élevés de cancer du foie et des voies biliaires ainsi que de lymphome non hodgkinien ressortant des trois études de cohortes les plus informatives. Le CIRC a également souligné que certaines études avaient indiqué un risque plus élevé d'autres cancers, notamment du col de l'utérus, du rein ou de la vessie, et de leucémie, mais qu'aucune conclusion claire n'avait pu être tirée à cet égard (IARC, 1995).

4.2 Épidémiologie du cancer (1995-2009)

4.2.1 Généralités

Depuis 1995, beaucoup d'autres études portant sur le lien possible entre l'exposition au TCE et l'apparition du cancer ont été publiées. Ces études étaient réalisées selon des plans différents, mais étaient généralement comparables à celles incluses dans l'évaluation du CIRC, en ce sens qu'il s'agissait d'études cas-témoins et d'études de cohortes. Les études de cohortes incluaient des mises à jour des études qui avaient été incluses et évaluées par le CIRC (1995), mais aussi de nouvelles études. Une étude de cohortes réalisée au Danemark présentait un intérêt particulier (Hansen et al., 2001). Différentes méthodes ont été utilisées pour évaluer l'exposition au TCE dans le cadre de ces études. Dans les études cas-témoins, l'exposition a été caractérisée par l'utilisation de questionnaires ou de matrices d'exposition professionnelle. L'exposition à des substances autres que le TCE est un problème particulier aux études cas-témoins réalisées dans la population générale, et l'ajustement des données pour tenir compte de l'exposition à d'autres substances n'est pas fiable. Bien que plusieurs études cas-témoins aient fourni des résultats indiquant une association entre certains types de cancer et l'exposition au TCE, la confusion avec une exposition à d'autres substances ne peut pas être exclue en raison de la caractérisation et de la classification sommaires de l'exposition. Celle-ci est caractérisée par l'utilisation de questionnaires ou de matrices d'exposition professionnelle, ce qui fournit des catégorisations relativement sommaires, même lorsqu'on effectue la caractérisation de l'exposition individuelle. De plus, pour ces études, il est impossible d'éliminer l'effet de confusion résiduel, car, en général, l'ajustement des données qui aurait été requis n'a pas été fait. Par conséquent, on n'a pas évalué en profondeur les publications portant sur les études cas-témoins aux fins du présent rapport, en se fondant sur les mêmes arguments que ceux du CIRC. Les études de cohortes étaient menées auprès de travailleurs soumis habituellement à une exposition précise et relativement élevée au TCE. Bien qu'il soit possible que les personnes participant à ces études aient aussi été exposées à d'autres substances, les études ont utilisé certains marqueurs d'exposition (le TCA urinaire propre à l'exposition au TCE), lesquels ont été mesurés avec une grande précision, ou ont caractérisé l'exposition individuelle ou collective à d'autres substances. Ainsi, il est probable que les ajustements réalisés dans les analyses multivariable étaient efficaces. Seules les études de cohortes dans le cadre desquelles les expositions au TCE ont été bien caractérisées ont été utilisées pour évaluer les preuves de cancérogénicité du TCE. En raison des questions méthodologiques, on a considéré que les autres plans d'études n'ajoutaient guère de valeur aux preuves disponibles. Ce point de vue est conforme à la démarche adoptée précédemment par le CIRC (1995). Les études présentées ont été stratifiées selon la méthode d'évaluation de l'exposition.

4.2.2 Exposition évaluée par surveillance biologique

Hansen et al. (2001) ont étudié une cohorte de 803 travailleurs danois qui avaient été exposés au TCE. L'exposition a été évaluée au moyen de dossiers historiques contenant les mesures de TCE dans l'air du poste de travail de chaque travailleur (89 travailleurs), dans l'urine (712 travailleurs) ou dans l'air et l'urine (2 travailleurs), et ce, sur une certaine période. Ces travailleurs

participaient à un programme dans le cadre duquel les services d'inspection du travail au Danemark prenaient, depuis 1947, des mesures chez des personnes exposées au TCE.

Cela dit, tous les travailleurs exposés au TCE ne faisaient pas l'objet d'une surveillance, l'établissement d'une surveillance pouvant découler de motifs variés (p. ex. mesures de routine, campagnes ciblées sur les substances dangereuses ou demandes expresses de médecins, d'employeurs ou d'employés par suite d'accidents ou en raison de préoccupations relatives à l'exposition). Durant la période de 1947 à 1989, un total de 2 397 échantillons ont été analysés pour déterminer la concentration du métabolite du TCE, soit le TCA, dans l'urine des personnes exposées travaillant dans 275 entreprises différentes. Depuis 1974, un total de 472 mesures du TCE ont aussi été prises dans les postes de travail de 81 entreprises différentes. Les dossiers où sont consignés les deux types de mesures ont été conservés au National Institute of Occupational Health (Hansen et al., 2001). Les résultats des mesures du TCA urinaire ont été publiés séparément (Raaschou-Nielsen et al., 2001). Les concentrations moyennes et médianes du TCA urinaire pour toute la période étaient respectivement de 40 et de 15 mg/L. Les valeurs équivalentes des mesures de l'air (1974 à 1989) étaient de 101 et de 28 mg/m³. Les concentrations moyennes et médianes de TCE calculées dans l'air (après la transformation des mesures du TCA urinaire en concentrations dans l'air; donc, mesures combinées du TCA dans l'urine et l'air) étaient respectivement de 65 mg/m³ (TCA = 34 mg/L) et de 19 mg/m³ (TCA = 10 mg/L). Une analyse de régression a montré une diminution par un facteur de quatre de la concentration de TCA au fil du temps, de 1947 à 1985. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans les industries du fer et des métaux, des produits chimiques et du nettoyage à sec, et les concentrations de TCA étaient deux fois plus élevées chez les hommes que chez les femmes travaillant dans les industries du fer et des métaux ou du nettoyage à sec. Les concentrations de TCA étaient plus élevées chez les jeunes travailleurs que chez les travailleurs âgés. De plus, une exposition fortuite a été notée puisque les personnes qui travaillaient dans un lieu où le TCE était utilisé, mais qui ne manipulaient pas elles-mêmes cette substance, présentaient des taux décelables de TCA dans l'urine, ce qui était un signe d'exposition. Ces données confirment clairement la catégorisation de l'exposition appliquée dans les études de cohortes et fournissent de l'information quantitative sur les niveaux d'exposition et les tendances d'exposition. Pour ces raisons, cette étude est l'une des mieux documentées en ce qui concerne l'information sur l'exposition à avoir été réalisée durant la période subséquente à l'étude du CIRC. Les registres de mesures ne contenaient aucune donnée sur les dates de début et de fin d'emploi comportant une exposition au TCE. L'information sur les emplois a été obtenue à partir des dossiers de la caisse nationale de retraite à l'aide des numéros d'identification personnels, du nom des entreprises et des dates d'exposition. D'après les dossiers de la caisse de retraite, on a établi les antécédents de travail de 654 des 662 travailleurs pour lesquels des mesures avaient été prises depuis 1964. Pour les 149 autres personnes (19 %), seules les dates des mesures prises avant 1964 étaient disponibles. La période de suivi des travailleurs visant à surveiller l'apparition du cancer a commencé le 1^{er} avril 1968 ou à la date du premier emploi, selon la date la plus tardive. Les dates d'emploi inconnues ont été remplacées par la première date de surveillance (après le 1^{er} avril 1968). Le suivi a pris fin à la date du décès ou d'émigration, ou le 31 décembre 1996, selon la première occurrence. Les taux d'incidence du cancer au Danemark ont été utilisés pour calculer le nombre prévu de types précis de cancers selon le sexe, des groupes d'âge de cinq ans et l'année civile. Chaque personne a été catégorisée selon la période de son premier emploi (avant 1965 ou à partir de 1965) et la durée de l'emploi (< 75 ou > 75 mois).

De plus, chaque personne a été regroupée selon la concentration moyenne de TCE dans l'air (19 mg/m^3) et l'exposition cumulative médiane lorsque la durée de l'emploi était connue ($1\ 080 \text{ mois/mg/m}^3$). Les personnes qui ont quitté leur emploi avant la création de la caisse de retraite, en 1964, et pour lesquelles la durée de la période ne pouvait pas être calculée ont été classées dans une catégorie distincte. Au total, 246 membres de la cohorte (21 %) sont décédés durant la période de suivi (Hansen et al., 2001).

Le ratio standardisé d'incidence (RSI) pour tous les types de cancers avait une valeur proche de l'unité chez les hommes et les femmes exposés au TCE. Un RSI considérablement plus élevé de lymphome non hodgkinien (RSI = 3,5; IC de 95 %: 1,5-6,9; 8 cas observés) ainsi que de cancer de l'œsophage (RSI = 4,2; IC de 95 %: 1,5-9,2; 6 cas observés) a été noté chez les hommes. Cette hausse n'était vraisemblablement pas attribuable à la consommation d'alcool, puisqu'un seul des six cas présentait un carcinome squameux (le principal type de cancer associé à l'alcool); les cinq autres présentaient plutôt des adénocarcinomes. Chez les hommes, le RSI de cancer du foie et des voies biliaires n'était pas très élevé (RSI = 2,6; IC de 95 %: 0,8-6,0; 5 cas observés). Chez les femmes, le RSI de cancer du col de l'utérus était nettement élevé (RSI = 3,8; IC de 95 %: 1,0-9,8; 4 cas observés), mais les chercheurs ont conclu que cela pouvait sans doute être attribué à l'absence de contrôle de la classe sociale lors de l'analyse. Or, la principale cause de cancer du col de l'utérus (le papillomavirus) est fortement reliée à la classe sociale. Le nombre limité de cas accessibles aux fins d'analyse n'a pas permis de déterminer un modèle de réponse à l'exposition ni de réaliser une analyse de la période de latence ou de la période d'exposition. Les tendances quant à la durée ou au niveau d'exposition ont été examinées de manière qualitative en tenant compte de l'information descriptive sur le lymphome non hodgkinien, le cancer de l'œsophage et le cancer du col de l'utérus. Cette évaluation qualitative, fondée sur des estimations du niveau d'exposition ou de l'exposition cumulative de chaque travailleur, n'a montré aucune relation dose-effet évidente associée à l'un de ces cancers. Pour ce qui est du lymphome non hodgkinien et du cancer de l'œsophage, une tendance associée à une plus longue durée d'emploi semblait se dessiner, mais elle n'était pas statistiquement significative en raison du petit nombre de cas. Encore une fois, le nombre absolu de ces types de cancers était minime : 8 cas de lymphome non hodgkinien et 6 cas de cancer de l'œsophage. Aucune augmentation du risque de cancer du rein n'a été constatée, mais le nombre de cas (4) était très faible (Hansen et al., 2001).

4.2.3 Exposition évaluée selon des matrices d'exposition professionnelle

Morgan et al. (1998) ont étudié les taux de mortalité dans une cohorte de 20 508 employés d'une entreprise aérospatiale qui y avaient travaillé pendant au moins six mois et avaient fait l'objet d'un suivi du 1^{er} janvier 1950 au 31 décembre 1985. Cette cohorte avait été évaluée auparavant, mais les résultats avaient été publiés dans un rapport, et non dans une revue évaluée par des pairs (ENSER Health Sciences, 1990). La cohorte était composée de 13 742 hommes et de 6 766 femmes; de ces travailleurs, 18 830 étaient de race blanche et 1 678 de race autre que blanche. Au total, 4 733 travailleurs ont été exposés au TCE dans le cadre de leur travail (2 555 hommes, 2 178 femmes; 4 132 travailleurs de race blanche, 601 travailleurs de race autre que blanche). Le TCE était présent dans une partie de l'eau potable et de l'eau de lavage utilisées

sur le lieu de travail, mais l'exposition potentielle à ces sources n'a pas été prise en considération dans la classification de l'exposition professionnelle.

Une matrice d'exposition professionnelle a été utilisée pour classer en quatre catégories tous les emplois selon l'exposition au TCE (exposition élevée, exposition moyenne, faible exposition et aucune exposition) afin d'obtenir un score d'exposition cumulative. Cette matrice d'exposition professionnelle était fondée sur des mesures limitées (pas de description plus détaillée) fournies par les hygiénistes du travail de l'entreprise. Ces mesures ont été revues avec les employés et confirmées par ceux-ci. La catégorie d'exposition élevée incluait les travaux à l'aide de machines à dégraisser, et les niveaux d'exposition étaient supérieurs à 50 ppm (les périodes de temps moyennes n'étaient pas indiquées). Dans l'analyse du RSM, les scores d'exposition cumulative ont été utilisés avec une mesure dichotomique pour définir les groupes d'exposition. Les RSM ont été calculés pour l'ensemble de la cohorte et la sous-cohorte exposée au TCE. Une augmentation soutenue du nombre de maladies respiratoires non malignes a été notée, laquelle a été attribuée principalement aux taux de base plus élevés de maladies respiratoires dans cette région. Les travailleurs exposés au TCE ont aussi été comparés aux travailleurs classés dans les catégories « faible exposition » et « aucune exposition ».

Des ratios élevés de taux de cancer des ovaires ont été associés aux travailleuses qui avaient été exposées à des niveaux moyens ou élevés de TCE (RR = 2,74; IC de 95 % : 0,84-8,99) et à celles soumises à une exposition cumulative élevée (RR = 7,09; IC de 95 % : 2,14-23,54). Les travailleurs qui avaient été exposés à des niveaux moyens ou élevés de TCE présentaient des ratios de taux légèrement élevés de cancer des reins (RR = 1,89; IC de 95 % : 0,85-4,23), de la vessie (RR = 1,41; IC de 95 % : 0,52-3,81) et de la prostate (RR = 1,47; IC de 95 % : 0,85-2,55). Aucune preuve n'a montré un lien entre l'exposition au TCE et le cancer des voies respiratoires, le cancer du foie, la leucémie ou le lymphome, ou tous les cancers combinés (Morgan et al., 1998).

Ritz (1999) a étudié les taux de mortalité dans une cohorte de 3 814 hommes de race blanche travaillant au Fernald Feed Materials Production Center (FFMPC), une usine de traitement de l'uranium située à Fernald, en Ohio. Les travailleurs traitaient le concentré de minerai d'uranium et l'uranium faiblement enrichi en vue de fabriquer des produits d'uranium métallique et, dans une plus faible mesure, produisaient du thorium métallique. Les opérations de cette usine ont commencé à la fin de 1951 et ont cessé en juillet 1989. Les activités de traitement d'uranium réalisées dans cette usine exigeaient l'utilisation d'une grande quantité de produits chimiques industriels non radioactifs (l'acide fluorhydrique, l'ammoniac, l'acide nitrique et sulfurique, le phosphate de tributyle, le TCE et des liquides de coupe). Les travailleurs ont été suivis à partir du 1^{er} janvier 1951 ou de la date de leur embauche (selon la date la plus tardive) et jusqu'au moment de leur décès ou au 31 décembre 1989 (selon la première occurrence). La liste du personnel de l'entreprise et les dossiers personnels ont permis d'identifier les employés. Des recherches sur le statut vital des travailleurs ont été effectuées à l'aide de deux bases de données : celle de la Social Security Administration pour la période avant 1979, et l'indice national de mortalité pour la période de 1979 à 1989. En ce qui concerne les travailleurs dont on ne savait pas s'ils étaient vivants et dont aucune des deux bases de données n'indiquait le décès, on a présumé qu'ils étaient en vie à la fin de la période de suivi. Il a été possible d'obtenir des renseignements relatifs aux certificats de décès pour un total de 1 045 travailleurs décédés durant la période de suivi. Les

données sur la mortalité concernant les travailleurs du FFMPC ne sont accessibles que par la base de données CEDR sur les employés qui ont fait l'objet d'une surveillance radiologique. Les experts de l'usine (y compris des hygiénistes du travail, un contremaître de l'usine et un ingénieur), qui y ont travaillé pendant au moins 20 ans, ont déterminé la probabilité d'exposition à des produits chimiques selon chaque travail et chaque secteur de l'usine pour la période allant de la fin des années 1970 au début des années 1980. Pour la période de 1952 à 1977, ces experts ont classé les travailleurs dans quatre catégories principales d'exposition aux produits chimiques, soit de « aucune exposition » à « exposition élevée ». Aux fins d'analyse, les mesures d'intensité (niveau d'exposition) et de durée (exposition en années) ont été établies à partir de la matrice d'exposition professionnelle créée par les experts de l'usine afin de décrire l'exposition au TCE, aux liquides de coupe et au kérosène. Le nombre prévu de décès a été estimé d'après les taux de mortalité enregistrés dans la population d'hommes de race blanche aux États-Unis ou les données du CORPS du NIOSH, puis stratifié selon l'âge (catégories de tranches d'âge de cinq ans) et l'année civile (intervalles de cinq ans). Les experts ont estimé les effets de l'exposition au TCE, aux liquides de coupe et au kérosène sur la mortalité liée au cancer. Le taux de mortalité global était plus faible chez les travailleurs de Fernald que chez les hommes de race blanche aux États-Unis (RSM = 0,84; IC de 95 % : 0,79-0,90), bien que le taux de mortalité pour tous les cancers combinés ait été légèrement plus élevé chez le premier groupe de travailleurs (RSM = 1,10; IC de 95 % : 0,99-1,23).

Lorsque les données sur la cohorte de travailleurs de l'usine d'uranium ont été comparées à celles des travailleurs enregistrés dans le CORPS du NIOSH, le RSM pour toutes les causes confondues était toujours inférieur (RSM = 0,81; IC de 95 % : 0,76-0,86), mais le taux de mortalité liée au cancer était encore plus élevé (RSM = 1,24; IC de 95 % : 1,11-1,38) chez les travailleurs de l'usine d'uranium. Comparativement aux RSM enregistrés dans la population américaine, les RSM de la cohorte de travailleurs de Fernald dépassaient l'unité (même si ce n'était pas statistiquement significatif) pour ce qui est des cancers de tous les organes de l'appareil digestif, de la prostate et du système lymphopœïétique. L'exposition au TCE était étroitement associée au cancer du foie (durée d'exposition > 5 ans; RR = 12,1 pour un décalage de 15 ans; IC de 95 % : 1,03-1,44; consulter le Tableau 2). Lorsque les produits chimiques étaient analysés isolément, l'exposition au TCE semblait être aussi associée à l'apparition du cancer du cerveau, mais cet effet disparaissait complètement lorsque le modèle incluait l'exposition aux liquides de coupe (Ritz, 1999).

Boice et al. (1999) ont réalisé une étude rétrospective auprès d'une cohorte de 77 965 employés ayant travaillé au moins un an dans une usine de l'avionneur Lockheed Martin en Californie, à compter du 1^{er} janvier 1960. Les employés embauchés depuis moins d'un an ont été exclus de l'étude. Les travailleurs ont fait l'objet d'un suivi du 1^{er} janvier 1960 au 31 décembre 1996, ce qui équivaut à près de 1,9 million d'années-personnes de suivi (moyenne de 24,2 ans). Le suivi de mortalité a été considéré comme complet à 99 %, et, pour 98 % des 20 236 travailleurs décédés en date du 31 décembre 1996, la cause du décès était connue. La cohorte était composée d'hommes à 80,1 % et de travailleurs de race blanche à 90,7 %. Les fiches d'antécédents de travail, les dossiers personnels et les dossiers de retraite ont servi à identifier la population de travailleurs. Les travailleurs pouvaient être exposés à des composés contenant du chromate, du TCE ou du perchloroéthylène (PCE) et à des solvants mixtes. L'évaluation de l'exposition reposait sur des études exploratoires, des entretiens avec des travailleurs actifs et retraités, des

dossiers existants sur l'hygiène du travail et d'autres documents historiques. Les renseignements obtenus ont permis de déterminer des groupes d'emploi et des titres de poste. Chaque travailleur a ensuite été classé dans les catégories d'exposition régulière, intermittente ou improbable au chromate, au TCE, au PCE et à des solvants mixtes, et la durée d'exposition à chaque substance a été déterminée. L'examen des dossiers de l'entreprise, de l'État et du pays à la fin de 1996 a permis de déterminer le taux de mortalité chez ces travailleurs. Les RSM pour 40 catégories de causes de décès ont été calculés pour l'ensemble de la cohorte et les sous-groupes définis par le sexe, la race, le type de travail effectué à l'usine, la durée du travail, l'année de la première embauche, la période de latence et le groupe professionnel élargi. Les titres des postes de l'usine ont été classés selon l'utilisation probable de produits chimiques. Les analyses de régression de Poisson réalisées à l'interne ont servi à calculer les ratios de risque de mortalité pour les catégories d'années d'exposition au chromate, au TCE, au PCE et à des solvants mixtes, et les travailleurs de l'usine non soumis à une exposition ont servi de témoins.

Le RSM pour toutes les causes confondues se situait à 0,83 (IC de 95 % : 0,82-0,84; 20 236 décès), et le RSM pour le cancer atteignait 0,90 (IC de 95 % : 0,88-0,92; 5 468 décès). L'étude n'a révélé aucune augmentation importante du risque de mortalité dans l'une des 40 catégories de causes de décès et, pour plusieurs causes de mortalité, le nombre de décès était considérablement inférieur aux nombres prévus. Les analyses réalisées selon le groupe professionnel et le titre de poste n'ont montré aucun modèle de mortalité présentant un intérêt majeur. Aucune augmentation notable n'a été observée pour toute cause de décès chez les travailleurs potentiellement exposés au TCE sur une base régulière (n = 2 267; 66 183 années-personnes). Le RSM pour toutes les causes confondues était de 0,83 (IC de 95 % : 0,79-0,88; 1 110 décès) et était significativement inférieur pour tous les types de cancers (RSM = 0,86; IC de 95 % : 0,76-0,97; 277 décès). Le nombre de décès attribuables au lymphome non hodgkinien chez les travailleurs exposés au TCE était légèrement supérieur au nombre prévu, quoique de façon non significative (RSM = 1,19; IC de 95 % : 0,65-1,99; 14 cas observés). Le risque de cancer du foie était plus faible que prévu, mais de façon non significative (RSM = 0,54; IC de 95 % : 0,15-1,38; 4 cas observés). Les RSM associés aux travailleurs soumis à une exposition potentielle régulière ou intermittente au TCE étaient semblables à ceux notés chez les travailleurs soumis à une exposition potentielle quotidienne : RSM pour tous les cancers = 0,86 (IC de 95 % : 0,79-0,92), RSM pour le cancer du foie = 0,81 (IC de 95 % : 0,45-1,33) et RSM pour le lymphome non hodgkinien = 1,19 (IC de 95 % : 0,83-1,65) (Boice et al., 1999).

Radican et al. (2008) se sont penchés sur un suivi prolongé ayant été réalisé de 1990 à 2000 auprès d'une cohorte constituée de 14 455 employés de la Hill Air Force Base qui avaient travaillé pendant au moins un an sur la base aérienne en Utah, aux États-Unis, entre le 1^{er} janvier 1952 et le 31 décembre 1956. Cette cohorte a déjà fait l'objet d'autres études (Blair et al., 1998; Spirtas et al., 1991) et le CIRC l'a incluse dans son étude de 1995. La cohorte était composée de 10 730 hommes et de 3 725 femmes; de ces travailleurs, 12 537 étaient de race blanche, 390 de race autre que blanche et 1 528 de race inconnue. À la fin de la période de suivi (le 31 décembre 2000), 8 580 travailleurs étaient décédés, ce qui équivalait à 2 853 décès de plus que ceux analysés durant le suivi de 1990 (Blair et al., 1998). La fréquence et les caractéristiques de l'exposition ont été déterminées d'après les tâches. Quatre catégories d'exposition au TCE ont été utilisées : faible et intermittente, faible et continue, maximale et peu fréquente ainsi que maximale et fréquente. À partir des estimations de la fréquence, de la durée et de l'intensité de

l'exposition au TCE, un score d'exposition cumulative a été calculé pour chaque travailleur exerçant un travail précis, puis un score total a été calculé pour tous les emplois. Le rapport des fonctions de risque instantané (*Hazard Ratio* – HR) global selon le modèle de Cox enregistré dans la cohorte pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues était de 1,04 (IC de 95 % : 0,98-1,09; 4 320 décès), alors que le HR de mortalité pour tous les cancers était de 1,03 (IC de 95 % : 0,91-1,17; 854 décès). Aucun risque accru de mortalité toutes causes confondues ou attribuable à tous les cancers n'a été observé. Chez les hommes exposés au TCE, 1 287 décès ont été notés (HR = 1,09; IC de 95 % : 1,01-1,18); de ce nombre, 249 cas étaient attribuables au cancer (HR = 1,13; IC de 95 % : 0,94-1,36). Chez les femmes exposées au TCE, 349 décès ont été constatés (HR = 1,00; IC de 95 % : 0,88-1,13); de ce nombre, 58 cas étaient attribuables au cancer (HR = 0,86; IC de 95 % : 0,64-1,16). Des risques excédentaires non significatifs de cancer du foie (HR = 2,72; IC de 95 % : 0,34-21,88; 8 cas observés) et de myélome multiple (HR = 2,37; IC de 95 % : 0,67-8,44) ont été notés respectivement chez les hommes et les femmes. Au total, huit décès ont été causés par le cancer primitif du foie (HR = 1,25; IC de 95 % : 0,31-4,97). Les décès attribuables au cancer du foie sont survenus seulement chez des hommes appartenant aux catégories d'exposition cumulative au TCE la plus faible et la plus élevée.

Certaines données montraient un gradient exposition-effet selon le tertile du score d'exposition cumulative au TCE chez les hommes pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues (0-5 unités/années : HR = 1,00 [IC de 95 % : 0,92-1,08; 1 419 décès], 5-25 unités/années : HR = 1,05 [IC de 95 % : 0,97-1,15; 922 décès] et > 25 unités/années : HR = 1,09 [IC de 95 % : 1,01-1,18; 1 287 décès]), de la mortalité liée au cancer primitif du foie (0-5 unités/années : HR = 3,28 [IC de 95 % : 0,37-29,45; 4 cas observés], 5-25 unités/années [impossible à calculer en raison des cellules vides] et > 25 unités/années : HR = 4,05 [IC de 95 % : 0,45-36,41; 4 cas observés]), de la mortalité liée au cancer du système lymphatique ou hématopoïétique (0-5 unités/années : HR = 1,04 [IC de 95 % : 0,63-1,74; 34 cas observés], 5-25 unités/années : HR = 1,06 [IC de 95 % : 0,59-1,88; 21 cas observés] et > 25 unités/années : HR = 1,25 [IC de 95 % : 0,75-2,09; 33 cas observés]) et de la mortalité liée à la maladie de Hodgkin (0-5 unités/années : HR [impossible à calculer en raison des cellules vides], 5-25 unités/années : HR = 2,27 [IC de 95 % : 0,21-25,01; 2 cas observés] et > 25 unités/années : HR = 2,59 [IC de 95 % : 0,27-24,94; 3 cas observés]). Les gradients exposition-effet pour le TCE étaient relativement faibles, et ils n'ont pas beaucoup changé depuis le dernier suivi de cette cohorte réalisé en 1990 (Radican et al., 2008).

Zhao et al. (2005) ont réalisé une étude rétrospective auprès d'une cohorte composée de 6 107 hommes qui avaient été embauchés avant 1980 dans la division aérospatiale du Santa Susana Field Laboratory (SSFL) et qui y avaient travaillé entre 1950 et 1993, et ils ont examiné la mortalité causée par le cancer à la suite d'une exposition à un propergol appelé l'hydrazine. Les travailleurs devaient avoir travaillé pendant au moins deux ans dans l'une des installations de Rockwell/Rocketdyne et n'avoir jamais fait l'objet d'une surveillance de la radioexposition. Ils devaient avoir travaillé pendant la période la plus intense durant laquelle des essais de moteur-fusée étaient réalisés, mais n'avoir jamais occupé un poste dans l'une des installations nucléaires qu'abritait le SSFL. Cette cohorte était formée au départ de 55 000 travailleurs qui avaient travaillé entre 1950 et 1993 dans diverses installations de Boeing (anciennement Rockwell/Rocketdyne), à Los Angeles. De nombreuses sources, soient les dossiers de

l'entreprise, les fichiers des prestataires de la Social Security Administration, les statistiques démographiques de la Californie et l'indice de mortalité aux États-Unis, ont fourni des renseignements sur la mortalité, y compris les dates de décès et les causes sous-jacentes de décès. Une matrice d'exposition professionnelle a servi à évaluer l'exposition à d'autres agents cancérogènes connus ou soupçonnés, incluant le TCE, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les huiles minérales et le benzène, ainsi que leurs effets sur la mortalité causée par le cancer (1960-2001) et l'incidence du cancer (1988-2000). Les dossiers de l'entreprise ont fourni les titres de poste, les codes de travail et les dates d'embauche de chaque travailleur. Ces renseignements ont été reliés à la matrice d'exposition professionnelle afin d'obtenir un score d'intensité en fonction du temps pour chaque travailleur et chaque exposition à un produit chimique en milieu de travail. Des modèles de régression de Cox à effet proportionnel incluant des expositions dépendantes du temps ont servi à établir des estimations de rapports de fonctions (taux) de risque instantané. Des niveaux élevés d'exposition au TCE ont été associés à l'incidence du cancer du rein (RR = 4,90; IC de 95 % : 1,23-19,6; 4 cas observés). Selon les modèles portant aussi bien sur de multiples produits chimiques que sur un seul (RR pour les niveaux élevés d'exposition sans décalage temporel = 2,03; IC de 95 % : 0,50-8,32; 3 cas observés), le lien entre l'exposition au TCE et la mortalité attribuable au cancer du rein était cependant plus faible qu'en ce qui concerne l'incidence de ce cancer. L'exposition au TCE a aussi été associée au cancer de la vessie (RR pour les niveaux élevés d'exposition sans décalage temporel = 1,98; IC de 95 % : 0,93-4,22; 11 cas observés). Dans cette cohorte, aucun lien n'a été établi entre l'exposition au TCE et d'autres cancers (Zhao et al., 2005).

4.2.4 Exposition évaluée selon les antécédents de travail

Raaschou-Nielsen et al. (2003) ont évalué l'incidence du cancer dans une cohorte de 40 049 cols bleus ayant travaillé pendant plus de trois mois dans au moins une des 347 entreprises danoises qui avaient documenté l'utilisation du TCE de 1968 à 1997. La période de suivi des travailleurs visant à surveiller l'apparition du cancer a commencé le 1^{er} avril 1968 ou à la date du premier emploi, selon la date la plus tardive. Le suivi a pris fin à la date du décès ou d'émigration, ou le 31 décembre 1997, selon la première occurrence. Les taux d'incidence du cancer au Danemark ont été utilisés pour calculer le nombre prévu de types précis de cancers selon le sexe, des groupes d'âge de cinq ans et l'année civile. L'évaluation de l'exposition était fondée sur une étude précédente réalisée par Raaschou-Nielsen et ses collaborateurs, en 2001, et incluait trois variables estimées être les facteurs prédictifs de l'exposition au TCE les plus fiables (la durée de l'emploi, l'année de la première embauche dans une entreprise utilisant le TCE et le nombre d'employés dans l'entreprise). L'exposition au TCE était censée être quatre ou cinq fois plus élevée dans les années 1960 que dans les années 1980. La proportion de travailleurs exposés était censée être environ quatre fois plus élevée dans les petites entreprises que dans les grandes entreprises. Les RSI ont été calculés pour différentes strates de durée d'emploi (< 1 an, 1-4,9 ans, ≥ 5 ans), de première année d'embauche (avant 1970, 1970-1979, depuis 1980) et de nombre d'employés dans la ou les entreprises où le travailleur avait travaillé (< 50, 50-99,9, 100-200). La dernière variable a été calculée comme moyenne pondérée dans le temps en fonction de la période de suivi réelle de chaque travailleur.

Dans l'ensemble, les RSI pour le cancer étaient de 1,08 (IC de 95 % : 1,04-1,12; 2 620 cas observés) chez les hommes et de 1,23 (IC de 95 % : 1,14-1,33; 624 cas observés) chez les femmes. En ce qui concerne le lymphome non hodgkinien, le RSI se situait respectivement à 1,2 (IC de 95 % : 0,98-1,52; 83 cas observés) et à 1,4 (IC de 95 % : 0,73-2,34; 13 cas observés) chez les hommes et chez les femmes. Le RSI pour le cancer du rein était de 1,2 (IC de 95 % : 0,97-1,48; 93 cas observés) chez les hommes et de 1,2 (IC de 95 % : 0,55-2,11; 10 cas observés) chez les femmes. Ces RSI augmentaient selon la durée de l'emploi. Les RSI élevés de carcinome rénal et de lymphome non hodgkinien ne concernaient respectivement que les travailleurs qui avaient été embauchés avant 1970 et avant 1980. Le RSI pour l'adénocarcinome de l'œsophage atteignait 1,8 (IC de 95 % : 1,15-2,73; 23 cas observés) chez les hommes, et était plus élevé chez les employés ayant travaillé dans des entreprises où ils étaient plus susceptibles d'être exposés au TCE. Dans une sous-cohorte de 14 360 travailleurs (des deux sexes combinés) vraisemblablement soumis à une exposition élevée, les RSI pour le lymphome non hodgkinien, le carcinome rénal et l'adénocarcinome de l'œsophage étaient respectivement de 1,5 (IC de 95 % : 1,2-2,0; 65 cas observés), 1,4 (IC de 95 % : 1,0-1,8; 53 cas observés) et 1,7 (IC de 95 % : 0,9-2,9; 13 cas observés). Les deux derniers RSI indiqués étaient toutefois d'une signification statistique marginale (Raaschou-Nielsen et al., 2003).

Boice et al. (2006) ont réalisé une étude rétrospective auprès d'une cohorte de 8 372 employés de Rocketdyne ayant travaillé au SSFL pendant au moins six mois entre 1^{er} janvier 1948 et le 31 décembre 1999. Les employés de Rocketdyne ayant travaillé dans des installations à proximité (n = 32 979) ont aussi été inclus en tant que groupe de comparaison additionnel. Les employés qui avaient travaillé moins de six mois (n = 6 601), ceux dont les renseignements personnels ou les antécédents de travail étaient manquants ou inadéquats (n = 289), les employés qui n'avaient pas travaillé à Rocketdyne (n = 524) et les employés qui avaient exécuté des travaux sous rayonnement (n = 5 619) ont été exclus. Les mécaniciens ayant travaillé aux bancs d'essai et fait l'objet d'une surveillance radiologique (n = 182) ont été inclus, étant donné qu'ils étaient relativement peu nombreux à pouvoir participer à l'étude (n = 1 651). Les travailleurs ont fait l'objet d'un suivi du 1^{er} janvier 1948 au 31 décembre 1999; 228 employés (0,6 %) ont été perdus de vue. La cohorte était composée d'hommes à 77,0 % et de travailleurs de race blanche à 75,6 %. Les sources d'information qui se chevauchaient, comme les fiches d'antécédents de travail, les dossiers personnels informatisés et les dossiers de retraite accessibles, ont servi à identifier la population de travailleurs. La mortalité a été déterminée d'après les enregistrements de décès de la Californie (1960-1999), l'indice de mortalité de la Californie (1940-1960), l'indice national de mortalité (1979-1999), les fichiers de la Pension Benefit Information, le fichier maître de la Social Security Administration, les dossiers des bénéficiaires de la Health Care Financing Administration, les fiches d'antécédents de travail, les dossiers de pension et les dossiers de retraite. Les fiches d'antécédents de travail (n > 73 000) indiquant les titres de poste ainsi que les dossiers personnels électroniques (n > 275 000) ont été regroupées pour former des catégories de titres de poste, chaque catégorie désignant le travail comme étant administratif/scientifique ou non administratif. Les travailleurs et, en particulier, les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai pouvaient être exposés à une grande variété de propergols, de comburants, de gaz d'échappement, de solvants et d'autres substances chimiques. Le TCE était utilisé pour nettoyer (rincer) les moteurs et comme solvant d'usage général pour nettoyer de petites pièces métalliques. Les comparaisons externes mettaient en opposition le nombre de décès observés et le nombre prévu de décès dans la population générale de la Californie et des

États-Unis. Le nombre de décès observés attribuables aux cancers et à toutes les autres maladies a été déterminé selon la race, le sexe, l'âge et l'année civile, et ce, pour tous les travailleurs ainsi que les sous-groupes définis par le temps écoulé depuis la première exposition, la durée d'emploi, le lieu de travail, le titre de poste et l'exposition potentielle aux hydrazines et au TCE. Dans la cohorte de SSFL, le RSM se situait à 0,83 (IC de 95 % : 0,80-0,86; 2 251 décès) pour toutes les causes confondues et à 0,89 (IC de 95 % : 0,82-0,96; 655 décès) pour le cancer. Plus particulièrement, chez les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai, le RSM atteignait 1,00 (IC de 95 % : 0,86-1,16; 1 651 décès), incluant ceux probablement exposés aux hydrazines (RSM = 1,09; IC de 95 % : 0,75-1,52; 315 décès) ou au TCE (RSM = 1,00; IC de 95 % : 0,83-1,19; 1 111 décès). Aucune tendance ni aucun risque relatif significatif n'a été constaté chez les 1 111 mécaniciens travaillant aux bancs d'essai qui avaient possiblement été exposés au TCE, et ce, dans toutes les catégories d'années d'exposition potentielle à un quelconque TCE (produit de rinçage de moteur ou solvant d'usage général) pour ce qui est de tous les cancers combinés (p pour la tendance = 0,56), du cancer du poumon (p pour la tendance = 0,69) et du cancer du rein (le modèle ne convergeait pas). Il n'y avait non plus aucune tendance significative concernant ces cancers chez les 518 travailleurs possiblement exposés au TCE durant le rinçage ou le nettoyage des moteurs : tous cancers combinés (p pour la tendance = 0,56), cancer du poumon (p pour la tendance = 0,69) et cancer du rein (p pour la tendance = 0,59). Cette conclusion était fondée sur la mesure pondérée de l'exposition qui prenait en considération le nombre d'essais réalisés dans un endroit précis durant une année donnée ainsi que le nombre de travailleurs affectés à un même endroit. Les résultats semblaient indiquer l'existence d'une relation dose-effet associée au cancer du rein, mais celle-ci n'était pas significative et n'était fondée que sur quatre décès survenus chez les travailleurs potentiellement exposés au TCE durant le rinçage des moteurs. De plus, aucun risque accru significatif de cancer du foie ou de lymphome non hodgkinien n'a été observé. En conclusion, ni les travaux effectués dans l'installation d'essais de moteurs-fusées du SSFL ni les tâches accomplies par les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai n'ont pu être associés à une augmentation notable du nombre de décès causés par tous les cancers combinés ou par un cancer en particulier (Boice et al., 2006).

4.3 Aperçu des études sur le cancer chez les animaux de laboratoire (jusqu'en 1995)

4.3.1 Aperçu du CIRC

Deux études bien conçues sur l'exposition au TCE par voie orale réalisées chez des souris ont montré que cette substance provoquait des tumeurs bénignes et malignes au foie. Les résultats de la plupart des sept études sur l'exposition au TCE par voie orale effectuées chez des rats étaient peu probants (parce que la durée de traitement était trop courte ou que la durée de survie était réduite); mais deux études ont révélé une augmentation du nombre de tumeurs bénignes et malignes rares des cellules rénales chez les mâles, et une étude a montré une augmentation du nombre de tumeurs des cellules interstitielles des testicules (IARC, 1995).

Trois des quatre études réalisées chez des souris ayant été exposées au TCE par voie d'inhalation ont fait état d'une augmentation du nombre de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, tandis

que des études isolées ont révélé une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques malignes ou de lymphomes. Dans l'une des trois études menées chez des rats ayant été exposés au TCE par voie d'inhalation, les mâles présentaient une augmentation du nombre de tumeurs malignes des cellules interstitielles ainsi qu'une augmentation minimale du nombre de tumeurs des cellules rénales. Aucune preuve d'activité cancérogène n'a été constatée chez les hamsters exposés au TCE par voie d'inhalation (IARC, 1995).

Des études limitées portant sur l'application topique ou l'injection sous-cutanée de TCE ou d'un de ses métabolites (l'oxyde de TCE) n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs cutanées ou des sarcomes locaux chez les souris (IARC, 1995).

Ces études sont décrites de manière plus détaillée dans les sections suivantes et résumées dans les Tableaux 3 et 4.

4.3.2 Études sur l'exposition par voie orale chez des souris

Des souris B6C3F1 (50 de chaque sexe par groupe dans les groupes traités, et 20 de chaque sexe dans le groupe témoin recevant l'excipient) âgées de cinq semaines ont reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, du TCE (pureté de > 99 %; contenant 0,19 % d'époxybutane et 0,09 % d'épichlorhydrine [voir IARC, 1987] comme stabilisants) à raison de 5 jours par semaine pendant 78 semaines. Les doses moyennes de TCE pondérées en fonction du temps étaient de 0, 1 169 et 2 339 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et de 0, 869 et 1 739 mg/kg p.c. par jour pour les femelles. Les souris ont été sacrifiées 90 semaines après le début du traitement et ont ensuite subi une nécropsie complète ainsi qu'un examen histopathologique. Les taux de survie étaient de 8/20, 36/50 et 22/48 pour les mâles du groupe témoin, du groupe recevant une faible dose et du groupe recevant une dose élevée, tandis qu'ils étaient de 20/20, 42/50 et 39/47 pour les femelles des groupes correspondants. L'incidence, corrigée en fonction de la survie (tests de Cox et de Tarone), des carcinomes hépatocellulaires était plus élevée chez les animaux de chaque sexe selon la dose reçue; mâles : 1/20 dans le groupe témoin, 26/50 ($p = 0,004$) dans le groupe à faible dose et 31/48 ($p < 0,001$) dans le groupe à dose élevée; femelles : 0/20 dans le groupe témoin, 4/50 dans le groupe à faible dose et 11/47 ($p = 0,008$) dans le groupe à dose élevée. Un papillome du préestomac s'est formé chez un mâle du groupe recevant la dose élevée (NCI, 1976).

Dans une étude subséquente, des souris B6C3FI (50 de chaque sexe par groupe) âgées de huit semaines ont reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, du TCE (pureté > 99,9 %; 8 ppm d'amine, exempt d'épichlorhydrine) à des doses de 0 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour à raison de 5 jours par semaine pendant une période maximale de 103 semaines. La survie des mâles traités était considérablement réduite ($p = 0,004$); 33 mâles témoins et 16 mâles traités ainsi que 32 femelles témoins et 23 femelles traitées étaient vivantes à la fin de l'étude. Une incidence accrue de tumeurs hépatiques (analyse de l'incidence des tumeurs) a été constatée chez les souris traitées. Chez les mâles, les taux d'incidence notés dans le groupe témoin et le groupe traité étaient respectivement de 7/48 et de 14/50 pour les adénomes hépatocellulaires ($p = 0,048$), de 8/48 et de 31/50 ($p < 0,001$) pour les carcinomes hépatocellulaires ainsi que de 14/48 et de 39/50

($p < 0,001$) pour les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires combinés. Les taux d'incidence chez les femelles des groupes correspondants étaient de 4/48 et de 16/49 ($p = 0,001$) pour les adénomes, de 2/48 et de 13/49 ($p = 0,002$) pour les carcinomes ainsi que de 6/48 et de 22/49 ($p < 0,001$) pour les adénomes et les carcinomes combinés. Aucune augmentation significative de l'incidence tumorale n'a été observée dans d'autres tissus. Une néphrite aiguë toxique (cytomégalie) a été constatée chez 90 % des mâles traités et 98 % des femelles traitées (NTP, 1990).

Le CIRC a décrit une troisième étude réalisée chez des souris comme étant inadéquate, compte tenu de sa méthodologie et de ses résultats. Une seule dose faible a été administrée de façon intermittente, et la portée de l'analyse était limitée. Des souris suisses ICR/Ha (30 de chaque sexe par groupe; âge : 6 à 8 semaines) ont reçu par gavage 0 ou 0,5 mg de TCE [pureté non précisée] dans 0,1 ml de trioctanoïne à raison de 1 fois/semaine pendant au moins 74 semaines. Seules des sections des poumons, du foie et de l'estomac ont été examinées, et l'unique résultat mentionné était que l'incidence des tumeurs du préestomac n'avait pas augmenté (Van Duuren et al., 1979).

Le CIRC a aussi résumé une autre étude très limitée dans le cadre de laquelle des souris suisses ICR/Ha (50 de chaque sexe par groupe) ont reçu du TCE purifié (pureté de $> 99,9$ %; 0,0015 % de triéthanolamine; exempt de stabilisant époxyde), du TCE de qualité industrielle (pureté de 99,4 %; 0,11 % d'épichlorhydrine et 0,20 % de 1,2-époxybutane), du TCE purifié avec 0,8 % d'épichlorhydrine ajouté, du TCE purifié avec 0,8 % d'époxybutane ajouté ou du TCE purifié avec 0,25 % de chaque stabilisant ajouté. Le TCE de diverses qualités a d'abord été administré par gavage, dans de l'huile de maïs, à des doses de 1,8 et de 2,4 g/kg p.c. par jour (femelles et mâles respectivement) à raison de 5 jours par semaine. À cause des effets toxiques graves, l'administration des doses a été interrompue pendant plusieurs semaines; toutes les doses ont été réduites de moitié à compter de la semaine 40, et ce, jusqu'au mois 18, après quoi a suivi une période d'observation de 6 mois sans traitement. La survie a été réduite chez les mâles de tous les groupes traités et les femelles des groupes recevant du TCE purifié et du TCE purifié auquel de l'épichlorhydrine avait été ajoutée. Des tumeurs du préestomac ont été observées seulement dans les groupes ayant reçu du TCE contenant des stabilisants époxydes, lesquels ont, par conséquent, été tenus responsables de la formation de ces tumeurs locales. Des tumeurs hépatocellulaires (adénomes et carcinomes combinés) ont été notées chez 3/50 des souris témoins, 6/50 des souris ayant reçu du TCE purifié et 9/50 des souris ayant reçu du TCE de qualité industrielle (Henschler et al., 1984). Le CIRC a fait remarquer qu'aucune analyse de l'incidence des tumeurs corrigée en fonction de la survie n'avait été réalisée (IARC, 1995).

4.3.3 Études sur l'exposition par voie orale chez des rats

Des taux élevés de mortalité et une durée de traitement limitée ont réduit la valeur d'une étude faite par le NCI dans laquelle du TCE (pureté de > 99 %; 0,19 % d'époxybutane et 0,09 % d'épichlorhydrine comme stabilisants) a été administré par gavage, dans de l'huile de maïs, à des rats Osborne-Mendel (50 de chaque sexe dans le groupe traité; 20 de chaque sexe dans le groupe témoin recevant l'excipient; âge : 6 semaines) à des doses pondérées en fonction du temps de 0, 549 ou 1 097 mg/kg p.c. par jour à raison de 5 jours par semaine pendant 78 semaines. Les rats

ont été sacrifiés après 110 semaines et ont subi une nécropsie complète. Le taux de survie était faible dans tous les groupes (3/20, 8/50 et 3/50 mâles du groupe témoin, du groupe à faible dose et du groupe à dose élevée; 8/20, 13/48 et 13/50 femelles dans le groupe témoin, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée). Aucune différence significative de l'incidence tumorale n'a été observée dans les tissus (NCI, 1976).

Une étude subséquente, dans laquelle des rats Fischer 344/N (50 de chaque sexe par groupe; âge : 8 semaines) ont reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, du TCE (pureté > 99,9 %; 8 ppm d'amine, exempt d'épichlorhydrine) à des doses de 0, 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour à raison de 5 jours par semaine pendant un maximum de 103 semaines, semblait indiquer que le TCE entraînait une augmentation du nombre de tumeurs rénales rares. La survie des mâles traités était réduite ($p < 0,005$). À la fin de l'étude, le nombre de mâles survivants dans le groupe témoin, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée était respectivement de 35, 20 et 16, tandis que le nombre de femelles survivantes dans les groupes correspondants était respectivement de 37, 33 et 26. Une incidence accrue d'adénocarcinomes des cellules tubulaires du rein a été observée chez les mâles : 0/49 dans le groupe témoin non traité, 0/48 dans le groupe témoin recevant l'excipient, 0/49 dans le groupe à faible dose et 3/49 dans le groupe à dose élevée ($p = 0,028$; analyse de l'incidence des tumeurs). Deux mâles du groupe recevant la faible dose étaient atteints d'un adénome des cellules tubulaires du rein. Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté chez les femelles. Une néphrite toxique du rein est survenue chez 96/98 mâles traités et chez toutes les femelles traitées, mais pas chez les rats des deux sexes faisant partie du groupe témoin recevant l'excipient (NTP, 1990).

Dans le cadre d'autres études réalisées par le NTP, des rats de quatre lignées (ACI, August, Marshall et Osborne-Mendel; âge : 6,5 à 8 semaines) ont reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, du TCE (pureté > 99,9 %; 8 ppm d'amine, exempt d'époxyde) à des doses de 0, 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour à raison de 5 jours par semaine pendant 103 semaines. D'autres groupes (50 de chaque sexe par lignée) n'ont pas été traités et ont servi de groupes témoins. Les groupes témoins non traités et traités par l'excipient n'ont montré aucun signe de toxicité rénale. Cependant, l'incidence de la cytomégalie rénale était > 80 % dans tous les groupes traités (des deux sexes), tandis qu'une néphropathie toxique (décrite comme étant une dilatation des tubules tapissés par des cellules épithéliales allongées et aplaties) a été notée chez 17 à 80 % des rats faisant partie des groupes traités. Chez les rats Osborne-Mendel, le taux de survie n'a pas été affecté dans le groupe de mâles traités (18, 22, 17 et 14 mâles respectivement dans le groupe témoin non traité, le groupe témoin recevant l'excipient, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée), mais il s'est trouvé réduit chez les femelles traitées (19, 18, 10 et 7 survivantes dans les groupes correspondants). Les mâles du groupe recevant la faible dose ont présenté une incidence accrue d'hyperplasie et d'adénomes des cellules tubulaires du rein (hyperplasie : 0/50, 0/50, 5/50 et 3/50 respectivement dans le groupe témoin non traité, le groupe témoin recevant l'excipient, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée; adénome : 0/50, 0/50, 6/50 [$p = 0,007$; analyse de l'incidence des tumeurs corrigée en fonction de la survie] et 1/50). Un adénocarcinome des cellules tubulaires du rein est apparu chez un rat mâle Osborne-Mendel du groupe recevant la dose élevée. Chez les rats Marshall, le taux de survie a été réduit dans les groupes traités (mâles : 32, 26, 12 et 6 survivants respectivement dans le groupe témoin non traité, le groupe témoin recevant l'excipient, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée; femelles : 31, 30, 12 et 10 dans les groupes correspondants). L'incidence des tumeurs des cellules

interstitielles des testicules a augmenté chez les rats Marshall exposés au TCE : 16/46, 17/46, 21/48 ($p < 0,001$; analyse de l'incidence des tumeurs corrigée en fonction de la survie) et 32/48 ($p < 0,001$) respectivement dans le groupe témoin non traité, le groupe témoin recevant l'excipient, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée. Aucune augmentation significative de l'incidence tumorale n'a été constatée chez les rats ACI ou August, mais le taux de survie était généralement faible (NTP, 1988).

Le CIRC a fait état de la courte durée d'une plus petite étude menée chez des rats Sprague-Dawley (30 de chaque sexe par groupe; âge : 12 ou 13 semaines) qui avaient reçu par gavage, dans de l'huile d'olive, du TCE (pureté de 99,9 %; exempt d'époxyde) à des doses de 0, 50 ou 250 mg/kg p.c. par jour à raison de 4 ou 5 jours par semaine pendant 52 semaines. Les rats ont, par la suite, été observés durant le reste de leur vie. Les auteurs de l'étude n'ont pas fourni de données sur la survie, mais ils ont indiqué qu'ils avaient observé une augmentation peu importante du taux de mortalité chez les femelles traitées. Une cytokaryomégalie tubuleuse du rein (14/30; $p < 0,01$) s'est formée seulement chez les rats mâles du groupe recevant la dose élevée. Une augmentation non significative de l'incidence de la leucémie a été observée chez les mâles : 0/30, 2/30 et 3/30 respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée (Maltoni et al., 1986).

4.3.4 Études sur l'exposition par inhalation chez des souris

Une étude, dans le cadre de laquelle des souris ICR (49-50 femelles/groupe; âge : 7 semaines) ont été exposées à de l'air contenant 0, 50, 150 ou 450 ppm (0, 270, 810 ou 2 430 mg/m³) de TCE (pureté de 99,8 %; 0,13 % de tétrachlorure de carbone, 0,02 % de benzène et 0,019 % d'épichlorhydrine) 7 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant un maximum de 104 semaines a fourni des preuves d'une augmentation du nombre de tumeurs pulmonaires liée au traitement. Le taux de survie n'a pas été influencé. Une nécropsie complète a été réalisée chez tous les animaux. L'examen histopathologique a révélé une augmentation significative (test exact de Fisher) de l'incidence des adénocarcinomes pulmonaires : 1/49, 3/50, 8/50 ($p < 0,05$) et 7/46 ($p < 0,05$) respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose, le groupe à dose moyenne et le groupe à dose élevée. Le CIRC a noté une tendance dose-effet significative ($p = 0,034$) lorsqu'il a appliqué le test de Cochran-Mantel-Haenszel. Le nombre moyen de tumeurs pulmonaires par souris a augmenté dans les groupes recevant la dose moyenne et la dose élevée (0,12, 0,10, 0,46 et 0,39 respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose, le groupe à dose moyenne et le groupe à dose élevée). Cependant, l'incidence des adénomes et des adénocarcinomes pulmonaires combinés chez les souris des groupes recevant la dose moyenne (13/50) et la dose élevée (11/46) n'a pas augmenté de façon significative (6/49 dans le groupe témoin) (Fukuda et al., 1983).

Une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires liée à la dose a aussi été constatée chez des souris femelles B6C3F1 (90 de chaque sexe par groupe; âge : 12 semaines) qui avaient été exposées à de l'air contenant 0, 100, 300 ou 600 ppm (0, 540, 1 620 ou 3 240 mg/m³) de TCE (pureté de 99,9 %; exempt d'époxyde) 7 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 78 semaines. Les souris ont, par la suite, été observées durant le reste de leur vie. Les auteurs de

l'étude n'ont pas fourni de données sur la survie, mais ils ont indiqué que le taux de mortalité était plus élevé ($p < 0,05$) chez les mâles traités. Les taux d'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles étaient de 4/90, 6/90, 7/90 et 15/90 ($p < 0,05$ pour le groupe à dose élevée) respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose, le groupe à dose moyenne et le groupe à dose élevée. Une légère augmentation de l'incidence des hépatomes a aussi été notée dans le groupe recevant la dose élevée. Cette augmentation était statistiquement significative lorsque les mâles et les femelles étaient analysés ensemble (les taux d'incidence combinée étaient de 2, 3, 4 et 8 % respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose, le groupe à dose moyenne et le groupe à dose élevée) (Maltoni et al., 1986, 1988).

Une étude semblable réalisée chez des souris suisses a fourni des preuves selon lesquelles le TCE cause le cancer du foie et des poumons, bien que les mâles de cette lignée aient été plus sensibles que les femelles. Des souris (90 de chaque sexe par groupe; âge : 11 semaines) ont inhalé 0, 100, 300 ou 600 ppm (0, 540, 1 620 ou 3 240 mg/m³) de TCE (pureté de 99,9 %; exempt d'époxyde) 7 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 78 semaines. Les souris ont, par la suite, été observées durant le reste de leur vie. Les données sur la survie n'ont pas été fournies. Une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires et hépatiques liée à la dose a été constatée chez les mâles (test exact de Fisher ou test de tendance linéaire de Cochran-Armitage). Les taux d'incidence des tumeurs pulmonaires chez les mâles étaient respectivement de 10/90, 11/90, 23/90 ($p < 0,05$) et 27/90 ($p < 0,01$) dans le groupe témoin, le groupe à faible dose, le groupe à dose moyenne et le groupe à dose élevée. Quant à l'adénome et au carcinome hépatique combinés, les taux d'incidence étaient respectivement de 4/90, 2/90, 8/90 et 13/90 ($p < 0,05$ pour le groupe à dose élevée) (Maltoni et al., 1986, 1988).

Dans le cadre d'une étude limitée, des souris NMRI (30 de chaque sexe par groupe; âge : non précisé) ont été exposées à 0, 100 ou 500 ppm (0, 540 ou 2 700 mg/m³) de TCE (pureté de > 99,9 %; 0,0015 % de triéthanolamine; exempt d'époxyde) 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 18 mois. Une période sans exposition a suivi jusqu'au 30^e mois. Après 18 mois, le traitement n'avait pas influencé la survie chez les femelles, mais le taux de survie chez les mâles était de 83 % dans le groupe témoin, de 63 % dans le groupe à faible dose et de 56 % dans le groupe à dose élevée. L'examen histopathologique de la rate, du foie, des reins, des poumons, du cœur, de l'estomac, du système nerveux central et de toutes les tumeurs a révélé une augmentation statistiquement significative ($p = 0,01$ ou mieux) de l'incidence des lymphomes corrigée en fonction de l'âge chez les femelles traitées : 9/29, 17/30 et 18/28 respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée (Henschler et al., 1980).

4.3.5 Études sur l'exposition par inhalation chez des rats

Une augmentation du nombre de tumeurs testiculaires et une augmentation minimale du nombre de tumeurs rénales ont été constatées chez des rats Sprague-Dawley (130 à 145 de chaque sexe par groupe; âge : 12 semaines) exposés à de l'air contenant 0, 100, 300 ou 600 ppm (0, 540, 1 620 ou 3 240 mg/m³) de TCE (pureté de 99,9 %; exempt d'époxyde) 7 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines. Les rats ont, par la suite, été observés durant le reste de leur vie. Les données sur la survie n'ont pas été fournies. Une augmentation significative, liée à la

dose, de l'incidence des tumeurs testiculaires à cellules interstitielles de Leydig ($p < 0,001$; test de Cochran-Mantel-Haenszel) a été notée. Les pourcentages (taux) de rats mâles porteurs de ces tumeurs étaient respectivement de 4,4 % (6/135), 12,3 % (16/130; $p < 0,05$; test exact de Fisher), 23,1 % (30/130; $p < 0,01$; test exact de Fisher) et 23,8 % (31/130; $p < 0,01$; test exact de Fisher) dans le groupe témoin, le groupe à faible dose, le groupe à dose moyenne et le groupe à dose élevée. Un adénocarcinome des tubules rénaux s'est formé chez quatre (3,1 %) rats mâles du groupe recevant la dose élevée, mais pas chez les rats des groupes recevant des doses plus faibles ou du groupe témoin. La base de données historiques sur des rats Sprague-Dawley témoins du laboratoire du centre d'étude n'indiquait aucun cas non plus. Une cytomégalie des cellules tubulaires rénales a été observée chez les rats des groupes recevant la dose moyenne et la dose élevée (chez respectivement 17 et 78 % des rats mâles), mais pas chez les rats du groupe témoin et du groupe recevant la faible dose (Maltoni et al., 1986, 1988).

Un examen macroscopique et histopathologique (les divers tissus n'ont pas été précisés dans l'étude du CIRC de 1995) n'a révélé aucun signe d'activité cancérogène chez des rats Sprague-Dawley (49 à 51 femelles par groupe; âge : 7 semaines) exposés à de l'air contenant 0, 50, 150 ou 450 ppm (0, 270, 810 ou 2 430 mg/m³) de TCE (pureté de 99,8 %; 0,13 % de tétrachlorure de carbone, 0,02 % de benzène et 0,019 % d'épichlorhydrine) 7 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines. Après 100 semaines, environ 50 % des rats témoins étaient vivants comparativement à environ 75 % des rats dans les groupes traités (Fukuda et al., 1983).

Aucun signe d'activité cancérogène n'a non plus été constaté durant une étude limitée dans laquelle des rats Wistar (30 de chaque sexe par groupe; âge : non précisé) ont été exposés par inhalation à 0, 100 ou 500 ppm (0, 540 ou 2 700 mg/m³) de TCE (pureté de > 99,9 %; 0,0015 % de triéthanolamine; exempt d'époxyde) 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 18 mois. La durée de l'étude était de 36 mois. Les auteurs n'ont fait état d'aucune différence quant aux taux de survie (47, 23 et 37 % de mâles ainsi que 17, 13 et 17 % de femelles respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose et le groupe à dose élevée). Un examen macroscopique et histopathologique de la rate, du foie, des reins, des poumons, du cœur, de l'estomac, du système nerveux central et de toutes les tumeurs a été effectué (Henschler et al., 1980).

4.3.6 Études sur l'exposition par inhalation chez des hamsters

Un examen histopathologique de la rate, du foie, des reins, des poumons, du cœur, de l'estomac, du système nerveux central et de toutes les tumeurs n'a révélé aucun signe d'activité cancérogène chez des hamsters syriens (30 de chaque sexe par groupe; âge : non précisé) exposés à 0, 100 ou 500 ppm (0, 540 ou 2 700 mg/m³) de TCE (pureté de > 99,9 %; 0,0015 % de triéthanolamine; exempt d'époxyde) 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 18 mois. La durée de l'étude était de 30 mois. Le taux de survie de ces hamsters n'a pas été influencé (Henschler et al., 1980).

4.3.7 Études sur l'exposition par voie cutanée chez des souris

Dans le cadre d'une étude très limitée, 1 mg de TCE a été appliqué sur la peau de 30 souris femelles suisses ICR/Ha (âge : 6 à 8 semaines) à raison de 3 fois par semaine pendant 83 semaines. Aucune tumeur n'a été observée au point d'application (Van Duuren et al., 1979).

4.4 Données sur le cancer chez les animaux de laboratoire (1995-2009)

On n'a recensé aucun essai biologique portant uniquement sur le cancer causé par le TCE à avoir été réalisé après 1995. Cependant, un rapport a décrit une étude visant à déterminer la capacité d'un mélange d'alcènes et d'alcènes chlorés, incluant le TCE, à provoquer une toxicité chronique et le cancer chez des souris. Dans cette étude, le mélange a été administré, pendant une période maximale de 18 mois, à des souris ICR (33 à 43 de chaque sexe par groupe; âge : souris à peine sevrées) dans de l'eau potable contenant 0, 44, 106 ou 471 mg/L de TCE⁴. L'étude sur les mâles s'est arrêtée à 16 mois parce que le taux de survie de tous les groupes était aussi bas que 53 à 57 %. Le taux de survie chez les femelles après 18 mois se situait entre 61 et 76 %. Un examen microscopique de routine du foie, des reins, des poumons, du cœur, des testicules, des ovaires, de l'utérus, du vagin, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle, du gros intestin et du caecum a été réalisé. Une tendance générale a été constatée chez les mâles, laquelle montrait une incidence plus élevée de tumeurs hépatocellulaires (1/23, 3/18, 4/15 et 1/23 respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose, le groupe à dose moyenne et le groupe à dose élevée; $p < 0,05$ pour le groupe à dose moyenne). Des cas d'adénomes et de carcinomes ont été déclarés, mais l'incidence de ces tumeurs n'a pas été précisée. Aucun signe biochimique de lésions hépatiques n'a été observé, mais le poids du foie a diminué de 10 % dans le groupe recevant la dose la plus élevée (une dose qui n'a pas entraîné une augmentation de l'incidence tumorale). Chez les femelles, une augmentation significative ($p < 0,05$) du nombre d'adénocarcinomes de la glande mammaire a été notée dans le groupe recevant la dose élevée (0/24, 1/28, 0/23 et 5/26 respectivement dans le groupe témoin, le groupe à faible dose, le groupe à dose moyenne et le groupe à dose élevée). Les chercheurs ont conclu que le mélange produisait un effet promoteur, en augmentant l'incidence des lésions qui sont fréquentes chez les souris âgées (Wang et al., 2002).

⁴ Les concentrations approximatives (en mg/L) des autres composés étaient les suivantes dans les groupes à faible dose, à dose moyenne et à dose élevée : tétrachloroéthylène (36, 90 et 607), 1,1-dichloroéthane (6, 13 et 41), 1,1-dichloroéthylène (1, 4 et 11), 1,1,1-trichloroéthylène (2, 3 et 12) et chloroforme (6, 8 et 14).

4.5 Aperçu des modes d'action tumorigène du TCE chez les animaux de laboratoire

4.5.1 Remarques générales

Bien que les considérations relatives au mode d'action ne constituent pas un thème central du présent rapport, on a convenu qu'un bref aperçu des récentes connaissances acquises sur les mécanismes, tels qu'ils sont proposés par les groupes d'experts, pourrait aider à déterminer si les résultats des essais biologiques sur les rongeurs permettent de prédire le risque cancérogène pour les humains. Afin de déterminer l'applicabilité aux humains des données sur les tumeurs observées chez les modèles expérimentaux de rongeurs, il est nécessaire de comprendre les mécanismes responsables de la formation des tumeurs chez les rongeurs et de savoir si ces mécanismes opèrent chez les humains.

La présente analyse n'a pas pour objectif principal l'examen détaillé de ces mécanismes, et on a rédigé la section suivante (sans mise à jour additionnelle) en se fondant principalement sur le rapport d'évaluation des risques de l'UE publié en 2004. La dernière recherche documentaire exhaustive pour ce rapport de l'UE a été réalisée en 1995, mais des recherches ciblées ont été effectuées par la suite, possiblement jusqu'en 2001, lorsque les experts techniques des États membres ont complété l'examen du rapport. Cependant, on ne connaît pas avec précision la date la plus récente des publications examinées qui portaient sur les mécanismes en jeu (BESC, 2004).

Le rapport d'évaluation des risques de l'UE sur le TCE traitait principalement de la mutagénicité et de la cancérogénicité en se fondant sur le principe qu'il est impossible de déterminer un niveau d'exposition limite sous lequel ces effets ne pourraient pas survenir et que, par conséquent, tout niveau d'exposition au TCE soulève des préoccupations pour la santé humaine. Le rapport d'évaluation des risques faisait également état de préoccupations concernant les effets toxiques rénaux (après l'exposition à des doses répétées), la dépression du système nerveux central (après une exposition aiguë) et les troubles fonctionnels du système nerveux central (après une exposition répétée) touchant les travailleurs (BESC, 2004).

4.5.2 Mode d'action du TCE – Tumeurs chez les rongeurs

4.5.2.1 Introduction

On dispose de diverses données d'études sur les mécanismes et les modes d'action responsables de la formation de différentes tumeurs observées chez des rongeurs exposés au TCE (dans le foie et les poumons des souris et les reins des rats). Certains renseignements essentiels sont résumés ci-dessous. Il est possible d'en apprendre davantage en consultant les divers rapports de groupes d'experts (p. ex. BESC, 2004; SC, 2005; IARC, 1995; CNRC, 2006; OMS, 2008).

4.5.2.2 Analyse du mode d'action entraînant la formation de tumeurs hépatiques chez les souris

Des tumeurs hépatocellulaires ont été observées chez des souris suisses et des souris B6C3F1 exposées au TCE par voie orale ou par inhalation, mais pas chez les souris NMRI ou ICR/Ha ni aucune lignée de rats testée à ce jour. Une étude réalisée chez des hamsters syriens exposés au TCE par inhalation n'a permis de constater aucune tumeur hépatique chez cette espèce de rat. Il existe des preuves probantes selon lesquelles le TCA et peut-être aussi l'acide dichloroacétique (DCA), qui sont des métabolites du TCE, exercent une activité tumorigène semblable à celle du TCE chez certaines lignées de souris. Ces deux métabolites sont cancérogènes pour les souris, mais pas pour les rats. Le TCA s'est révélé cancérogène chez des souris mâles B6C3F1 traitées par gavage à raison de 150, 300 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour pendant une période maximale de 61 semaines (Bull et al., 1990; Herren-Freund et al., 1987). Une étude limitée, qui a été réalisée chez des souris femelles B6C3F1 ayant reçu 300 mg/kg p.c. par jour durant 52 semaines, n'a permis d'observer aucune tumeur, bien que la pathologie non tumorale du foie (accumulation de lipofuscine) était semblable chez les deux sexes. Aucune tumeur ni aucun signe d'accumulation de lipofuscine n'a été observé dans le cadre d'une étude de petite envergure réalisée chez un groupe composé de trois rats mâles et de deux rats femelles Sprague-Dawley ayant reçu environ 300 mg/kg p.c. par jour de TCA dans de l'eau potable pendant 52 semaines (Bull et al., 1990). Les auteurs d'une étude distincte ont indiqué qu'ils avaient noté des effets toxiques hépatiques (pas de description plus détaillée), mais qu'ils n'avaient observé aucune tumeur chez des rats mâles F344 (taille du groupe non précisée) ayant reçu jusqu'à 378 mg/kg p.c. par jour de TCA dans de l'eau potable pendant deux ans (DeAngelo et Daniel, 1992).

Le DCA était également cancérogène pour les souris B6C3F1, mais pas pour les rats Sprague-Dawley ni les rats F344. Une nette augmentation du nombre de tumeurs hépatiques a été constatée chez les souris mâles qui avaient reçu environ 300 mg/kg p.c. par jour de DCA par voie orale pendant 52 semaines, tandis qu'une légère augmentation du nombre de ces tumeurs a été constatée chez les souris mâles qui avaient reçu 150 mg/kg p.c. par jour durant la même période. Une étude limitée sur 10 souris femelles auxquelles on avait administré 300 mg/kg p.c. par jour n'a révélé la présence d'aucune tumeur chez ces animaux, mais l'augmentation de l'incidence des nodules hyperplasiques microscopiques portait à croire qu'une plus longue exposition aurait pu provoquer l'apparition de tumeurs hépatiques (Bull et al., 1990; DeAngelo et Daniel, 1992). Des tumeurs hépatiques ont également été observées dans un groupe de 33 souris mâles B6C3F1 traitées par environ 90 mg/kg p.c. par jour de DCA pendant 104 semaines (Daniel et al., 1992). Une étude très limitée durant laquelle trois rats mâles et deux rats femelles Sprague-Dawley ont reçu environ 300 mg/kg p.c. par jour de DCA dans de l'eau potable pendant 52 semaines n'a révélé la présence d'aucune tumeur. Les changements non néoplasiques constatés chez ces rats étaient beaucoup moins marqués que ceux observés chez les souris ayant reçu une dose équivalente. Une étude de plus grande envergure réalisée chez des rats mâles F344 (nombre non précisé) n'a permis de constater aucun signe de tumeurs hépatiques associé à des doses maximales de 295 mg/kg p.c. par jour administrées pendant 60 semaines ou de 48 mg/kg p.c. par jour administrées pendant environ 104 semaines. L'étude sur le groupe exposé à la dose maximale a été interrompue plus tôt que prévu en raison du taux de mortalité excessif lié au traitement (Bull et al., 1990).

Une comparaison des concentrations sanguines de TCA et de DCA par suite d'une exposition au TCA, au DCA ou au TCE a montré que les concentrations sanguines maximales de TCA et les surfaces sous la courbe des concentrations de TCA chez des souris mâles B6C3F1 étaient semblables à la suite de l'administration orale de 20 mg/kg p.c. de TCA ou de 200 mg/kg p.c. de TCE. Après l'administration d'une dose plus élevée de TCE (2 000 mg/kg p.c.), les concentrations sanguines maximales de TCA étaient semblables à celles notées après l'administration d'une dose de 100 mg/kg p.c. de TCA, mais la surface sous la courbe des concentrations sanguines de TCA en fonction du temps était deux fois plus grande par suite de l'administration du TCE. De tels résultats semblent indiquer que, chez les souris, le TCA et le DCA peuvent se retrouver en concentrations potentiellement tumorigènes dans le sang par suite de l'administration de doses de TCE que l'on sait être tumorigènes. Parallèlement, les concentrations sanguines maximales de DCA mesurées après l'administration orale d'une dose de 2 000 mg/kg p.c. de TCE étaient presque deux fois plus élevées que celles notées après l'administration orale d'une dose de 100 mg/kg p.c. de DCA (Bull et al., 1993; Larson et Bull, 1992a, 1992b).

Contrairement à ces résultats, les concentrations sanguines maximales de TCA étaient presque 3 fois plus élevées et la surface sous la courbe était environ 1,5 fois plus importante chez des rats mâles Sprague-Dawley ayant reçu 20 mg/kg p.c. de TCA que chez ceux ayant reçu 2 000 mg/kg p.c. de TCE. À des doses plus élevées de TCA (100 mg/kg p.c.) et de TCE (3 000 mg/kg p.c.), les concentrations sanguines maximales étaient toujours 3 fois plus élevées par suite de l'administration de la dose de TCA, bien que les surfaces sous la courbe soient demeurées les mêmes. Une différence beaucoup plus marquée a été notée avec le DCA. Les concentrations sanguines de DCA chez des rats ayant reçu par voie orale 3 000 mg/kg p.c. de TCE étaient inférieures à la limite de détection (0,5 µg/ml). Lorsque des rats et des souris recevaient une dose équivalente de DCA, les concentrations sanguines de DCA étaient presque 20 fois plus élevées chez les rats. De tels résultats indiquent non seulement que les souris produisent une plus grande quantité de ces métabolites que les rats après une exposition au TCE, mais que, d'après les concentrations sanguines de TCA et de DCA notées chez les rats après une exposition au TCA et au DCA, il existe aussi des différences entre les espèces quant à la sensibilité aux propriétés cancérogènes de ces métabolites (Bull et al. 1993; Larson et Bull, 1992a, 1992b).

Certaines études ont tenté de caractériser le rôle du TCA et du DCA dans le cancer hépatique causé par le TCE. Un examen ultrastructural a montré que le TCE entraînait la prolifération de peroxyosomes chez les souris mâles B6C3F1 et Alderley Park (suisses), mais pas chez les rats mâles Osborne-Mendel ou Alderley Park (dérivés de l'espèce Wistar) qui avaient reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, des doses de 500 à 1 500 mg/kg p.c. par jour de TCE pendant 10 jours (Elcombe et al., 1985). Des changements biochimiques indiquant une prolifération de peroxyosomes ont été notés chez des souris B6C3F1, mais pas chez des rats F344, auxquels on avait administré par gavage des doses de 500 à 2 000 mg/kg p.c. par jour de TCE pendant 10 jours (Goldsworthy et Popp, 1987; Knuckles, 1990). Contrairement à ces résultats, des taux semblables de prolifération de peroxyosomes ont été notés chez des souris mâles Alderley Park et B6C3F1 et des rats mâles Alderley Park et F344 qui avaient reçu par voie orale de 10 à 900 mg/kg p.c. par jour de TCA pendant 10 jours. Ces taux ont été établis en fonction de marqueurs biochimiques chez les deux espèces (Elcombe, 1985; Goldsworthy et Popp, 1987; Knuckles, 1990; Watson et al., 1993).

Les signes biochimiques de prolifération de peroxysomes étaient manifestes chez les rats Sprague-Dawley qui avaient reçu par voie orale environ 350 mg/kg p.c. par jour de TCA pendant 90 jours (Mather et al., 1990). Lorsque du TCA a été administré dans de l'eau potable, pendant 2 semaines, à des doses de 330 à 720 mg/kg p.c. par jour à des rats mâles Osborne-Mendel et F344 et à des doses d'environ 260 à 440 mg/kg p.c. par jour à des souris mâles Swiss-Webster, B6C3F1, C57BL/6 et C3H, on a noté une augmentation relativement faible de l'activité de la palmitoyl-CoA oxydase chez les lignées de rats (augmentation de 238 et de 163 % respectivement chez les rats Osborne-Mendel et F344), tandis que l'augmentation était marquée chez toutes les lignées de souris (environ 750 % chez les souris Swiss-Webster, B6C3F1 et C3H et 2 000 % chez les souris C57BL/6) (DeAngelo et al., 1989).

Chez les rats, le métabolisme du TCE, durant lequel il y a formation de TCA, est saturé à des doses beaucoup plus faibles que chez les souris (Prout et al., 1985). Cette différence selon laquelle le TCE est métabolisé en un métabolite capable de causer une prolifération de peroxysomes explique probablement la différence notée entre les espèces en ce qui concerne la prolifération de peroxysomes en réaction au TCE. Cependant, cela n'explique pas pourquoi les rats traités par le TCA présentent une prolifération de peroxysomes, mais ne sont pas atteints, par la suite, de tumeurs hépatiques (BESC, 2004).

Les autres effets qui peuvent jouer un rôle dans l'apparition du cancer du foie et qui ont été étudiés à la fois chez les rats et les souris incluent la synthèse de l'ADN et la mitose dans le foie. Les auteurs d'une étude ont fait état d'une augmentation de la synthèse de l'ADN dans le foie qui était semblable à la fois chez des souris B6C3F1 ayant reçu 2 400 mg/kg p.c. par jour de TCE par voie orale (222 et 181 % après 3 et 21 jours d'exposition) et des rats Osborne-Mendel ayant reçu 1 100 mg/kg p.c. par jour (121 et 175 % après 3 et 21 jours d'exposition) (Stott et al., 1982). Par contre, d'autres auteurs ont constaté des différences beaucoup plus grandes entre les rats et les souris en ce qui concerne la synthèse de l'ADN hépatique induite par le TCE. Une hypertrophie hépatique a été constatée à la fois chez des souris mâles Alderley Park et B6C3F1 et des rats Alderley Park et Osborne-Mendel qui avaient reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, 500 à 1 500 mg/kg p.c. de TCE pendant 10 jours, mais seules les souris ont présenté une augmentation notable de la synthèse de l'ADN. Les taux d'augmentation de la synthèse de l'ADN associés à la dose d'exposition maximale étaient respectivement de 478 et 574 % chez les souris B6C3F1 et Alderley Park, tandis qu'ils étaient respectivement de 118 et 206 % chez les rats Osborne-Mendel et Alderley Park, mais aucune relation dose-effet n'a été établie pour une quelconque lignée de rats. Des auteurs ont aussi fait état de différences entre les espèces en ce qui concerne la division cellulaire en réaction au TCE. Une nette augmentation des figures de mitose a été observée chez les deux lignées de souris, tandis que, chez les rats, le TCE avait en fait réduit la fréquence de ces figures. La fréquence des figures de mitose était 10 fois plus élevée chez les rats témoins que chez les souris témoins. Aucune relation avec la dose n'a été établie dans les groupes traités d'une quelconque espèce (Elcome et al., 1985). La synthèse de l'ADN a augmenté chez les souris B6C3F1 des deux sexes qui avaient reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, 100, 250, 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour de TCE. La synthèse de l'ADN a augmenté avec l'administration de doses allant jusqu'à 250 mg/kg p.c. par jour, puis a atteint un plateau à des doses équivalant à environ deux fois les valeurs témoins (Dees et Travis, 1993). Une augmentation de la prolifération des hépatocytes a été constatée chez les souris B6C3F1 des deux sexes qui avaient reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, 50, 200 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour

de TCE. Aucune induction de la synthèse non programmée de l'ADN n'a été observée (Mirsalis et al., 1985). Aucune des études n'a examiné ce paramètre chez les rats. Il semble donc que les rats et les souris présentent des différences quant à l'augmentation de la synthèse de l'ADN induite par le TCE et de la division cellulaire (Stott et al., 1982; Elcombe et al., 1985; Dees et Travis, 1993; Mirsalis et al., 1985), bien que les données obtenues chez les rats Osborne-Mendel concernant la synthèse de l'ADN induite par le TCE soient contradictoires (Elcombe et al., 1985; Stott et al., 1982).

La mesure dans laquelle le TCA influe sur la synthèse de l'ADN hépatique diffère également chez les rats et les souris. Lorsque des souris mâles B6C3F1 et des rats mâles F344 ont été exposés, pendant 7 jours, respectivement à environ 900 mg/kg p.c. par jour et à environ 600 mg/kg p.c. par jour de TCA dans de l'eau potable, la prolifération cellulaire a augmenté par un facteur de quatre chez les souris, mais a chuté de 90 % chez les rats (Watson et al., 1993). Lorsque des souris mâles B6C3F1 ont reçu des doses inférieures de TCA (50 à 370 mg/kg p.c. par jour) dans de l'eau potable pendant une période maximale de 15 jours, aucune augmentation de la réplication cellulaire n'a été observée, mais le taux de synthèse de l'ADN était élevé après 5 et 14 jours de traitement (Sanchez et Bull, 1990).

Le TCE (avec activation métabolique) et le TCA (sans activation) ont inhibé *in vitro* la communication par jonctions communicantes dans les hépatocytes de souris, mais non de rats (Klaunig et al., 1989). L'hydrate de chloral et le trichloroéthanol n'ont pas eu d'effet sur les hépatocytes de l'une ou l'autre des espèces. La mesure dans laquelle ce mécanisme peut entraîner la formation de tumeurs hépatiques chez les souris et l'importance de ce mécanisme pour la santé humaine sont mal comprises (BESC, 2004).

On a affirmé que les différentes proportions selon lesquelles les rats et les souris métabolisent le TCE expliquent en partie les différences entre les effets toxiques notés chez les espèces; en effet, les souris peuvent produire suffisamment de TCA pour dépasser la limite de concentration entraînant la prolifération de peroxysomes, alors que ce n'est pas le cas pour les rats. La prolifération de peroxysomes est accompagnée d'une prolifération cellulaire prolongée chez les souris, laquelle pourrait être attribuée à l'apparition éventuelle de tumeurs (BESC, 2004).

Le DCA n'a pas fait l'objet d'études aussi exhaustives que le TCA, mais les preuves semblent indiquer que les deux métabolites peuvent agir par différents mécanismes. Le DCA peut entraîner la prolifération de peroxysomes chez les souris B6C3F1 (et, dans une mesure nettement moindre, chez les rats Sprague-Dawley), mais seulement à des doses beaucoup plus élevées que celles qui ont causé le cancer du foie chez les souris (Daniel et al., 1992; DeAngelo et al., 1989). Contrairement au TCA, le DCA a provoqué une cytomégalie grave, une accumulation de glycogène, une nécrose et une régénération hépatique lorsqu'il a été administré à des souris mâles B6C3F1 à raison de 1 ou 2 g/L dans de l'eau potable pendant un an (Bull et al., 1990). Les auteurs d'une étude limitée réalisée chez des rats Sprague-Dawley qui avaient reçu 5 g/L de DCA dans de l'eau pendant 12 mois ont constaté une hypertrophie des hépatocytes et une accumulation de glycogène beaucoup moins marquées. De plus, le DCA peut être responsable de la division cellulaire et de la synthèse de l'ADN chez les souris mâles B6C3F1 (Sanchez et Bull, 1990).

Les souris qui ont reçu des doses tumorigènes de TCE présentaient des concentrations sanguines de DCA équivalentes à celles notées après l'administration de doses tumorigènes de DCA, mais

les données sur le degré de métabolisme du TCE durant lequel il y a formation de DCA chez les rats sont contradictoires. Bien que certains chercheurs aient noté que les souris métabolisent une proportion plus importante de TCE en DCA que les rats (Larson et Bull, 1992a), d'autres ont déclaré que les souris et les rats produisent des quantités semblables de DCA (Dekant et al., 1984; Green et Prout, 1985). Les données limitées disponibles semblent toutefois indiquer que les souris sont plus sensibles au DCA que les rats, de sorte que le DCA peut également jouer un rôle dans l'apparition de tumeurs hépatiques causées par le TCE chez les souris (BESC, 2004). Aucune information n'a été trouvée sur la cancérogénicité des autres métabolites du TCE, notamment du trichloroéthanol. L'acide chloroacétique n'a pas entraîné une prolifération de peroxyosomes chez des souris mâles B6C3F1 et des rats mâles Sprague-Dawley qui avaient reçu respectivement 482 et 501 mg/kg p.c. par jour de cette substance dans de l'eau potable pendant 14 jours (DeAngelo et al., 1989), ni causé de tumeurs hépatiques chez des rats mâles F344 qui avaient reçu 69 mg/kg p.c. par jour de cette substance dans de l'eau potable pendant 100 à 104 semaines (DeAngelo et Daniel, 1992). L'hydrate de chloral s'est révélé cancérogène lorsqu'il a été administré à des souris mâles B6C3F1 pendant 2 ans (Daniel et al., 1992), ou même, apparemment, après l'administration d'une dose unique (Rijhsinghani et al., 1986). Cette étude n'a fourni aucun autre détail, et aucune donnée sur le potentiel cancérogène de ce métabolite chez les rats n'était disponible. Étant donné la rareté des données sur les autres métabolites du TCE, il est impossible de tirer des conclusions sur leur rôle possible dans l'apparition de tumeurs après une exposition au TCE.

Les hépatocytes humains ne présentent pas une prolifération de peroxyosomes en réaction au TCA. Bien que de nettes augmentations de l'activité de la bêta-oxydation peroxyosomale aient été observées lorsque les hépatocytes de rats et de souris mâles Alderley Park ont été exposés *in vitro* pendant 3 jours à diverses concentrations de TCA, aucune augmentation n'a été constatée dans les hépatocytes humains. De plus, la vitesse à laquelle le TCE se métabolise en TCA *in vitro* dans les hépatocytes humains était respectivement 3 fois et 120 fois plus lente que dans les hépatocytes de rats et de souris (Elcombe et al., 1985). D'autres chercheurs ont apparemment fourni des résultats semblables (Knadle et al., 1990). On ne sait pas très bien dans quelle proportion les humains métabolisent le TCE en DCA (bien qu'il s'agisse probablement d'une voie métabolique mineure) et on ne connaît pas très bien les effets du DCA sur le foie humain. Par conséquent, on ne peut pas tirer de conclusions sur les effets probables du TCE métabolisé en DCA chez les humains (BESC, 2004).

4.5.2.3 Analyse du mode d'action entraînant la formation de tumeurs pulmonaires chez les souris

Les tumeurs pulmonaires causées par le TCE chez les souris peuvent aussi être liées au métabolisme du TCE. Lorsque des souris mâles B6C3F1, des souris CD-1 des deux sexes et des rats femelles Alderley Park ont reçu des doses uniques ou répétées de TCE par inhalation ou injection intrapéritonéale, des signes de toxicité pulmonaire ont été observés chez les souris, mais pas chez les rats (Forkert et Birch, 1989; Forkert et al., 1985; Green et al., 1997; Odum et al., 1992; Villaschi et al., 1991). Ces signes de toxicité n'étaient présents que dans un type particulier de cellules, les cellules de Clara, lesquelles sont connues pour participer au

métabolisme des xénobiotiques (bien que d'autres types de cellules pulmonaires exerçant une activité métabolique sur les xénobiotiques n'aient pas été touchées). Certaines preuves paraissaient indiquer une spécificité pour le sexe et la lignée associée aux tumeurs pulmonaires causées par le TCE, en ce sens que les souris femelles ICR/Ha, les souris mâles suisses et les souris B6C3F1 des deux sexes semblaient sensibles au TCE alors que les souris femelles suisses et les souris NMRI des deux sexes ne semblaient pas l'être (BESC, 2004).

Des études métaboliques dans le cadre desquelles des cellules de Clara ont été prélevées sur des souris femelles CD-1 ont montré que le principal métabolite du TCE dans ces cellules était l'hydrate de chloral, et que ces dernières étaient relativement inefficaces pour poursuivre le processus métabolique. Des signes semblables de toxicité pulmonaire à ceux causés par l'exposition au TCE ont été notés chez des souris femelles CD-1 exposées une seule fois par inhalation à 100 ppm d'hydrate de chloral pendant 6 heures. Par contre, aucune toxicité pulmonaire n'a été observée à la suite d'une exposition unique de 100 ppm de trichloroéthanol pendant 6 heures, de 500 ppm de trichloroéthanol pendant 2 heures ou d'une dose intrapéritonéale unique de 200 ou 500 mg/kg p.c. de TCA (Odum et al., 1992). On croit que l'accumulation d'hydrate de chloral dans les cellules de Clara provoque une cytotoxicité, ce qui mène à une régénération et à une réplication cellulaires à même de réparer et de remplacer les cellules de Clara endommagées (Villaschi et al., 1991), ce qui déclenche des cycles répétés de lésion et de régénération cellulaires pouvant éventuellement mener à la formation de tumeurs pulmonaires. Bien que certaines preuves indiquent que l'hydrate de chloral possède un potentiel mutagène et clastogène, des résultats négatifs provenant d'études cytogénétiques (Leuschner et Leuschner, 1991) réalisées *in vivo* sur des micronoyaux et la moelle osseuse de rats, à l'aide de l'hydrate de chloral hautement purifié (pureté de 99,4 %), ont apaisé les inquiétudes selon lesquelles l'élément déclencheur de la formation des tumeurs pulmonaires chez les souris pourrait être un événement génotoxique, et portaient à croire que d'autres facteurs pourraient être responsables de la formation de tumeurs pulmonaires chez les souris. Certaines preuves indiquent également que l'hydrate de chloral exerce une activité cancérogène. Un rapport indique qu'une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques, mais non de tumeurs pulmonaires, a été constatée chez des souris mâles B6C3F1 qui avaient reçu 166 mg/kg p.c. par jour d'hydrate de chloral dans de l'eau potable pendant 60 ou 104 semaines (Daniel et al., 1992).

Les auteurs d'une étude ont rapporté que des tumeurs hépatiques s'étaient apparemment formées chez des souris mâles B6C3F1 soumises à une exposition unique d'hydrate de chloral, mais l'étude en question ne fournissait aucun autre détail à ce sujet (Rijhsinghani et al., 1986). L'absence de tumeurs pulmonaires à la suite d'une exposition par voie orale à l'hydrate de chloral et au TCE peut être expliquée si le TCE doit être métabolisé en hydrate de chloral par les cellules de Clara pour qu'apparaissent des tumeurs dans les poumons des souris. Lorsque des souris sont exposées au TCE par inhalation, les cellules de Clara sont directement exposées au TCE et sont, par conséquent, capables de déclencher l'activation métabolique du TCE, produisant ainsi l'hydrate de chloral. Cependant, lorsque des souris reçoivent du TCE ou de l'hydrate de chloral par voie orale, ces substances sont métabolisées avant d'atteindre les poumons et, par conséquent, les cellules de Clara ne sont pas exposées à un xénobiotique qui ne peut pas être efficacement détoxifié (BESC, 2004).

Le métabolisme du TCE a également été étudié dans des poumons isolés de cobayes et de rats, qui ont été perfusés avec du sang (Dalbey et Bingham, 1978) et exposés au TCE dans un dispositif d'alimentation de gaz. Chez les deux espèces, le trichloroéthanol et le TCA, mais non l'hydrate de chloral ni le glucuronide de trichloroéthanol, ont été détectés dans le perfusat. Les concentrations de trichloroéthanol dans le perfusat ont augmenté avec le temps, et les poumons des cobayes produisaient constamment plus de trichloroéthanol que les poumons des rats. L'ajout d'éthanol à la perfusion de sang n'a pas modifié la concentration de trichloroéthanol ni son degré de formation. De telles données semblent indiquer que les poumons des cobayes et des rats peuvent métaboliser une proportion plus importante de TCE que les poumons des souris, ce qui peut expliquer en partie pourquoi les études à long terme n'ont constaté aucune tumeur pulmonaire chez les rats (BESC, 2004).

Dans le cadre des études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes prélevés sur des tissus pulmonaires humains et murins (souris et rats), la vitesse à laquelle le TCE se métabolisait en hydrate de chloral était 23 fois plus rapide dans les préparations de microsomes de souris que dans les préparations de microsomes de rats, et aucune conversion n'a été détectée dans les microsomes humains. La conversion de l'hydrate de chloral en trichloroéthanol était semblable chez les rats, les souris et les humains. L'immunolocalisation du cytochrome P450IIE1, une isoenzyme participant au métabolisme oxydatif du TCE, a montré des concentrations élevées dans les cellules de Clara chez les souris, des concentrations plus faibles chez les rats et aucune concentration dans les coupes des tissus pulmonaires humains. L'étude porte à croire que la proportion selon laquelle le TCE est métabolisé en hydrate de chloral dans les poumons varie considérablement entre les espèces, tandis que la capacité de métaboliser le TCE chez les humains est extrêmement faible. Aucune différence apparente entre les espèces n'a été constatée en ce qui concerne la capacité à métaboliser l'hydrate de chloral en trichloroéthanol (Green et al., 1997).

4.5.2.4 Analyse du mode d'action entraînant la formation de tumeurs rénales chez les rats

Dans le cadre des études à long terme, l'exposition au TCE par voie orale ou par inhalation a provoqué la formation d'un faible nombre d'adénomes et d'adénocarcinomes rénaux chez certaines lignées de rats, mais pas chez les souris (Maltoni et al., 1988; NTP, 1988, 1990). Des lésions rénales non tumorales sont également apparues chez des rats qui avaient reçu des doses relativement faibles de TCE par voie orale ou par inhalation. Il existe des preuves selon lesquelles le TCE cause une toxicité rénale uniquement chez certaines espèces de rats, bien que le mécanisme à l'origine des lésions rénales chez ces animaux ne soit pas bien compris.

Certains auteurs ont affirmé que les tumeurs rénales chez les rats se forment à la suite d'une cytotoxicité durable et de la régénération cellulaire.

Les données disponibles semblent indiquer qu'un mécanisme habituel de la toxicité rénale chez les rats mâles, qui consiste en l'accumulation de gouttelettes hyalines, n'est probablement pas pertinent en ce qui concerne les lésions rénales causées par le TCE chez les rats mâles. Le taux d'accumulation de gouttelettes hyalines (α 2 μ -globuline) et de réplication des cellules rénales chez des rats F344 des deux sexes n'ont pas changé lorsque ceux-ci ont reçu par gavage, dans de

l'huile de maïs, 1 000 mg/kg p.c. par jour de TCE pendant 10 jours (Goldsworthy et Popp, 1987; Goldsworthy et al., 1988). Des résultats semblables ont été constatés lorsque des rats mâles F344 ont reçu 2 000 mg/kg p.c. par jour de TCE, dans de l'huile de maïs, pendant 42 jours (Green et al. 1990).

Un mécanisme par lequel le TCE pourrait causer la cytotoxicité consiste en la formation de dichlorovinyl-cystéine (DCVC) à partir du TCE par une voie réductrice faisant intervenir la conjugaison avec le glutathion. Les microsomes hépatiques de rats Wistar peuvent, en présence de glutathion, transformer le TCE en S-(1,2-dichlorovinyl) glutathion, et de très faibles concentrations de ce métabolite (0,3 µg/ml) ont été détectées par spectroscopie de masse dans la bile prélevée chez des rats mâles Wistar qui avaient reçu par gavage, dans de l'huile de maïs, une dose unique de 2 200 mg/kg p.c. de TCE (Dekant et al., 1990). Cependant, Ellis et al. (1995), qui ont utilisé du TCE ou du glutathion radiomarqué, n'ont détecté aucun taux de conjugaison avec le glutathion dans des fractions hépatiques de rats mâles F344 et d'humains. Les limites de détection étaient respectivement de 1 et 0,5 pmol/minute/mg de protéines. On pourrait s'attendre à ce que, si la conjugaison du TCE avec le glutathion se produisait, cela entraîne également l'excrétion de l'acide mercapturique, soit la N-acétyl-dichlorovinyl-L-cystéine (DCVCNac), dans l'urine. Ce métabolite a été isolé dans l'urine de rats, de souris et d'humains (BESC, 2004).

Après avoir administré par gavage, dans de l'huile de maïs, 2 200 mg/kg p.c. de TCE à des rats mâles Wistar, des chercheurs ont isolé au total environ 0,8 µg de deux stéréoisomères de la DCVCNac dans l'urine recueillie durant 24 heures (Dekant et al., 1990). Birner et al. (1993) ont isolé cette substance qui était présente à des concentrations de 1 à 4 µg/mL dans l'urine de rats mâles et femelles Wistar et de souris NMRI qui avaient reçu 50 mg/kg p.c. de TCE par voie orale, et à des concentrations de 0,7 à 1 µg/mL dans l'urine d'un groupe de quatre travailleurs exposés au TCE (les niveaux d'exposition n'étaient pas indiqués). Birner et al. (1993) ont également comparé les concentrations urinaires de DCVCNac et celles de TCA chez les humains, les rats et les souris, et ont constaté que l'urine humaine contenait une plus grande proportion de DCVCNac que l'urine de l'une ou l'autre des espèces de rongeurs, ce qui porte à croire que les humains peuvent métaboliser une proportion plus importante de TCE par cette voie. Chez des rats mâles F344 ayant reçu 500 ou 2 000 mg/kg p.c. de TCE, dans de l'huile de maïs, pendant 1 ou 10 jours, les chercheurs ont détecté des concentrations très faibles de DCVCNac, soit environ 2 à 30 µg, dans les échantillons d'urine prélevés durant 24 heures, ce qui représentait seulement 0,001 à 0,008 % de la dose (Green et al., 1990). La DCVCNac a aussi été isolée dans l'urine de rats mâles Sprague-Dawley qui avaient reçu, par gavage, une dose unique de 400 mg/kg p.c. de 1,2-¹⁴C-TCE, ce qui correspondait à moins de 0,1 % de la dose radioactive (Dekant et al., 1986). Il semble donc probable que la conjugaison avec le glutathion survient *in vivo* dans une faible mesure et, par conséquent, on pourrait s'attendre à ce que le métabolite, soit la DCVC, soit produit en faibles concentrations (BESC, 2004).

Certains ont affirmé que, chez les rats, le métabolite DCVC est activé localement dans les reins par l'enzyme β-lyase, et il est vrai que, chez les rats, le TCE est particulièrement néphrotoxique pour les tubules rénaux, alors que la β-lyase est présente dans l'épithélium tubulaire. Lorsque des chercheurs ont comparé le taux d'activation *in vitro* de la DCVC par la β-lyase ainsi que le taux de désactivation *in vitro* par la N-acétyl-transférase dans des fractions cytosoliques de reins de rats mâles F344 et de souris mâles B6C3F1 et le cytosol de reins d'humains mâles vendu sur le

marché, ils ont constaté que les rats démontraient une plus grande capacité d'activation métabolique par la β -lyase (10 fois plus que les souris ou les humains) ainsi que de désactivation métabolique par la N-acétyl-transférase (1,4 fois plus que les souris et 60 fois plus que les humains). De plus, chez les rats, les souris et les humains, le taux de clairance métabolique par la N-acétyl-transférase était considérablement supérieur à celui de l'activation métabolique par la β -lyase (2 ordres de grandeur de plus chez les deux espèces de rongeurs et 27 fois plus chez les humains) (Ellis et al., 1995). Certaines preuves semblent donc indiquer que les rats mâles présentent une plus grande capacité d'activation de la DCVC que les souris. Cependant, étant donné que la conjugaison du TCE avec le glutathion est une voie métabolique mineure et que les rats démontrent une plus grande capacité de désactivation que d'activation métabolique de la DCVC, il est probable que les métabolites actifs de la DCVC produits *in vivo* par les rats soient présents en concentrations très faibles (BESC, 2004).

Certaines preuves indiquent également que la DCVCNac peut être déacétylée pour former de nouveau la DCVC. Une analyse des fractions cytosoliques de reins de rats F344 et Wistar, de souris NMRI et d'humains (le sexe n'a pas été précisé) a montré que les souris présentaient les taux les plus élevés de déacétylation, suivies des rats F344. Le cytosol de reins d'humains et de rats Wistar présentait une activité de déacétylation équivalant à un peu moins de la moitié de celle observée chez les souris et aux deux tiers de celle notée chez les rats F344 (Birner et al., 1993). Par conséquent, même si la DCVCNac était réabsorbée par les tubules rénaux (et jusqu'à maintenant, aucune donnée ne l'indique), il semble qu'il n'existe pas de différences notables entre les espèces qui pourraient expliquer les différences quant aux effets toxiques rénaux entre les espèces (BESC, 2004).

Afin de déterminer si les taux des marqueurs urinaires du métabolisme du TCE, lorsque celui-ci emprunte la voie de conjugaison avec le glutathion (les marqueurs utilisés étaient deux isomères de la DCVCNac) ou la voie métabolique oxydative (les marqueurs utilisés étaient le trichloroéthanol et le TCA), étaient proportionnels à la dose administrée, on a soumis quatre rats et trois volontaires à une exposition par inhalation de 40, 80 ou 160 ppm de TCE pendant 6 heures. Chez les deux espèces, on a noté des augmentations de l'excrétion de tous les marqueurs, lesquelles étaient liées à la dose, et les quantités de métabolites oxydatifs excrétés étaient supérieures de trois ordres de grandeur aux quantités de métabolites conjuguées au glutathion (Bernauer et al., 1996). Par conséquent, la voie réductrice du métabolisme du TCE est efficace, mais elle est quantitativement mineure comparativement à la voie oxydative, tant chez les humains que chez les rats (BESC, 2004).

Afin d'étudier le rôle possible de la conjugaison avec le glutathion dans la toxicité rénale du TCE chez les rats, des chercheurs ont analysé, les jours 1, 5 et 10, l'urine de rats Fischer 344 qui avaient reçu 500 ou 2 000 mg/kg p.c. par jour de TCE afin d'y détecter des concentrations de DCVCNac et de TCA. Les taux d'excrétion de la DCVCNac étaient inférieurs d'au moins trois ordres de grandeur aux taux d'excrétion du TCA. Les quantités de DCVCNac excrétés représentaient 0,001 à 0,008 % de la dose de TCE. La sensibilité relative des rats et des souris à l'égard des effets toxiques hépatiques et rénaux causés par la DCVC a été déterminée à la suite de l'administration orale de 1 ou 50 mg/kg p.c. (dose unique) ou 0,1 à 5 mg/kg p.c. par jour de DCVC pendant 10 jours. Les souris étaient 5 à 10 fois plus sensibles que les rats aux effets toxiques rénaux causés par la DCVC. Des études *in vitro* ont montré que le taux de conjugaison

du TCE avec le glutathion dans le foie était légèrement plus élevé chez les souris (2,5 pmol/min/mg de protéines) que chez les rats (1,6 pmol/min/mg de protéines) et moins élevé que chez les humains (0,02 à 0,37 pmol/min/mg de protéines). Des comparaisons *in vitro* du métabolisme de la DCVC par la β -lyase et la N-acétyl-transférase dans le rein ont indiqué que le taux de métabolisme par la N-acétyl-transférase était supérieur de deux ordres de grandeur au taux de métabolisme par la β -lyase chez les rats et les souris et 27 fois plus élevé chez les humains. De plus, le taux de clairance métabolique liée à l'activité de la β -lyase était 10 fois plus élevé dans le rein des rats que dans le rein des souris et des humains (Green et al., 1997). Encore une fois, ces résultats n'expliquent pas de manière satisfaisante les différences quant à la sensibilité aux effets toxiques rénaux entre les espèces. Si la toxicité rénale du TCE était liée à la formation de DCVC et à l'activation par la β -lyase, ces données porteraient alors à croire que les souris sont plus sensibles que les rats à la toxicité rénale et à la cancérogénicité du TCE (BESC, 2004).

Le métabolisme du TCE par la voie réductrice (glutathion) a été étudié chez 21 volontaires qui ont inhalé 50 ou 100 ppm de TCE pendant 4 heures. Des échantillons d'urine et de sang ont été prélevés avant, pendant et après l'exposition pour déterminer les taux de glutathion, de thiols et de disulfure de glutathion ainsi que des métabolites du TCE dérivés du glutathion (voie réductrice). Le S-(1,2-dichlorovinyl) glutathion (DCVG) était présent dans le sang de tous les sujets 30 minutes après le début de l'exposition. Les concentrations sanguines maximales de DCVG et les valeurs de la surface sous la courbe (SSC) étaient supérieures chez les hommes. La répartition des valeurs pour les deux sexes était bimodale, ce qui semblait indiquer un polymorphisme. La DCVC n'a pas été détectée chez les volontaires. Des mercapturates de DCVC ont été trouvés dans l'urine de seulement un volontaire mâle (Lash et al., 1999). Une étude parallèle a porté sur les métabolites oxydatifs du TCE chez les mêmes volontaires. Les valeurs de la SSC pour les métabolites oxydatifs étaient beaucoup plus élevées que celles pour le DCVG, bien que les concentrations maximales aient été similaires (TCA ou trichloroéthanol : 7 à 10 $\mu\text{g/ml}$; DCVG : 8 à 10 $\mu\text{g/ml}$) (Fisher et al., 1998). L'étude a fourni des preuves selon lesquelles la voie (réductrice) du glutathion métabolise le TCE chez les humains. Les valeurs de la SSC considérablement élevées pour ce qui est des métabolites oxydatifs et l'absence de conjugués avec l'acide mercapturique dans l'urine de la plupart des volontaires confirment la théorie selon laquelle la voie du glutathion est quantitativement mineure pour le TCE. Le fait que la DCVC n'a pas été décelée dans le sang peut être attribué à sa nature instable (BESC, 2004).

Une hypothèse a aussi été émise selon laquelle l'excrétion d'acide formique peut jouer un rôle dans la toxicité rénale et la carcinogénèse du TCE (Green et al., 1998). Lorsque des rats mâles Fisher (3 à 5 par groupe) ont été exposés au TCE par gavage (1 000 mg/kg p.c. par jour) ou par inhalation (250 ou 500 ppm, 6 heures/jour), à une seule occasion ou pendant une période maximale de 28 jours, l'urine de tous les rats exposés au TCE contenait des taux exceptionnellement élevés d'acide formique. L'excrétion a atteint un sommet deux jours après l'exposition unique et après quatre jours d'exposition répétée. À la suite d'une exposition aiguë par gavage au TCE radiomarqué, près de 15 % du TCE a été excrété dans les deux jours suivant l'exposition et environ 86 % de la radioactivité urinaire était présente sous forme de glucuronide de trichloroéthanol, ce qui semblait indiquer que l'acide formique n'est pas un métabolite du TCE (Green et al., 1998). D'autres expériences ont montré que les principaux métabolites du TCE, soit le trichloroéthanol et le TCA, stimulaient également l'excrétion de l'acide folique. L'ajout d'acide

folique au régime alimentaire ou dans l'eau potable a modulé l'excrétion de l'acide folique. Les chercheurs ont aussi constaté que les concentrations de deux marqueurs de carence en vitamine B12, soit l'acide méthylmalonique urinaire et le 5-méthyltétrahydrofolate plasmatique, ont augmenté après une exposition répétée par voie orale au trichloroéthanol. Ils ont affirmé que le TCA et le trichloroéthanol interagissent avec la vitamine B12, entraînant ainsi une carence de cette vitamine à l'origine de l'inhibition de la voie de récupération de la méthionine dépendante de la B12 et à même de provoquer une carence en folate. Par suite de cette carence en folate, la voie métabolique qui utilise l'acide formique est perturbée, et une quantité excessive d'acide formique est excrétée dans l'urine. On dispose de peu de données pour déterminer si le TCE influence la voie de récupération de la méthionine ou l'excrétion de l'acide formique chez les humains (Dow et Green, 2000).

4.5.2.5 Exposé général des conclusions sur le mode d'action

4.5.2.5.1 Tumeurs hépatiques chez les souris

De plus en plus de preuves montrent que la formation de tumeurs hépatiques chez les souris exposées au TCE est liée à la façon dont les souris métabolisent cette substance. Les souris métabolisent beaucoup plus facilement le TCE en TCA, et ce métabolite est capable d'entraîner une prolifération peroxysomale et cellulaire chez ces animaux. Il est probable que ces effets provoquent la formation de tumeurs hépatiques chez les souris. Des études *in vitro* ont montré que la proportion selon laquelle le TCE est métabolisé en TCA dans les hépatocytes humains est plus semblable à celle notée dans les hépatocytes de rats (c.-à-d. dans une proportion très inférieure à celle constatée dans les cellules de souris). Les rats ne présentent pas de tumeurs hépatiques à la suite d'une exposition au TCE. De plus, les hépatocytes humains ne présentent pas une prolifération de peroxysomes en réaction au TCA, contrairement aux hépatocytes de souris et de rats. Par conséquent, il semble raisonnable de conclure que les effets du TCA chez les souris ne présentent probablement pas d'intérêt pour les humains.

Le rôle du métabolite mineur, le DCA, a fait l'objet d'études moins approfondies, mais, d'après les preuves actuellement disponibles, il semble que les effets de ce métabolite peuvent aussi se manifester seulement chez les souris.

Les experts ont conclu que, dans l'ensemble, même si le TCE peut causer des tumeurs hépatiques chez les souris, le poids de la preuve montre qu'il est peu probable que ce résultat revête une importance pour la santé humaine (p. ex. BESC, 2004).

4.5.2.5.2 Tumeurs pulmonaires chez les souris

Certaines preuves établissent un lien entre la formation de tumeurs pulmonaires causées par le TCE et l'hydrate de chloral, lequel est formé durant le métabolisme du TCE dans les cellules de Clara. Des études *in vitro* ont montré que les cellules de Clara des souris métabolisent le TCE en hydrate de chloral, mais qu'elles sont incapables de détoxifier ce métabolite, ce qui entraîne

l'accumulation d'hydrate de chloral dans ces cellules et, vraisemblablement, une cytotoxicité et des cycles répétés de destruction et de réplication cellulaires aboutissant à la formation de tumeurs. Les rats exposés au TCE ne présentaient pas de tumeurs pulmonaires. Aucune accumulation d'hydrate de chloral n'a été notée dans les poumons perfusés de rats ayant été exposés *in vitro* au TCE, et les tissus pulmonaires humains semblent posséder une faible capacité de métaboliser le TCE en hydrate de chloral. Ce résultat semble indiquer que les données concernant les tumeurs pulmonaires causées par le TCE chez les souris ne permettent pas de tirer des conclusions valables pour les humains (p. ex. BESC, 2004).

4.5.2.5.3 Tumeurs rénales chez les rats

Le mode d'action par lequel des tumeurs rénales se forment chez les rats exposés au TCE est moins bien compris. Ces tumeurs peuvent survenir comme conséquence secondaire de la cytotoxicité répétée. Deux modes d'action biologiques plausibles de toxicité rénale causée par le TCE et de formation de tumeurs chez les rats ont été proposés. Le premier suppose la conjugaison avec le glutathion comme voie métabolique du TCE, formant ainsi la DCVC qui peut être activée par la β -lyase rénale pour réactiver les métabolites que l'on sait être mutagènes et néphrotoxiques. Les chercheurs ont noté des différences entre les espèces en ce qui concerne les taux de conjugaison avec le glutathion et d'activation de la DCVC par la β -lyase, mais ces différences ne sont pas cohérentes avec les différences connues entre les espèces quant à la sensibilité à la toxicité rénale. La présence de métabolites formés à la suite de la conjugaison avec le glutathion a été détectée chez les humains. Il s'agit d'une voie quantitativement très mineure chez toutes les espèces, même s'il n'existe pas de données convaincantes montrant l'absence d'effets toxicologiques significatifs. Le second mode d'action proposé suppose l'excrétion accrue d'acide formique induite par le TCE, ce qui entraîne possiblement une inhibition de la voie de récupération de la méthionine. On ignore si ce mode d'action est possible chez les humains. Par conséquent, il subsiste une grande incertitude concernant les modes d'action par lesquels le TCE provoque une néphrotoxicité chez les rats, leur importance relative dans la formation de tumeurs rénales chez les rats, leur pertinence dans le cas des humains et, le cas échéant, le rôle possible d'autres modes d'action non étudiés (BESC, 2004).

4.6 TCE et formation de tumeurs selon la voie d'exposition

Pour ce qui est de l'exposition au TCE, des organes cibles et de la spécificité des voies d'exposition, les données utiles obtenues chez les humains sont limitées à la voie d'inhalation et, par conséquent, ne permettent pas vraiment d'évaluer la spécificité d'une voie d'exposition quelconque dans des tissus cibles à l'égard du TCE et du cancer.

Des essais biologiques menés sur des rats et des souris exposés toute leur vie au TCE par voie orale ou par inhalation fournissent au moins, en principe, la possibilité d'étudier le lien éventuel entre des tissus cibles et la voie d'exposition au TCE. On n'a noté aucune spécificité des voies d'exposition chez les rats; en effet, un faible nombre de tumeurs rénales ont été observées à la suite d'une exposition au TCE par voie orale ou par inhalation. Quant aux souris, des tumeurs hépatiques se sont formées à la suite d'une exposition par l'une ou l'autre de ces voies. Des

tumeurs pulmonaires ont été notées chez des souris seulement après une exposition par inhalation. Cependant, puisqu'il est probable que les données sur les tumeurs pulmonaires et hépatiques causées par le TCE chez les souris ne permettent pas de tirer des conclusions valables pour les humains, ces résultats ne sont pas particulièrement utiles.

Les données concernant l'exposition par voie cutanée sont pratiquement inexistantes.

5. ANALYSE (INCLUANT LA PORTÉE ET LES LIMITES DES RÉSULTATS)

5.1 Cancérogénicité du TCE – Vue d'ensemble des études menées sur des animaux de laboratoire

La cancérogénicité du TCE a été analysée dans le cadre de plusieurs études à long terme menées sur des animaux de laboratoire, plus précisément différentes lignées de rats et de souris ainsi que des hamsters, qui ont été exposés au TCE par voie orale et par inhalation. Ces études ont fourni des preuves claires que le TCE est cancérogène pour les rats et les souris.

Deux études bien conçues portant sur l'exposition au TCE par voie orale réalisées sur des souris ont montré que cette substance provoquait des tumeurs bénignes et malignes au foie. Une augmentation possible du nombre de tumeurs hépatiques a aussi été notée dans le cadre d'une étude plus récente réalisée sur des souris, dans laquelle un mélange d'alcanes et d'alcènes chlorés, incluant le TCE, a été administré dans de l'eau potable. Les résultats de la plupart des sept études effectuées sur des rats exposés par voie orale au TCE étaient peu probants (parce que la durée de traitement était trop courte ou que la durée de survie était réduite), mais deux études ont révélé une augmentation du nombre de tumeurs rares des cellules rénales chez les mâles, et une étude a montré une augmentation du nombre de tumeurs des cellules interstitielles des testicules.

Trois des quatre études réalisées chez des souris ayant été exposées au TCE par voie d'inhalation ont fait état d'une augmentation du nombre de tumeurs pulmonaires, tandis que des études isolées ont révélé une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques ou de lymphomes. Dans l'une des trois études menées chez des rats exposés au TCE par voie d'inhalation, les mâles présentaient une augmentation du nombre de tumeurs des cellules interstitielles des testicules ainsi qu'une augmentation minimale du nombre de tumeurs des cellules rénales. Cependant, aucun signe d'activité cancérogène n'a été constaté chez les hamsters exposés au TCE par voie d'inhalation.

Des études limitées portant sur l'application topique ou l'injection sous-cutanée de TCE ont révélé que cette substance et son métabolite choisi, le TCE-oxyde, n'augmentaient pas l'incidence des tumeurs cutanées ni des sarcomes locaux chez les souris.

Les preuves disponibles ont permis aux groupes d'experts de conclure que les données concernant les tumeurs pulmonaires et hépatiques causées par le TCE chez les souris ne revêtent probablement pas une importance significative pour la santé humaine. Cependant, les mécanismes précis par lesquels le TCE cause des tumeurs rénales chez les rats n'ont pas été entièrement élucidés et, par conséquent, il subsiste une grande incertitude concernant

l'importance de ce résultat pour les humains exposés au TCE (BESC, 2004; SC, 2005; IARC, 1995; CNRC, 2006; USEPA, 2009; OMS, 2008).

Les Tableaux 4 et 5 résument les études publiées sur le cancer causé par le TCE chez les rats et les souris. Le Tableau 6 fournit un résumé et le Tableau 8, une vue d'ensemble (faisant notamment état des tissus cibles et des voies d'exposition).

5.2 Cancérogénicité du TCE – Vue d'ensemble des études épidémiologiques

Bien qu'il existe de nombreux rapports sur des enquêtes de santé effectuées auprès de travailleurs exposés au TCE dans leur milieu de travail, l'utilité de ces rapports est très limitée compte tenu du manque d'information détaillée sur les concentrations de TCE dans l'air, l'exposition à d'autres substances chimiques, y compris la consommation d'alcool, et d'autres facteurs de confusion potentiels. De plus, dans de nombreux cas, aucun groupe témoin de travailleurs n'a été utilisé, et les comparaisons étaient plutôt faites avec la population générale. Par conséquent, il est difficile d'évaluer le lien qualitatif ou quantitatif entre tout effet observé sur la santé et l'exposition au TCE dans le passé.

Plusieurs études de cohortes ont examiné le risque de formation de cancer par suite d'une exposition au TCE en milieu de travail; dans ces études, le taux de mortalité (et parfois de morbidité) d'un groupe de travailleurs exposés au TCE était comparé à celui de la population générale. Dans ce type d'études, les comparaisons entre la population générale étaient corrigées en fonction de l'âge et du sexe, mais non d'autres variables de confusion potentielles liées au mode de vie, comme la consommation d'alcool et le tabagisme.

Le CIRC a conclu que les trois études les plus informatives au moment de son évaluation (Anttila et al., 1995; Axelson et al., 1978, 1984, 1994; Spirtas et al., 1991) indiquaient constamment un risque relatif excédentaire de cancer du foie et des voies biliaires, avec un total de 23 cas observés, tandis que le nombre attendu était de 12,87. La quatrième étude de cohortes, plus limitée, n'a révélé aucune augmentation du risque de ces cancers (Garabrant et al., 1988). Deux études (Anttila et al., 1995; Spirtas et al., 1991) ont montré chacune un risque de cancer du foie, avec un total de 7 cas observés comparativement à 4,0 cas prévus (IARC, 1995). Les trois études de cohortes les plus informatives (Anttila et al., 1995; Axelson et al., 1978, 1984, 1994; Spirtas et al., 1991) indiquaient aussi invariablement une faible augmentation du risque de lymphome non hodgkinien, avec un total de 27 cas observés alors que le nombre attendu était de 18,9. Encore une fois, la quatrième étude de cohortes n'a révélé aucune augmentation du risque (Garabrant et al., 1988). Le CIRC a estimé que les observations les plus importantes étaient les risques accrus de cancer du foie et des voies biliaires et de lymphome non hodgkinien mentionnés dans les trois études de cohortes les plus informatives. Le CIRC a également fait remarquer que certaines études avaient indiqué un risque plus élevé d'autres cancers, comme le cancer du col de l'utérus, du rein ou de la vessie, et de leucémie, mais qu'aucune conclusion claire n'avait pu être tirée (IARC, 1995).

Plus récemment, l'Institut pour la santé et la protection des consommateurs du Bureau européen des substances chimiques a réalisé une évaluation sur le TCE (BESC, 2004). Le BESC a conclu que la plupart des études réalisées auprès de travailleurs exposés au TCE ne fournissaient aucune preuve d'un lien entre l'exposition au TCE et une incidence accrue de cancers. Il a aussi indiqué que, lorsqu'elles étaient prises isolément, toutes les études « négatives » comportaient certaines limites, bien que plusieurs d'entre elles (Axelson et al., 1994; Blair et al., 1998; Boice et al., 1999; Morgan et al., 1998; Spirtas et al., 1991), en raison de la nature de leur plan, possédaient une forte puissance statistique permettant de détecter un effet, et que, lorsqu'elles étaient regroupées, ces études négatives fournissaient des preuves tangibles selon lesquelles le TCE n'est pas cancérogène pour les humains dans les conditions d'exposition auxquelles ont été soumis les groupes à l'étude. Certains auteurs ont fait remarquer que les études réalisées en milieu de travail ne donnaient pas l'assurance complète de l'absence de cancérogénicité du TCE chez les humains, étant donné qu'une étude de cohortes bien menée a fourni des données limitées d'un risque accru de cancer, en particulier du lymphome non hodgkinien, pour les travailleurs exposés au TCE (Anttila et al., 1995). De plus, deux autres études ont révélé un risque accru de cancer du rein dans des groupes de travailleurs exposés au TCE (Henschler et al., 1995; Vamvakas et al., 1998) qui avaient possiblement été soumis à une exposition plus élevée que les travailleurs ayant participé aux études mentionnées précédemment. On a avancé que l'absence de corroboration entre ces deux études et les autres études épidémiologiques pourrait s'expliquer par les différents niveaux d'exposition au TCE. Cependant, il a été impossible de tirer des conclusions fiables à partir des études de Henschler et al. (1995) et de Vamvakas et al. (1998) en raison des faiblesses inhérentes aux méthodes utilisées; mais les liens mentionnés ont suscité davantage de préoccupations quant au potentiel cancérogène du TCE (BESC, 2004).

Un groupe d'experts de l'UE a par la suite conclu que plusieurs études de cohortes (Anttila et al., 1995; Axelson et al., 1994; Blair et al., 1998; Boice et al., 1999) montrent un lien entre l'exposition au TCE et la formation du lymphome non hodgkinien, mais qu'il est impossible d'exclure complètement les biais et les facteurs de confusion. Tous les experts, sauf un, estimaient que les preuves ne satisfaisaient pas aux critères de classification de l'UE pour les cancérogènes de catégorie 1⁵. Un expert, pour soutenir l'appartenance à la catégorie 1, a insisté sur les preuves de tumeurs rénales chez les humains et sur la cohérence avec la voie métabolique de la DCVC et l'observation de différentes mutations somatiques dans les tumeurs rénales chez les sujets exposés au TCE comparativement aux sujets non exposés. Une forte majorité d'experts ont indiqué que la classification du TCE en tant que cancérogène de catégorie 2⁶ était justifiée en fonction des preuves obtenues chez une espèce animale, notamment les tumeurs rénales chez les rats, et que ces preuves étaient appuyées par des données épidémiologiques montrant un lien entre l'exposition au TCE et les tumeurs rénales ainsi que le lymphome non hodgkinien chez les humains. Certains experts ont affirmé que les preuves de génotoxicité ainsi que les données métaboliques et biochimiques soulevaient davantage de préoccupations. Un expert a soutenu que la catégorie 1 était appropriée, tandis qu'un autre expert préférait que le TCE soit classé dans la

⁵ Cancérogène de catégorie 1 : substance que l'on sait être cancérogène pour l'homme.

⁶ Cancérogène de catégorie 2 : substance qui devrait être perçue comme cancérogène pour les humains, car 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. Ces preuves proviennent généralement d'études appropriées à long terme menées sur des animaux, et d'autres sources d'information pertinentes.

catégorie 3⁷, mais a accepté le point de vue de la majorité. En avril 2000, le groupe de travail de la Commission européenne sur la classification et l'étiquetage des substances dangereuses a décidé d'accepter la recommandation faite par les experts et a convenu que la classification et l'étiquetage actuels du TCE devaient être revus en conséquence (BESC, 2004).

L'évaluation de l'UE reposait étroitement sur les divergences apparentes entre les études, et a souligné que plusieurs études « négatives » (Axelson et al., 1994; Blair et al., 1998; Boice et al., 1999; Morgan et al., 1998; Spirtas et al., 1991) étaient de puissance suffisante pour détecter des liens entre l'exposition au TCE et le cancer. Quelques remarques s'imposent ici :

- Une étude négative ne peut être considérée comme étant réellement négative que si elle est suffisamment informative (Ahlbom et al., 1990). En ce qui concerne les preuves disponibles, il est évident que, dans de nombreuses études négatives, l'évaluation de l'exposition n'a pas toujours été réalisée selon des mesures d'exposition réelle. Si des mesures étaient disponibles, le nombre de mesures, la répartition de la cohorte durant la période de risque, la distribution selon les catégories professionnelles et d'autres aspects de la documentation quant à l'utilisation de ces mesures ne sont pas décrits explicitement dans les rapports publiés. La plupart des études négatives sont fondées sur des évaluations d'experts, parfois en association avec des mesures. Une telle méthode peut être appropriée dans de nombreux cas, mais le degré de précision des études en cause n'a pas été déterminé. Par conséquent, une classification inappropriée de l'exposition ne peut pas être exclue et, plus important encore, l'ampleur et l'orientation de toute classification inappropriée de l'exposition sont inconnues. Bien qu'il existe des exceptions, une classification inappropriée non différentielle a habituellement comme résultat la sous-estimation du lien exposition-effet (Armstrong, 1998).
- En plus de ces remarques concernant l'évaluation de l'exposition, il faut souligner que les travailleurs inclus dans plusieurs études de cohortes ont été exposés au TCE et à d'autres solvants. La catégorisation sommaire selon l'exposition au TCE n'est pas suffisamment précise pour éviter la confusion potentielle avec une exposition à d'autres substances. Des ajustements n'ont généralement pas été effectués pour tenir compte de l'exposition à d'autres substances (Wartenberg et al., 2000a, 2000b).
- La puissance de certaines études, particulièrement celles qui ont accumulé un nombre élevé d'années-personnes, semble grande. Cependant, il est relativement rare qu'apparaissent les cancers qui ont été considérés comme étant potentiellement associés à l'exposition au TCE dans l'évaluation du CIRC et qui présentent un intérêt particulier (lymphome non hodgkinien, cancer du foie et des voies biliaires et cancer du rein). De plus, la plupart des études de cohortes avaient une puissance plutôt limitée.
- Les études de mortalité peuvent être difficiles à comparer aux études d'incidence, particulièrement les plus récentes, parce que de nombreux cancers n'entraînent pas nécessairement une mortalité accrue durant une courte période de temps. Il est probable que les taux de mortalité associés à différents cancers divergent et, par conséquent, il est

⁷ Cancérogène de catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles, mais pour laquelle les données disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante.

préférable de réaliser des études d'incidence. L'étude menée par Wartenberg (2007) a fourni des preuves évidentes de la fluctuation des taux de mortalité attribuable au lymphome non hodgkinien.

Ces facteurs limitent l'interprétation des données disponibles, de sorte qu'il est difficile de considérer certaines études « négatives » comme étant des études négatives informatives. Par rapport aux données évaluées précédemment (IARC, 1995), le nombre de données disponibles n'a que très peu augmenté. Les auteurs d'une seule étude bien conçue ont utilisé les mesures d'un biomarqueur appelé le TCA (Hansen et al., 2001). Cette étude a permis d'établir un lien entre l'exposition au TCE et le lymphome non hodgkinien et a, par conséquent, fourni certaines preuves connexes, bien qu'elles soient insuffisantes. Il en est de même d'une autre étude danoise réalisée par Raaschou-Nielsen et al. (2003). Dans l'ensemble, les résultats ont à peine changé depuis l'évaluation du CIRC, lorsque celui-ci a jugé que certaines études « négatives » ne pouvaient pas être considérées comme étant très informatives. Les résultats des études de cohortes ayant évalué de manière moins rigoureuse l'exposition au TCE différaient davantage. Les études cas-témoins ont également évalué de façon peu précise l'exposition à cette substance. Dans la plupart des études cas-témoins, l'exposition au TCE a été estimée à partir de l'exposition à des solvants en général. Ces études faisaient habituellement état de risques plus élevés de types de cancers précis que dans le cadre des études de cohortes.

Une troisième évaluation a été publiée par le National Toxicology Program des États-Unis (DHHS, 2005). Cette évaluation repose sur l'analyse documentaire de Wartenberg et al. (2000a), qui contient également une méta-analyse (une méta-analyse permet habituellement de produire un résumé quantitatif du lien entre l'exposition au TCE et un cancer en particulier en se fondant sur plusieurs études à l'aide de techniques de pondération). Les données incluses proviennent de sept études de cohortes ayant analysé des niveaux précis d'exposition au TCE, lesquels étaient bien définis pour chaque sujet de l'étude. Une méta-analyse de ces études de cohortes a montré que l'exposition professionnelle au TCE était associée à une incidence accrue du cancer du foie, du cancer du rein, du lymphome non hodgkinien, du cancer de la prostate et du myélome multiple; les preuves les plus probantes concernaient les trois premiers cancers mentionnés. Cette analyse a également révélé un risque élevé de mortalité attribuable à la maladie de Hodgkin, au myélome multiple, au cancer du col de l'utérus et au cancer du foie (Wartenberg et al., 2000a).

Il semble utile d'examiner à la lumière de cette évaluation certaines méta-analyses récemment publiées. Mandel et al. (2006) ont réalisé une méta-analyse qui incluait 14 études de cohortes et 4 études cas-témoins menées auprès de travailleurs exposés au TCE afin d'étudier le lien éventuel entre l'exposition au TCE et le risque de lymphome non hodgkinien. Les estimations sommaires du risque relatif pour le groupe d'études de cohortes qui ont fourni ce qui était considéré comme de l'information plus détaillée sur l'exposition au TCE était de 1,29 (IC de 95 % : 1,00-1,66) pour l'ensemble de la cohorte et de 1,59 (IC de 95 % : 1,21-2,08) pour les sept études portant sur une sous-cohorte de travailleurs exposés au TCE. Les auteurs ont conclu que l'interprétation des résultats globaux des études de cohortes était entravée par la variabilité des résultats entre les études, notamment les évaluations limitées de l'exposition ainsi que l'absence de tendances entre l'exposition et les effets, de preuves à l'appui des données toxicologiques et mécanistes, et de résultats cohérents provenant des études épidémiologiques sur l'exposition et le lymphome non hodgkinien. On ne dispose pas de suffisamment de données pour affirmer qu'il existe un lien de

causalité entre l'exposition au TCE et le lymphome non hodgkinien, bien que l'analyse de la sous-cohorte de travailleurs exposés au TCE ait permis de noter un faible lien; ce résultat était attribuable aux études qui incluaient des travailleurs de nombreuses industries. Une évaluation transparente des aspects de la conception des études, telle que l'a proposé Vlaanderen (2009), n'a pas été effectuée. Malheureusement, les analyses n'ont pas porté seulement sur les études qui fournissaient des données quantitatives sur l'exposition reposant sur l'utilisation du biomarqueur, le TCA, dans la surveillance de l'exposition. Wartenberg (2007) a émis des commentaires semblables et a critiqué cette méta-analyse en raison de la stratégie de stratification choisie : 1) la population source (des travailleurs provenant de nombreuses industries versus des travailleurs provenant uniquement de l'industrie aérospatiale); 2) les critères d'évaluation pris en compte (incidence versus mortalité); 3) le lieu (Europe versus États-Unis). Une analyse dans laquelle différents aspects du plan d'étude, comme le type d'évaluation de l'exposition, auraient été précisés *a priori* aurait permis de mieux comprendre les facteurs contribuant aux résultats des études plutôt que ceux axés sur la population source. Une interprétation plus prudente des publications semble justifiée et amène à conclure qu'il existe un nombre croissant de données montrant un lien de causalité entre le TCE et le lymphome non hodgkinien.

Le même groupe a aussi publié des méta-analyses sur le myélome multiple ou la leucémie (Alexander et al., 2006) et les tumeurs hépatiques (Alexander et al., 2007) en utilisant la même méthode que celle employée pour réaliser l'analyse sur le lymphome non hodgkinien. Les mêmes commentaires concernent ces méta-analyses, particulièrement le commentaire faisant référence aux variables considérées comme des déterminants potentiels de l'hétérogénéité des études.

Récemment, l'USEPA a publié un document préliminaire intitulé Toxicological Review of Trichloroethylene: in Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) aux fins de consultation publique (USEPA, 2009). Des méta-analyses portant sur le cancer du rein, le lymphome non hodgkinien et le cancer du foie ont été incluses. En ce qui concerne le cancer du rein, les conclusions indiquaient que la plupart des études de cohortes, incluant plusieurs études négatives, n'avaient pas la puissance statistique nécessaire pour détecter le doublement du risque de cancer du rein. Une méta-analyse de 14 études a permis d'obtenir une estimation du risque relatif combiné de 1,25 (IC de 95 % : 1,11-1,41). Une analyse du risque a été réalisée en se fondant sur l'étude de Charbotel et al. (2006) qui reposait sur une analyse des tables de survie. Cette étude est considérée comme étant très informative et de grande qualité. Étant donné que le nombre de cas d'exposition au TCE était faible, que les sujets étaient exposés à d'autres substances et que l'exposition était caractérisée de façon optimale selon ce type de plan, il serait possible de débattre du fait que l'étude était tout de même relativement sommaire comparativement aux études de surveillance biologique, comme il en a été fait mention précédemment. Les auteurs de cet article ont reconnu ce fait et ont constaté que l'exposition au TCE était fortement associée à l'exposition aux liquides de coupe et aux huiles de pétrole. Environ 90,3 % des sujets exposés aux huiles de coupe étaient aussi exposés au TCE, tandis que 57,9 % de ceux exposés au TCE étaient aussi exposés aux huiles de coupe. En ce qui concerne les autres huiles de pétrole, 83,6 % des sujets exposés aux autres huiles étaient aussi exposés au TCE et, inversement, 31,7 % de ceux exposés au TCE étaient aussi exposés aux autres huiles. Lorsque l'exposition aux liquides de coupe et aux autres huiles de pétrole a été ajoutée au modèle de régression logistique conditionnelle, le rapport de cotes pour le carcinome rénal dans la catégorie la plus élevée d'exposition cumulative au TCE était réduit à 1,96 (IC de 95 % : 0,71-

5,37). Lorsque l'effet combiné des expositions cumulatives et maximales est pris en considération, le rapport de cotes pour le groupe soumis à une exposition élevée était de 2,63 (IC de 95 % : 0,79-8,83) une fois les données corrigées en fonction du tabagisme, de l'indice de masse corporelle et de l'exposition aux liquides de coupe et aux autres huiles de pétrole. Dans son document préliminaire, l'USEPA a conclu que les données montrant un risque plus élevé de cancer du rein associé à la fois à une exposition aux huiles de coupe et au TCE à des concentrations > 50 ppm, comparativement à une exposition seulement aux huiles de coupe, confirment l'effet du TCE sur la formation du cancer du rein. De plus, dans les nombreuses analyses présentées par Charbotel et al. (2006, 2009), l'ajustement des données en fonction de l'exposition aux huiles de coupe n'a pas modifié considérablement l'importance des mesures des effets du TCE, ce qui porte à croire que l'exposition aux liquides de coupe n'est pas une variable de confusion très importante lorsqu'il s'agit de mesurer les effets du TCE. Cette étude comporte un élément de « surinterprétation », étant donné le nombre peu élevé de sujets exposés. Cela dit, l'importance de cette étude incluse dans la méta-analyse sur le cancer du rein était faible comparativement à celle de certaines études de cohortes (USEPA, 2009).

La méta-analyse sur le cancer du foie concernant les groupes soumis à l'exposition la plus élevée dans le cadre de six études a fourni une estimation du RR de 1,32 (IC de 95 % : 0,93-1,86), ce qui est comparable à l'estimation du RR combiné pour le cancer du foie, des voies biliaires et de la vésicule biliaire attribuable à toute exposition au TCE, qui se situait à 1,33 (IC de 95 % : 1,09-1,64). L'étude réalisée par Raaschou-Nielsen et al. (2003) portait principalement sur l'estimation du risque dans les groupes soumis à l'exposition la plus élevée (USEPA, 2009).

La méta-analyse des groupes soumis à l'exposition la plus élevée pour déterminer le risque de lymphome non hodgkinien en fonction de la durée, de l'intensité, du résultat de ces deux éléments ou de l'exposition cumulative a permis d'obtenir un RR de 1,57 (IC de 95 % : 1,27-1,94), ce qui dépasse le RR fourni par l'analyse de l'exposition globale, et confirme davantage l'existence d'un lien entre le lymphome non hodgkinien et le TCE (USEPA, 2009).

L'USEPA, dans son rapport préliminaire, conclut que « le TCE est défini comme cancérogène pour l'homme lorsqu'il est absorbé par une quelconque voie d'exposition. Cette conclusion est fondée sur des données convaincantes montrant un lien de causalité entre l'exposition au TCE chez les humains et le cancer du rein. Les preuves de la cancérogénicité du TCE chez les humains fournies par les études épidémiologiques sur l'exposition au TCE sont irréfutables en ce qui a trait au lymphome non hodgkinien, moins convaincantes en ce qui concerne le cancer du rein et insuffisantes en ce qui concerne le cancer du foie et des voies biliaires. » (USEPA, 2009)

Les Tableaux 1 à 3 résument les principales études de cohortes et les études cas-témoins publiées qui ont porté sur le cancer causé par le TCE chez les humains. Le Tableau 7 fournit une vue d'ensemble.

5.3 Voie d'exposition au TCE et tissus cibles

Pour ce qui est de l'exposition au TCE, des organes cibles et de la spécificité des voies d'exposition, les données utiles obtenues chez les humains sont limitées essentiellement à la voie

d'inhalation et, par conséquent, ne permettent pas vraiment d'évaluer la spécificité d'une voie d'exposition quelconque dans des tissus cibles à l'égard du TCE et du cancer. L'exposition professionnelle peut aussi avoir inclus une exposition cutanée, mais il est impossible de déterminer l'importance de cette voie d'exposition par rapport à la voie d'exposition par inhalation, puisque cette dernière constitue vraisemblablement la source la plus importante d'exposition totale.

Des essais biologiques menés sur des rats et des souris exposés toute leur vie au TCE par voie orale ou par inhalation fournissent la possibilité d'étudier le lien éventuel entre des tissus cibles et la voie d'exposition au TCE. On n'a noté aucune spécificité des voies d'exposition chez les rats; en effet, un faible nombre de tumeurs rénales ont été observées à la suite d'une exposition au TCE par voie orale ou par inhalation. Quant aux souris, des tumeurs se sont formées dans le foie à la suite d'une exposition par l'une ou l'autre de ces voies d'exposition, ce qui montre un manque de spécificité de la voie d'exposition pour ce siège tumoral. Cependant, des tumeurs pulmonaires se sont formées chez les souris lorsqu'elles ont été exposées par inhalation, ce qui n'a pas été le cas lorsqu'elles ont été soumises à une exposition par ingestion. Dans tous les cas, les données sur les tumeurs pulmonaires et hépatiques causées par le TCE chez les souris ne permettent sans doute pas de tirer des conclusions valables pour les humains. Par conséquent, ces données ne jettent pas une lumière particulièrement nouvelle sur la spécificité des voies d'exposition.

On ne dispose pas de données de qualité sur le cancer et l'exposition cutanée au TCE chez des animaux de laboratoire; la base de données ne contient que des renseignements sur une analyse inadéquate réalisée sur des souris.

Les Tableaux 7 et 8 fournissent des vues d'ensemble assorties de conclusions relatives à l'exposition au TCE et aux tissus cibles chez les humains et les animaux de laboratoire, respectivement.

5.4 Influence de la durée d'exposition et de la période de latence sur le risque de cancer

Les données disponibles étaient généralement trop restreintes pour fournir une indication valable de la période de latence ou de la durée d'exposition minimale liée à une augmentation du risque de cancer. Lorsque les données disponibles le permettaient, l'inclusion à l'analyse d'une période de latence de 20 ans révélait une augmentation du risque de cancer.

6. CONCLUSION

6.1 TCE et cancer chez les animaux de laboratoire

La cancérogénicité du TCE a été analysée dans le cadre de plusieurs études à long terme sur des animaux de laboratoire, plus précisément différentes lignées de rats et de souris ainsi que des hamsters, qui ont été exposés au TCE par voie orale et par inhalation. Ces études ont fourni des preuves claires que le TCE est cancérogène pour les rats et les souris. Deux études bien conçues

sur l'exposition au TCE par voie orale réalisées chez des souris ont montré que cette substance provoquait des tumeurs bénignes et malignes au foie. Une augmentation possible du nombre de tumeurs hépatiques a aussi été notée dans le cadre d'une étude plus récente réalisée sur des souris dans laquelle un mélange d'alcanes et d'alcènes chlorés, incluant le TCE, était administré dans de l'eau potable. Les résultats de la plupart des sept études effectuées sur des rats exposés au TCE par voie orale étaient peu probants (parce que la durée de traitement était trop courte ou que la durée de survie était réduite), mais deux études ont révélé une augmentation du nombre de tumeurs malignes rares des cellules rénales chez les mâles, et une étude a montré une augmentation du nombre de tumeurs des cellules interstitielles des testicules. Trois des quatre études réalisées chez des souris exposées au TCE par voie d'inhalation ont fait état d'une augmentation du nombre de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, tandis que des études isolées ont révélé une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques malignes ou de lymphomes. Dans l'une des trois études menées chez des rats exposés au TCE par voie d'inhalation, les mâles présentaient une augmentation du nombre de tumeurs des cellules interstitielles des testicules ainsi qu'une augmentation minime du nombre de tumeurs malignes des cellules rénales. Cependant, aucune preuve d'activité cancérogène n'a été constatée chez les hamsters exposés au TCE par voie d'inhalation. Des études limitées portant sur l'application topique ou l'injection sous-cutanée de TCE ont révélé que cette substance et son métabolite choisi, le TCE-oxyde, n'augmentaient pas l'incidence des tumeurs cutanées chez les souris.

Les preuves disponibles ont permis aux groupes d'experts de conclure que les données concernant les tumeurs pulmonaires et hépatiques causées par le TCE chez les souris ne revêtent probablement pas une importance significative pour la santé humaine. Cependant, les mécanismes précis par lesquels le TCE cause des tumeurs rénales chez les rats n'ont pas été entièrement élucidés et, par conséquent, il subsiste une grande incertitude concernant l'importance de ce résultat pour les humains exposés au TCE (BESC, 2004; SC, 2005; IARC, 1995; CNRC, 2006; OMS, 2008).

Les études sur le cancer par inhalation de TCE ou par exposition par voie orale à cette substance chez les rats et les souris sont résumées dans le Tableau 4 et le Tableau 5, respectivement. Le Tableau 6 fournit un résumé des données sur le cancer chez les rongeurs. Le Tableau 8 présente une vue d'ensemble des liens entre la voie d'exposition et les tissus cibles.

6.2 TCE et cancer chez les humains

Il existe de nombreux rapports sur des enquêtes de santé effectuées auprès de travailleurs exposés au TCE dans leur milieu de travail, mais l'utilité de ces rapports est, en général, très limitée compte tenu du manque d'information détaillée sur les concentrations de TCE dans l'air, l'exposition à d'autres substances chimiques, y compris la consommation d'alcool, et d'autres facteurs de confusion possibles. De plus, dans de nombreux cas, aucun groupe témoin de travailleurs n'a été utilisé, et les comparaisons étaient plutôt faites avec la population générale. Par conséquent, il est difficile d'évaluer le lien qualitatif ou quantitatif entre tout effet observé sur la santé et l'exposition au TCE dans le passé. Plusieurs études de cohortes ont examiné le risque de formation de cancer par suite d'une exposition au TCE en milieu de travail; dans ces études, le

taux de mortalité (et parfois de morbidité) d'un groupe de travailleurs exposés au TCE a été comparé à celui de la population générale. Dans ce type d'études, les comparaisons entre la population générale ont été corrigées en fonction de l'âge et du sexe, mais non d'autres variables de confusion potentielles liées au mode de vie, comme la consommation d'alcool et le tabagisme.

Le CIRC conclu que les trois études les plus informatives accessibles au moment de son évaluation (1995) indiquaient uniformément un risque relatif excédentaire de cancer du foie et des voies biliaires, tandis que la quatrième étude de cohortes plus limitée n'avait pas permis de noter une augmentation du risque de ce cancer. Les trois études les plus informatives révélaient aussi uniformément une augmentation modérée du risque de lymphome non hodgkinien. Encore une fois, la quatrième étude de cohortes n'a révélé aucune augmentation du risque. Le CIRC a estimé que les observations les plus importantes étaient les risques accrus de cancer du foie et des voies biliaires et de lymphome non hodgkinien mentionnés dans les trois études de cohortes les plus informatives. Le CIRC a également fait remarquer que certaines études avaient indiqué un risque plus élevé d'autres cancers, comme le cancer du col de l'utérus, du rein ou de la vessie, et de leucémie, mais qu'aucune conclusion claire n'avait pu être tirée (IARC, 1995). Plus récemment, des experts du BESC et de l'USEPA ont conclu que les données épidémiologiques confirmant l'existence d'un lien entre l'exposition au TCE et le cancer chez les humains étaient plus probantes en ce qui concerne le cancer du rein et le lymphome non hodgkinien (BESC, 2004; USEPA, 2009).

Peu de nouvelles études ont fourni des données supplémentaires fiables depuis la publication de l'évaluation du CIRC (IARC, 1995). Une nouvelle étude bien conçue dans laquelle les concentrations de TCA, qui servait de biomarqueur, étaient mesurées (Hansen et al., 2001) a permis d'établir une corrélation entre l'exposition au TCE et l'apparition du lymphome non hodgkinien. Par conséquent, cette étude a fourni certaines preuves de l'existence d'un lien, bien qu'elles soient insuffisantes. Il en est de même d'une autre étude danoise réalisée par Raaschou-Nielsen et al. (2003). Dans l'ensemble, les résultats ont à peine changé depuis l'évaluation du CIRC, lorsque celui-ci a jugé que certaines études « négatives » ne pouvaient pas être considérées comme étant très informatives. Les résultats des études de cohortes ayant évalué l'exposition au TCE de manière moins rigoureuse différaient davantage. Les études cas-témoins ont également évalué de façon peu précise l'exposition à cette substance. Dans la plupart des études cas-témoins, l'exposition au TCE était estimée à partir de l'exposition à des solvants en général. Ces études faisaient habituellement état de risques plus élevés de types de cancers précis que dans le cadre des études de cohortes.

Si l'évaluation se limite aux études ayant appliqué des critères d'évaluation de l'exposition plus fiables (il s'agit habituellement des études de cohortes), particulièrement à celles qui ont quantifié l'exposition au TCE en se servant du TCA urinaire comme biomarqueur de l'exposition, alors les études épidémiologiques fournissent des preuves de la cancérogénicité du TCE chez les humains. Les risques excédentaires de cancer dans n'importe quel tissu examiné sont généralement inférieurs à un facteur de deux, et les risques excédentaires pourraient être associés en grande partie à des expositions présumées plus élevées dans un passé plus lointain. Un lien particulièrement probant entre l'exposition au TCE en milieu de travail et le cancer chez les humains a été dégagé dans le cas du cancer du rein et du lymphome non hodgkinien, et moins probant dans le cas du cancer du foie.

Les études épidémiologiques sur la cancérogénicité du TCE sont résumées dans le Tableau 1 (études clés de l'évaluation du CIRC), le Tableau 2 (études de cohortes plus récentes) et le Tableau 3 (études cas-témoins plus récentes). Le Tableau 7 présente une vue d'ensemble des preuves de liens entre la voie d'exposition au TCE et les tissus cibles.

6.3 Voie d'exposition au TCE et tissus cibles

Pour ce qui est de l'exposition au TCE, des organes cibles et de la spécificité des voies d'exposition, les données utiles obtenues chez les humains sont limitées à la voie d'inhalation, de sorte qu'elles ne permettent pas vraiment d'évaluer la spécificité d'une quelconque voie d'exposition en lien avec la cancérogénicité du TCE dans un tissu cible donné. Aucune indication probante d'accroissement des risques de cancer n'est ressortie d'études limitées sur des populations dont les membres avaient été exposés à de faibles concentrations de TCE dans les eaux souterraines ou dans l'eau potable, dans un contexte d'exposition par voie essentiellement orale et, dans une moindre mesure, cutanée. Ces études ne fournissaient donc que peu de données sur le potentiel cancérogène du TCE.

Des essais biologiques menés sur des rats et des souris exposés toute leur vie au TCE par voie orale ou par inhalation fournissent la possibilité d'étudier le lien éventuel entre des tissus cibles et la voie d'exposition au TCE. Cela dit, aucune spécificité de la voie d'exposition n'a pu être établie chez les rats; un faible nombre de tumeurs rénales ont en effet été observées à la suite d'une exposition au TCE aussi bien par voie orale que par inhalation. Quant aux souris, des tumeurs hépatiques se sont formées à la suite d'une exposition par l'une ou l'autre de ces voies. Des tumeurs pulmonaires ont été observées chez des souris seulement lorsqu'elles avaient été exposées par voie d'inhalation. Cependant, puisqu'il est probable que les données sur les tumeurs pulmonaires et hépatiques causées par le TCE chez les souris ne permettent pas de tirer des conclusions valables pour les humains, ces résultats ne permettent pas vraiment de bien comprendre l'existence possible de cibles propres à une voie d'exposition chez les humains exposés au TCE.

Le Tableau 8 présente une vue d'ensemble des liens entre la voie d'exposition et les tissus cibles chez les rongeurs de laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE

- Ahlbom A, Axelson O, Hansen ES, Hogstedt C, Jensen UJ and Olsen J (1990). Interpretation of "negative" studies in occupational epidemiology. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 16, 153-157.
- Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH and Kelsh MA (2006). A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia. *Occupational Medicine (London)* 56, 485-493.
- Alexander DD, Kelsh MA, Mink PJ, Mandel JH, Basu R and Weingart M (2007). A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and liver cancer. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 81, 127-143.
- Anderson CA, Copestake PT and Robinson L (2000). A specialist database (TRACE) is more effective than its larger, commercially available counterparts. *Toxicology* 151, 37-43.
- Anttila A, Pukkala E, Sallmén M, Hernberg S and Hemminki K (1995). Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *Journal of Occupational Medicine* (in press) (cited in IARC, 1995). [Subsequently published as *Journal of Occupational Medicine* 37(7), 797-806.]
- Arizona Department of Health Services (1990). The Incidence of Childhood Leukemia and Testicular Cancer in Pima County, 1970-1986, Tucson (cited in IARC, 1995).
- Armstrong BG (1998). Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occupational and Environmental Medicine* 55, 651-656.
- Axelson O, Andersson K, Hogstedt C, Holmberg B, Molina, G and de Verdier A (1978). A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. *Journal of Occupational Medicine* 20, 194-196 (cited in IARC, 1995).
- Axelson O, Andersson K, Seldén A and Hogstedt C (1984). Cancer morbidity and exposure to trichloroethylene (Abstract). *Arbete och Hälsa* 29, 126 (cited in IARC, 1995).
- Axelson O, Seldén A, Andersson K and Hogstedt C (1994). Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *Journal of Occupational Medicine* 36, 556-562 (cited in IARC, 1995).
- Barret L, Faure J and Danel V (1984). Epidemiological study of cancer in a community of workers occupationally exposed to trichloroethylene and cutting oils (Abstract no. 34). Stockholm, Association Européenne des Centres Anti-poison (cited in IARC, 1995).
- Bernauer U, Birner G, Dekant W and Henschler D (1996). Biotransformation of trichloroethylene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation. *Archives of Toxicology* 70, 338-246 (cited in ECB, 2004).

- Birner G, Vamvakas S, Dekant W and Henschler D (1993). The nephrotoxic and genotoxic N-acetyl-S-dichlorovinyl-L-cysteine is a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethene exposure in humans: implications for the risk of trichloroethene exposure. *Environmental Health Perspectives* 99, 281-284 (cited in ECB, 2004).
- Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M and Lubin J (1998). Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occupational and Environmental Medicine* 55,161-71.
- Boice JD Jr, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ and McLaughlin JK (1999). Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occupational and Environmental Medicine* 56, 581-597.
- Boice JD Jr, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, Fryzek JP, Henderson BE and McLaughlin JK (2006). Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 48, 1070-1092.
- Bolt HM, Lammert M, Selinski S and Bruning T (2004). Urinary alpha1-microglobulin excretion as biomarker of renal toxicity in trichloroethylene-exposed persons. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 77, 186-190.
- Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Storkel S, Wohl T and Bruning T (1999). Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 91, 854-861.
- Bruning T, Golka K, Makropoulos V and Bolt HM (1996). Preexistence of chronic tubular damage in cases of renal cell cancer after long and high exposure to trichloroethylene. *Archives of Toxicology* 70, 259-260.
- Bruning T, Weirich G, Hornauer MA, Hofler H and Brauch H (1997b). Renal cell carcinomas in trichloroethene (TRI). exposed persons are associated with somatic mutations in the von Hippel-Lindau (VHL). tumour suppressor gene. *Archives of Toxicology* 71, 332-335.
- Bruning T, Mann H, Melzer H, Sundberg AG and Bolt HM (1999). Pathological excretion patterns of urinary proteins in renal cell cancer patients exposed to trichloroethylene. *Occupational Medicine (London)* 49, 299-305.
- Bruning T, Pesch B, Wiesenhutter B, Rabstein S, Lammert M, Baumuller A and Bolt HM (2003). Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *American Journal of Industrial Medicine* 43, 274-285.
- Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL and Lansing AJ (1990). Liver tumour induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 63, 341-359 (cited in ECB, 2004).

- Bull RJ, Templin M, Larson JL and Stevens DK (1993). The role of dichloroacetate in the hepato-carcinogenicity of trichloroethylene. *Toxicology Letters* 68, 203-211 (cited in ECB, 2004).
- Chang YM, Tai CF, Yang SC, Chen CJ, Shih TS, Lin RS and Liou SH (2003). A cohort mortality study of workers exposed to chlorinated organic solvents in Taiwan. *Annals of Epidemiology* 13, 652-660.
- Chang YM, Tai CF, Yang SC, Lin RS, Sung FC, Shih TS and Liou SH (2005). Cancer incidence among workers potentially exposed to chlorinated solvents in an electronics factory. *Journal of Occupational Health* 47, 171-180.
- Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin JL and Bergeret A (2006). Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Annals of Occupational Hygiene* 50, 777-787.
- Charbotel B, Fevotte J, Martin JL and Bergeret A (2009). Cancer du rein et expositions au trichloroéthylène: les valeurs limites d'exposition professionnelle françaises en vigueur sont-elles adaptées. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 57, 41-47 (cited in USEPA, 2009).
- Cohn P, Klotz J, Bove F, Berkowitz M and Fagliano J (1994). Drinking water contamination and the incidence of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Environmental Health Perspectives* 102, 556-561 (cited in IARC, 1995).
- Costas K, Knorr RS and Condon SK (2002). A case-control study of childhood leukemia in Woburn, Massachusetts: the relationship between leukemia incidence and exposure to public drinking water. *Science of the Total Environment* 300, 23-35.
- Dalbey W and Bingham E (1978). Metabolism of trichloroethylene by the isolated perfused lung. *Toxicology and Applied Pharmacology* 43, 267-277 (cited in ECB, 2004).
- Daniel FB, DeAngelo AB, Stober JA, Olson GR and Page NP (1992). Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde and dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundamental and Applied Toxicology* 19, 159-168 (cited in ECB, 2004).
- De Roos AJ, Olshan AF, Teschke K, Poole C, Savitz DA, Blatt J, Bondy ML and Pollock BH (2001a). Parental occupational exposures to chemicals and incidence of neuroblastoma in offspring. *American Journal of Epidemiology* 154, 106-114.
- De Roos AJ, Poole C, Teschke K and Olshan AF (2001b). An application of hierarchical regression in the investigation of multiple paternal occupational exposures and neuroblastoma in offspring. *American Journal of Industrial Medicine* 39, 477-486.
- DeAngelo AB and Daniel FB (1992). An evaluation of the carcinogenicity of the chloroacetic acids in the male F344 rat. *Toxicologist* 12, 756 (cited in ECB, 2004).

- DeAngelo AB, Daniel FB, McMillan L, Wernsing P and Savage RE Jr (1989). Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids. *Toxicology and Applied Pharmacology* 101, 285-298 (cited in ECB, 2004).
- Dees C and Travis C (1993). The mitogenic potential of trichloroethylene in B6C3F1 mice. *Toxicology Letters* 69, 129-137 (cited in ECB, 2004).
- Dekant W, Metzler M and Henschler D (1984). Novel metabolites of trichloroethylene through dechlorination reactions in rats, mice and humans. *Biochemical Pharmacology* 33, 2021-2027 (cited in ECB, 2004).
- Dekant W, Metzler M and Henschler D (1986). Identification of S-1,2 dichlorovinyl-N-acetyl-cysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: a possible explanation for its nephrocarcinogenicity in male rats. *Biochemical Pharmacology* 35, 2455-2458 (cited in ECB, 2004).
- Dekant W, Koob M and Henschler D (1990). Metabolism of trichloroethylene-in vivo and in vitro evidence for activation by glutathione conjugation. *Chemico-Biological Interactions* 73, 89-101 (cited in ECB, 2004).
- DHHS (2005). Report on Carcinogens, Eleventh Edition; US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/toc11.html>
- Dosemeci M, Cocco P and Chow WH (1999). Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons. *American Journal of Industrial Medicine* 36, 54-59.
- Dow J and Green J (2000). Trichloroethylene induced vitamin B12 and folate deficiency leads to increased formic acid excretion in the rat. *Toxicology* 146, 123-136.
- Dumas S, Parent ME, Siemiatycki J and Brisson J (2000). Rectal cancer and occupational risk factors: a hypothesis-generating, exposure-based case-control study. *International Journal of Cancer* 87, 874-879.
- ECB (2004). Trichloroethylene. CAS No: 79-06-1. EINECS No: 201-167-4. Risk Assessment. Existing Substances. European Chemical Bureau. Institute for Health and Consumer Protection. 1st Priority List. Volume 31. EUR 21057 EN. <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>
- ECHA (2008). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.3: Information gathering. Guidance for the implementation of REACH. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r3_en.pdf?vers=20_08_08
- Elcombe CR (1985). Species differences in carcinogenicity and peroxisome proliferation due to trichloroethylene. A biochemical human hazard assessment. *Archives of Toxicology* (Suppl 8), 6-17 (cited in ECB, 2004).

- Elcombe CR, Rose MS and Pratt IS (1985). Biochemical, histological and ultrastructural changes in rat and mouse liver following the administration of trichloroethylene. Possible relevance to species differences in hepatocarcinogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 79, 365-376 (cited in ECB, 2004).
- Ellis MK, Naylor J, Stansfield A, Odum J and Green T (1995). Trichloroethylene: further investigation of the mechanisms of kidney tumorigenesis. Zeneca CTL Report No. CTL/R/1230 (cited in ECB, 2004).
- ENSER Health Sciences (1990). Final Report. Historical Prospective Mortality Study of Hughes Aircraft Employees at Air Force Plant #44. ENSR Health Sciences, Arizona, May 1990. Unpublished report (cited in Morgan et al. 1998).
- Fagliano J, Berry M, Bove F and Burke T (1990). Drinking water contamination and the incidence of leukemia: an ecologic study. *American Journal of Public Health* 80, 1209-1212 (cited in IARC, 1995).
- Fisher JW, Mahle D and Abbas R (1998). A human physiologically base pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid, and free trichloroethanol. *Toxicology and Applied Pharmacology* 152, 339-359 (cited in ECB, 2004).
- Flood TJ, Aickin M, Lucier JL and Petersen NJ (1990). Incidence Study of Childhood Cancer in Maricopa County: 1965-1986 (Final Report), Phoenix, Arizona Department of Health Services (cited in IARC, 1995).
- Forkert PG and Birch DW (1989). Pulmonary toxicity of trichloroethylene in mice. Covalent binding and morphological manifestations. *Drug Metabolism and Disposition* 17, 106-113 (cited in ECB, 2004).
- Forkert PG, Sylvestre PL and Poland JS (1985). Lung injury induced by trichloroethylene. *Toxicology* 34, 143-160 (cited in ECB, 2004).
- Fredriksson M, Bengtsson N-O, Hardell L and Axelson O (1989). Colon cancer, physical activity, and occupational exposures. A case-control study. *Cancer* 63, 1838-1842 (cited in IARC, 1995).
- Fritschi L and Siemiatycki J (1996). Melanoma and occupation: results of a case-control study. *Occupational and Environmental Medicine* 53, 168-173.
- Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H (1983). Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Industrial Health* 21, 243-254 (cited in IARC, 1995).
- Garabrant DH, Held J, Langholz B and Bernstein L (1988). Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California. *American Journal of Industrial Medicine* 13, 683-693 (cited in IARC, 1995).

- Goldsworthy TL and Popp JA (1987). Chlorinated hydrocarbon induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 89, 234-244 (cited in ECB, 2004).
- Goldsworthy TL, Lyght O, Burnett VL and Popp JA (1988). Potential role of α -2 μ globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene and pentachloroethane. *Toxicology and Applied Pharmacology* 96, 367-379 (cited in ECB, 2004).
- Green T and Prout MS (1985). Species differences in response to trichloroethylene. II. Biotransformation in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 79, 401-411 (cited in ECB, 2004).
- Green T, Odum J, Nash JA, Foster JR and Gore CW (1990). Trichloroethylene induced rat kidney tumours: the mechanisms involved and their relevance to humans. Zeneca CTL Report No. CTL/R/1037 (cited in ECB, 2004).
- Green T, Mainwaring GW and Foster JR (1997). Trichloroethylene-induced mouse lung tumours: studies of the mode of action and comparisons between species. *Fundamental and Applied Toxicology* 37, 125-130 (cited in ECB, 2004).
- Green T, Dow J, Foster JR and Hext PM (1998). Formic acid excretion in rats exposed to trichloroethylene: a possible explanation for renal toxicity in long-term studies. *Toxicology* 127, 39-47 (cited in ECB, 2004).
- Hansen J, Raaschou-Nielsen O, Christensen JM, Johansen I, McLaughlin JK, Lipworth L, Blot WJ and Olsen JH (2001). Cancer incidence among Danish workers exposed to trichloroethylene. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 43, 133-139.
- Hardell L, Eriksson M, Lenner P and Lundgren E (1981). Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *British Journal of Cancer* 43, 169-176 (cited in IARC, 1995).
- Hardell L, Bengtsson NO, Jonsson U, Eriksson S and Larsson LG (1984). Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria – an epidemiological investigation. *British Journal of Cancer* 50, 389-397 (cited in IARC, 1995).
- HC (2005). Trichloroethylene. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. Supporting Documentation. Prepared by the Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water of the Federal-Provincial-Territorial Committee on Health and the Environment. Health Canada, Ottawa, Ontario. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/water-eau/trichloroethylene/Guidelines%20for%20Canadian%20Drinking%20Water%20Quality.pdf

- Heineman EF, Cocco P, Gómez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Hoar Zahm S, Thomas TL and Blair A (1994). Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *American Journal of Industrial Medicine* 26, 155-169 (cited in IARC, 1995).
- Henschler D, Romen W, Elsässer HM, Reichert D, Eder E, Radwan Z (1980). Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. *Archives of Toxicology* 43, 237-248 (cited in IARC, 1995).
- Henschler D, Elsässer H, Romen W and Eder E (1984). Carcinogenicity study of trichloroethylene, with and without epoxide stabilizers, in mice. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 107, 149-156 (cited in IARC, 1995).
- Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B and Ulm K (1995). Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethylene. *Archives of Toxicology* 69(5), 291-299 (cited as “in press” in IARC, 1995).
- Hernberg S, Korkala M-L, Asikainen U and Riala R (1984). Primary liver cancer and exposure to solvents. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 54, 147-153 (cited in IARC, 1995).
- Hernberg S, Kauppinen T, Riala R, Korkala M-L and Asikainen U (1988). Increased risk for primary liver cancer among women exposed to solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 14, 356-365 (cited in IARC, 1995).
- Herren-Freund SL, Pereira MA, Khoury MD and Olson G (1987). The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid, in mouse liver. *Toxicology and Applied Pharmacology* 90, 183-189 (cited in ECB, 2004).
- IARC (1987). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs Volumes 1-42. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (cited in IARC, 1995).
- IARC (1995). Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 63. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol63/mono63.pdf>.
- Isacson P, Bean JA, Splinter R, Olson DB and Kohler J (1985). Drinking water and cancer incidence in Iowa. II. Association of cancer with indices of contamination. *American Journal of Epidemiology* 121, 856-869 (cited in IARC, 1995).
- Kernan GJ, Ji BT, Dosemeci M, Silverman DT, Balbus J and Zahm SH (1999). Occupational risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on death certificates from 24 U.S. states. *American Journal of Industrial Medicine* 36, 260-270.

- Kerr MA, Nasca PC, Mundt KA, Michalek AM, Baptiste MS and Mahoney MC (2000). Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study (United States). *Cancer Causes and Control* 11, 635-643.
- Klaunig JE, Ruch RJ and Lin EL (1989). Effects of trichloroethylene and its metabolites on rodent hepatocyte intercellular communication. *Toxicology and Applied Pharmacology* 99, 454-465 (cited in ECB, 2004).
- Knadle SA, Green CE, Baugh M, Vidensek M, Short SM, Partost X and Tyson CA (1990). Trichloroethylene biotransformation in human and rat primary hepatocytes. *Toxicology in Vitro* 4, 537-541 (cited in ECB, 2004).
- Knuckles ME (1990). The effects of trichloroethylene and its metabolite TCA on peroxisome proliferation and the induction of cytochrome p-452 [*sic*]. *Dissertation Abstracts International B* 50(9), 3897-3898 (cited in the text of ECB, 2004 but not in reference list).
- Lagakos SW, Wessen BJ and Zelen M (1986). An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. *Journal of the American Statistical Association* 81, 583-596 (cited in IARC, 1995).
- Larson JL and Bull RJ (1992a). Species differences in the metabolism of trichloroethylene to the carcinogenic metabolites trichloroacetate and dichloroacetate. *Toxicology and Applied Pharmacology* 115, 278-285 (cited in ECB, 2004).
- Larson JL and Bull RJ (1992b). Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 115, 268-277 (cited in ECB, 2004).
- Lash HL, Putt DA, Brashear WT, Abbas R, Parker JC and Fisher JW (1999). Identification of S-(1,2-dichlorovinyl)glutathione in the blood of human volunteers exposed to trichloroethylene. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 56, 1-21 (cited in ECB, 2004).
- Lee LJ, Chung CW, Ma YC, Wang GS, Chen PC, Hwang YH and Wang JD (2003). Increased mortality odds ratio of male liver cancer in a community contaminated by chlorinated hydrocarbons in groundwater. *Occupational and Environmental Medicine* 60, 364-369.
- Leuschner J and Leuschner F (1991). Evaluation of the mutagenicity of chloral hydrate in vitro and in vivo. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 41, 1101-1103 (cited in ECB, 2004).
- Lindbohm ML, Sallmen M, Kyyronen P, Kauppinen T and Pukkala E (2009). Risk of liver cancer and exposure to organic solvents and gasoline vapors among Finnish workers. *International Journal of Cancer* 124, 2954-2959.
- Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S and Rappaport E (1987). Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *Journal of the National Cancer Institute* 79, 39-46 (cited in IARC, 1995).

- Maltoni C, Lefemine G and Cotti G (1986). Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. In: Maltoni C and Mehlman MA eds, *Archives of Research on Industrial Carcinogenesis*, Vol. V. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co., pp. 1-393 (cited in IARC, 1995).
- Maltoni C, Lefemine G, Cotti G and Perino G (1988). Long-term carcinogenic bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Annals of the New York Academy of Science* 534, 316-351 (cited in IARC, 1995).
- Mandel JH, Kelsh MA, Mink PJ, Alexander DD, Kalmes RM, Weingart M, Yost L and Goodman M (2006). Occupational trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis and review. *Occupational and Environmental Medicine* 63, 597-607.
- Mather GG, Exon JH and Koller LD (1990). Subchronic 90-day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats. *Toxicology* 64, 71-80 (cited in ECB, 2004).
- Miligi L, Costantini AS, Benvenuti A, Kriebel D, Bolejack V, Tumino R, Ramazzotti V, Rodella S, Stagnaro E, Crosignani P, Amadori D, Mirabelli D, Sommani L, Belletti I, Troschel L, Romeo L, Miceli G, Tozzi GA, Mendico I and Vineis P (2006). Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology* 17, 552-561.
- Mirsalis JC, Tyson CK, Loh EN, Steinmetz KL, Bakke JP, Hamilton CM, Spak DK and Spalding JW (1985). Induction of hepatic cell proliferation and unscheduled DNA synthesis in mouse hepatocytes following in vivo treatment. *Carcinogenesis* 6, 1521-1524 (cited in ECB, 2004).
- Morgan JW and Cassady RE (2002). Community cancer assessment in response to long-time exposure to perchlorate and trichloroethylene in drinking water. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 44, 616-621.
- Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K and Heringer S (1998). Mortality of aerospace workers exposed to trichloroethylene. *Epidemiology* 9, 424-431.
- NCI (1976). *Carcinogenesis Bioassay of Trichloroethylene (CAS No. 7901-6) (Technical Report Series No. 2)*, United States National Cancer Institute, Bethesda, MD (cited in IARC, 1995).
- Nordstrom M, Hardell L, Magnuson A, Hagberg H and Rask-Andersen A (1998). Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. *British Journal of Cancer* 77, 2048-2052.
- NRC (2006). *Assessing the Human Health Risks of Trichloroethylene: Key Scientific Issues*. Committee on Human Health Risks of Trichloroethylene, National Research Council of the National Academies. The National Academies Press, Washington, D.C. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11707#toc

- NTP (1988). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Trichloroethylene (CAS No. 7901-6) in Four Strains of Rats (ACI, August Marshall, Osborne-Mendel) (Gavage Studies) (Technical Report Series No. 273), National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC (cited in IARC, 1995).
- NTP (1990). Carcinogenesis Studies of Trichloroethylene (Without Epichlorohydrin) (CAS No. 7901-6) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies) (Technical Report Series No. 243), National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC (cited in IARC, 1995).
- Odum J, Foster JR and Green T (1992). A mechanism for the development of Clara cell lesions in the mouse lung after exposure to trichloroethylene. *Chemico-Biological Interactions* 83, 135-153 (cited in ECB, 2004).
- Ojajarvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, Kauppinen T, Kogevinas M, Vainio H, Weiderpass E and Wesseling C (2001). Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *American Journal of Epidemiology* 153, 841-850.
- Olsson H and Brandt, L (1980). Occupational exposure to organic solvents and Hodgkin's disease in men. A case-referent study. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 6, 302-305 (cited in IARC, 1995).
- Persson B, Dahlander AM, Fredriksson M, Brage HN, Ohlson CG and Axelson O (1989). Malignant lymphomas and occupational exposures. *British Journal of Industrial Medicine* 46, 516-520.
- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B and Schill W (2000a). Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *International Journal of Epidemiology* 29, 1014-24.
- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B and Schill W (2000b). Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter Urothelial and Renal Cancer. *International Journal of Epidemiology* 29, 238-247.
- Peters JM, Preston-Martin S and Yu MC (1981). Brain tumors in children and occupational exposure of parents. *Science* 213, 235-237 (cited in IARC, 1995).
- Peters JM, Garabrant DH, Preston-Martin S and Yu MC (1984). Is trichloroethylene a human carcinogen? (Abstract). *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 13, 180 (cited in IARC, 1995).
- Prout MS, Provan WM and Green T (1985). Species differences in response to trichloroethylene. I. Pharmacokinetics in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 79, 389-400 (cited in ECB, 2004).

- Raaschou-Nielsen O, Hansen J, Christensen JM, Blot WJ, McLaughlin JK and Olsen JH (2001). Urinary concentrations of trichloroacetic acid in Danish workers exposed to trichloroethylene, 1947-1985. *American Journal of Industrial Medicine* 39, 320-327.
- Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE and Olsen JH (2003). Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *American Journal of Epidemiology* 158, 1182-1192.
- Radican L, Blair A, Stewart P and Wartenberg D (2008). Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow-up. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 50, 1306-1319.
- Rijhsinghani KS, Swerdlow MA, Ghose T, Abrahams C and Rao KVN (1986). Induction of neoplastic lesions in the livers of C57BL x C3HF1 mice by chloral hydrate. *Cancer Detection and Prevention* 91, 279 (cited in ECB, 2004).
- Ritz B (1999). Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 41, 556-566.
- Robinson L, McIlwaine I, Copestake P and Anderson C (2000). Comparative evaluation of the performance of online databases in answering toxicology queries. *International Journal of Information Management* 20, 79-88.
- Sanchez IM and Bull RJ (1990). Early induction of reparative hyperplasia in the liver of B6C3F1 mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 64, 33-46 (cited in ECB, 2004).
- Seidler A, Mohner M, Berger J, Mester B, Deeg E, Elsner G, Nieters A and Becker N (2007). Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2, 2.
- Sharpe CR, Rochon JE, Adam JM and Suissa S (1989). Case-control study of hydrocarbon exposures in patients with renal cell carcinoma. *Canadian Medical Association Journal* 140, 1309-1318 (cited in IARC, 1995).
- Shindell S and Ulrich S (1985). A cohort study of employees of a manufacturing plant using trichloroethylene. *Journal of Occupational Medicine* 27, 577-579 (cited in IARC, 1995).
- Shu XO, Stewart P, Wen WQ, Han D, Potter JD, Buckley JD, Heineman E and Robison LL (1999). Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 8, 783-791.
- Siemiatycki J (1991). *Risk Factors for Cancer in the Workplace*, Boca Raton, FL, CRC Press (cited in IARC, 1995).
- Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, Grauman DJ, Pettigrew HM, Blair A, Hoover RN and Cohen JL (1991). Retrospective cohort mortality study of workers at an

- aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *British Journal of Industrial Medicine* 48, 515-530 (cited in IARC, 1995).
- Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Spirtas R, Forbes CD and Blair A (1991). Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. II. Exposures and their assessment. *British Journal of Industrial Medicine* 48, 531-537 (cited in IARC, 1995).
- Stott WT, Quast JF and Watanabe PG (1982). The pharmacokinetics and macromolecular interactions of trichloroethylene in mice and rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 62, 137-151 (cited in ECB, 2004).
- Tola S, Vilhunen R, Järvinen E and Korkala M-L (1980). A cohort study on workers exposed to trichloroethylene. *Journal of Occupational Medicine* 22, 737-740 (cited in IARC, 1995).
- USEPA (2009). IRIS Toxicological Review of Trichloroethylene (External Review Draft). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-09/011A, 2009. [Consulted 16 November 2009.]
<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=215006>
- Vamvakas S, Bruning T, Thomasson B, Lammert M, Baumuller A, Bolt HM, Dekant W, Birner G, Henschler D and Ulm K (1998). Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 124, 374-382.
- Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, Smith AC, Melchionne S, Seidman I and Roth D (1979). Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *Journal of the National Cancer Institute* 63, 1433-1439 (cited in IARC, 1995).
- Vartiainen T, Pukkala E, Rienoja T, Strandman T and Kaksonen K (1993). Population exposure to tri- and tetrachloroethene and cancer risk: two cases of drinking water pollution. *Chemosphere*. 27, 1171-1181 (cited in IARC, 1995).
- Villaschi S, Giovanetti A, Lombardi CC, Nicolai G, Garbati M and Andreozzi U (1991). Damage and repair of mouse bronchial epithelium following acute inhalation of trichloroethylene. *Experimental Lung Research* 15, 601-614 (cited in ECB, 2004).
- Vlaanderen J, Vermeulen R, Heederik D and Kromhout H (2009). ECNIS Integrated Risk Assessment Group, European Union Network Of Excellence. Guidelines to evaluate human observational studies for quantitative risk assessment. *Environmental Health Perspectives* 116(12), 1700-1705.
- Wang F-I, Kuo ML, Shun CT, Ma YC, Wang JD and Ueng TH (2002). Chronic toxicity of a mixture of chlorinated alkanes and alkenes in ICR mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 65, 279-291.
- Wartenberg D, Reyner D and Siegel-Scott C (2000a). Trichloroethylene and cancer: Epidemiologic evidence. *Environmental Health Perspectives* 108 (suppl 2), 161-176.

Wartenberg D, Reyner D and Siegel Scott C (2000b). TCE Meta-Analyses: Wartenberg et al.'s Response. *Environmental Health Perspectives* 108, A543-A544.

Wartenberg D (2007). Causal relationship between trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma. *Occupational and Environmental Medicine* 64, 352.

Watson SC, Foster JR and Elcombe CR (1993). Trichloroacetic acid: species differences in the stimulation of hepatic DNA synthesis. *Human and Experimental Toxicology* 12, 577 (cited in ECB, 2004).

WHO (2008). *Guidelines for Drinking-water Quality*. Third edition. Incorporating the first and second addenda. Volume 1. Recommendations. World Health Organization, Geneva. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf

Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H and Ritz B (2005). Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *American Journal of Industrial Medicine* 48, 249-258.

ANNEXE

Bibra – toxicology advice & consulting

Base de données TRACE et banque de données afférente

TRACE inclut de l'information provenant de revues évaluées par des pairs ayant pour sujet la toxicologie et la nutrition, ainsi que de sources secondaires et de sites Web. En plus des publications primaires sur les effets des substances chimiques sur la santé, TRACE englobe des publications officielles et des évaluations publiées par des groupes faisant autorité :

- des rapports et des évaluations de l'OMS et du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) (incluant des documents internationaux succincts sur l'évaluation des risques chimiques, les critères d'hygiène de l'environnement et des monographies du CIRC, du JECFA et de la JMPR) ainsi que les Directives pour la qualité de l'eau potable et la qualité de l'air de l'OMS;
- le programme de dossiers de dépistage des risques (SIDS) de l'OCDE et des rapports d'évaluation initiale du SIDS;
- des ensembles de données de la base de données internationales pour des informations chimiques uniformes (IUCLID);
- des rapports d'évaluation des risques de l'UE;
- des opinions du comité d'experts de l'UE (incluant des comités scientifiques de l'UE et des groupes de spécialistes scientifiques de l'EFSA) et d'autres rapports d'organismes, d'instituts et d'autres institutions de l'UE (incluant l'Agence européenne des produits chimiques [AEPC], le Centre européen pour la validation de méthodes alternatives [ECVAM], l'Agence européenne des médicaments [AEPC] et la Consumer Products Safety and Quality [CPS&Q] Unit);
- des programmes du Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne (ECETOC) et de la Humanities in the European Research Area (HERA) et d'autres programmes paneuropéens;
- des rapports et des évaluations d'organismes gouvernementaux du R.-U. (incluant Defra, EA, FSA, DoH, HSE, HPA, PSD et VMD) et de comités consultatifs (p. ex. COT, COM, COC, ACNFP, SACN, ACP, ACAF, VPC, VRC et ACRE);
- des opinions d'autres organisations du R.-U. comme The Royal Society;
- des évaluations et des rapports d'organismes américains (EPA, ATSDR, FDA, NTP, OSHA, NCEA, CFSAN, CERHR, NIEHS, CDC, OEHHA et ACGIH);
- des évaluations de Santé Canada;
- des monographies et des rapports de BUA, DFG, BG Chemie et BfR;
- des points de vue du Gezondheidsraad, incluant ceux de ses divers comités tels que DECOS;
- des rapports du RIVM;

- des examens de l'Agence de protection de l'environnement du Danemark;
- des rapports et autres renseignements fournis par des organisations gouvernementales suédoises, y compris la National Food Administration et la Swedish Chemicals Agency;
- le Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals;
- des examens d'organismes australiens, incluant les évaluations de substances chimiques d'intérêt prioritaire (Priority Existing Chemical Assessments) du NICNAS, des rapports de l'APMVA et des évaluations de la FSANZ (conjointement avec la Nouvelle-Zélande);
- des rapports du Japanese Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center;
- le Canadian Institute for Research (CIR), le RIFM et d'autres groupes spécialisés de l'industrie;
- des profils de toxicité de la Bibra.

Tableau 1. Résumé des données des quatre études de cohortes sur le trichloroéthylène (tirées du Tableau 11 [IARC, 1995])

Siège du cancer	Axelson et al. (1994) 1 421 hommes et femmes utilisant le trichloroéthylène et ayant fait l'objet d'une surveillance de l'exposition (Suède, 1958-1987)			Anttila et al. (1995) 3 089 hommes et femmes utilisant le trichloroéthylène et ayant fait l'objet d'une surveillance de l'exposition (Finlande, 1967-1992)			Spirtas et al. (1991) 7 282 hommes et femmes chargés de l'entretien d'aéronefs et exposés au trichloroéthylène (É.-U., 1953-1982)			Garabrant et al. (1988) 14 067 hommes et femmes travaillant dans une avionnerie (É.-U., 1958-1982)		
	RSI	IC de 95 %	Cas obs.	RSI	IC de 95 %	Cas obs.	SRSM	IC de 95 %	Cas obs.	RSM	IC de 95 %	Cas obs.
Tous les types de cancers	0,96	0,80-1,2	107	1,1	0,92-1,2	208	[0,88]	[0,78-0,99]	281	0,84	0,77-0,93	453
Œsophage	ND			ND			[1,0]	[0,37-2,2]	6	1,1	0,62-1,9	14
Estomac	0,70	0,23-1,6	5	1,3	0,75-2,0	17	[0,78]	[0,43-1,3]	14	0,40	0,18-0,76	9
Côlon	1,0	0,44-2,0	8	0,84	0,36-1,7	8	[1,0]	[0,67-1,4]	29	0,96	0,71-1,3	47
Foie et voies biliaires	1,4	0,38-3,6	4	[1,9]	[0,86-3,6]	9	[1,9]	[0,91-3,5]	10	0,94	0,40-1,9	8
Cancer primitif du foie				2,3	0,74-5,3	5	[1,1]	[0,14-4,0]	2			
Voies biliaires				1,6	0,43-4,0	4	[2,2]	[0,96-4,4]	8			
Col de l'utérus	ND			2,4	1,1-4,8	8	2,2	0,61-5,7	4	0,61 ^a	0,25-1,3	7
Prostate	1,3	0,84-1,8	26	1,4	0,73-2,4	13	0,80	0,50-1,2	22	0,93	0,60-1,4	25
Rein	1,2	0,42-2,5	6	0,87	0,32-1,9	6	[1,1]	[0,46-2,1]	8	0,93	0,48-1,6	12
Vessie	1,0	0,44-2,0	8	0,82	0,27-1,9	5	[1,4]	[0,70-2,5]	11	1,3	0,74-2,0	17
Peau	2,4	1,0-4,7	8	ND			[1,0] ^b	[0,38-2,3]	6	0,7 ^c	0,29-1,5	7
Cerveau et système nerveux	ND			1,1	0,50-2,1	9	[0,78]	[0,36-1,5]	9	0,78	0,42-1,3	13
Système lymphohématopoïétique				1,5	0,92-2,3	20	[0,94]	[0,66-1,3]	37	0,78	0,56-1,1	38
Lymphome non hodgkinien	[1,5] ^d	0,5-3,6	5	1,8 ^d	0,78-3,6	8	[1,3] ^d	[0,68-2,1]	14	0,82	0,44-1,4	13
Maladie de Hodgkin	1,1	0,03-6,0	1	1,7	0,35-5,0	3	[0,87]	[0,24-2,2]	4	0,73	0,20-1,9	4
Leucémie	ND			1,1	0,35-2,5	5	[0,73] ^e	[0,37-1,3]	11	0,82 ^d	0,47-1,3	16

RSI : ratio standardisé d'incidence; IC : intervalle de confiance; obs. : observés; RSM : ratio standardisé de mortalité; ND : non déclaré

^a Organes génitaux de la femme^b Mélanome malin^c Inclut cinq cas de mélanome malin^d Incluant la CIM-202^e Incluant l'aleucémie

Tableau 2. Études de cohortes sur le cancer chez les personnes exposées au trichloroéthylène

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Lindbohm et al. (2009) Finlande	1,2 million de Finlandais économiquement actifs nés entre 1906 et 1945 d'après le recensement de 1970. Le registre des cancers a permis de recenser les nouveaux cas de cancer (n = 2 474) survenus entre 1971 et 1995.	Matrice d'exposition professionnelle fondée sur l'emploi occupé le plus longtemps d'après le recensement de 1970. Exposition à des solvants chlorés	Cancer primitif du foie	Aucune < 5 ppm-années 5-49 ≥ 50	1 618 20 44 9	1,00 référence 1,25 (0,80-1,95) 1,13 (0,84-1,53) 2,65 (1,38-5,11)	Âge, période, classe sociale selon l'emploi occupé, consommation d'alcool et tabagisme d'après des sondages réalisés auprès de la population	L'exposition au trichloroéthylène n'a pas été analysée distinctement. Les auteurs ont supposé que les préposés au placage et au revêtement des métaux, les peintres d'édifices, les imprimeurs, les pressiers NEC, les fabricants de peintures et de produits pharmaceutiques et les blanchisseurs avaient été exposés à des solvants chlorés.
			Cancer hépato-cellulaire	Aucune < 5 5-49 ≥ 50	892 11 27 7	1,00 référence 1,23 (0,68-2,24) 1,22 (0,83-1,80) 3,59 (1,71-7,57)		
Radican et al. (2008) Utah, É.-U. Cohorte constituée d'employés de la Hill Air Force Base qui y ont travaillé entre 1952 et 1990. Prolongation de l'étude menée par Blair et al. (1998), laquelle était aussi une prolongation de l'étude réalisée par Spirtas et al. (1991), qui avait été citée par le CIRC (1995).	14 455 employés chargés de l'entretien des avions qui ont travaillé sur cette base, située en Utah, aux É.-U., pendant au moins un an entre 1952 et 1956 Mortalité entre 1952 et 2000. 10 732 hommes, 8 580 décès. De ce nombre, 4 320 hommes ont fait l'objet d'une analyse.	Chaque emploi a été classé selon le type d'exposition (faible et intermittente, faible et continue, maximale et peu fréquente ainsi que maximale et fréquente) pour obtenir un score d'exposition cumulative au TCE pour chaque travailleur.	Hommes					
			Toutes causes confondues	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	1 419 922 1 287	1,00 (0,92-1,08) 1,05 (0,97-1,15) 1,09 (1,01-1,18)	Modèle de régression de Cox – variable temps : âge; covariable : race Le groupe témoin d'hommes de la cohorte n'a pas été exposé à des substances chimiques.	Nombres prévus selon les taux de l'Utah. Chez les travailleurs de sexe féminin, aucun résultat constant n'a été noté, et les intervalles de confiance étaient larges. De plus, le rapport des taux d'incidence du cancer du sein dans les trois tertiles d'exposition était de 1,57, 1,01 et 1,05.
			Tous les cancers	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	297 183 249	1,11 (0,93-1,33) 1,11 (0,91-1,35) 1,13 (0,94-1,36)		
			Œsophage (150)	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	7 3 5	1,84 (0,48-7,14) 1,33 (0,27-6,59) 1,67 (0,40-7,00)		
			Côlon (153)	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	30 20 26	1,46 (0,80-2,65) 1,57 (0,82-3,01) 1,52 (0,82-2,80)		
			Rectum (154)	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	4 0 4	0,76 (0,19-3,05) - 0,96 (0,24-3,85)		
			Cancer primitif du foie (155, 0)	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	4 0 4	3,28 (0,37-29,45) - 4,05 (0,45-36,41)		
			Pancréas (157)	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	17 8 14	0,97 (0,48-1,97) 0,74 (0,31-1,76) 0,97 (0,46-2,04)		
			Rein (189, 0)	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	10 1 5	1,87 (0,59-5,97) 0,31 (0,03-2,75) 1,16 (0,31-4,32)		

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
			Lymphome non hodgkinien (200)	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	18 7 12	1,83 (0,79-4,21) 1,17 (0,42-3,24) 1,50 (0,61-3,69)		
			Myélome multiple (203)	Tertile inférieur Tertile médian Tertile supérieur	5 7 7	0,69 (0,21-2,27) 1,58 (0,53-4,71) 1,19 (0,40-3,54)		
Zhao et al. (2005) : étude menée auprès de travailleurs de laboratoire chargés des essais de moteurs-fusées dans une entreprise du sud de la Californie, aux É.-U.	Cohorte d'hommes ayant travaillé depuis ≥ 2 ans entre 1950 et 1980. Suivi de mortalité (n = 6 044) entre 1950 et 2001 et de l'incidence du cancer (n = 5 049) entre 1988 et 2000. Durée moyenne d'emploi : 16 ans. Les employés travaillant dans une installation nucléaire ont été exclus.	Matrice d'exposition professionnelle fondée sur les antécédents de travail de chaque employé. L'exposition au TCE, au benzène, à l'hydrazine, aux HAP et aux huiles minérales a été évaluée. L'information sur les tâches liées à la réalisation des bancs d'essai n'était pas accessible.	Siège/CIM 9	Score d'exposition cumulative au TCE		RR sans décalage temporel	Modèle de régression de Cox – variables temps : délai depuis le premier emploi, statut socio-économique et âge au moment de l'événement	L'analyse n'a pas porté sur 6 décès et 6 nouveaux cas de cancer du foie. Les cas de lymphomes et de leucémies ont été analysés ensemble; aucun lien avec l'exposition au TCE. Les résultats concernant le cancer du rein et le cancer de la vessie étaient semblables après l'application d'un décalage de 20 ans ou sans l'application d'un décalage temporel. Lorsque l'exposition à d'autres substances a été exclue du modèle, les estimations ponctuelles étaient plus faibles, mais les IC étaient plus rapprochés.
			Œsophage et estomac (150-151)	≤ 3 3 ≤ score ≤ 12 ≥ 12	9 8 2	1,00 1,66 (0,62-4,41) 0,82 (0,17-3,95)		
			Côlon et rectum (153-154)	≤ 3 3 ≤ score ≤ 12 ≥ 12	49 28 13	1,00 0,93 (0,51-1,50) 0,92 (0,49-1,72)		
			Pancréas (157)	≤ 3 3 ≤ score ≤ 12 ≥ 12	13 7 1	1,00 0,85 (0,33-2,17) 0,28 (0,04-2,14)		
			Rein (189)	≤ 3 3 ≤ score ≤ 15 ≥ 15	6 6 4	1,00 1,87 (0,56-6,20) 4,90 (1,23-19,6)		
			Vessie (188)	≤ 3 3 ≤ score ≤ 12 ≥ 12	20 19 11	1,00 1,54 (0,81-2,92) 1,98 (0,93-4,22)		
			Lymphome non hodgkinien et leucémie (200-208; excl. 2 041)	≤ 3 3 ≤ score ≤ 15 ≥ 15	28 16 1	1,00 0,88 (0,47-1,65) 0,20 (0,03-1,46)		
Boice et al. (2006) : étude menée auprès de travailleurs de laboratoire chargés des essais de moteurs-fusées dans une entreprise du sud de la Californie, aux	8 372 employés ayant travaillé entre 1948 et 1999 pendant au moins 6 mois dans les mêmes installations que celles étudiées par Zhao et al. (2005). Suivi de mortalité : 1948 à 1999. 2 251 décès et 2 % des sujets ont été perdus de vue. Le certificat de	Matrice d'exposition professionnelle fondée sur les antécédents de travail de chaque employé, incluant l'information sur	Siège/CIM 9				Modèle corrigé en fonction d'une exposition potentielle à l'hydrazine	Il semble exister un chevauchement important avec l'étude de Zhao.
			Tous les types de cancers	Exposition potentielle au TCE (rinçage de moteur) années d'essai Groupe témoin (les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai ont été exclus de la cohorte)	1 168 89 18 42	Réf. 0,82 (0,65-1,04) 1,07 (0,64-1,79) 0,99 (0,70-1,42)		

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires	
É.-U.	décès n'a pas été obtenu pour environ 2,5 % des sujets.	les tâches réalisées dans chaque installation d'essais. L'exposition au TCE a été notée surtout chez les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai durant le rinçage des moteurs.		0 < 4 ≥ 4					
			Œsophage (150)	Tous les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai					
				Durée d'exposition : < 5 ans	3	0,94 (0,19-2,75)			
				≥ 5 ans	2	1,20 (0,15-4,35)			
			Estomac (151)	Tous les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai					
				Durée d'exposition : < 5 ans	5	1,24 (0,40-2,89)			
				≥ 5 ans	5	2,19 (0,71-5,11)			
			Colorectal (153, 154)	Tous les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai					
				Durée d'exposition : < 5 ans	11	1,00 (0,50-1,79)			
				≥ 5 ans	8	1,27 (0,55-2,51)			
			Foie et voies biliaires (155, 156)	Tous les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai					
				Durée d'exposition : < 5 ans	3	1,01 (0,21-2,94)			
				≥ 5 ans	1	0,66 (0,02-3,67)			
			Pancréas (157)	Tous les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai					
				Durée d'exposition : < 5 ans	3	0,51 (0,11-1,49)			
	≥ 5 ans	2	0,62 (0,08-2,23)						
Rein (189, 0-189,2)	Tous les mécaniciens travaillant aux bancs d'essai								
	Durée d'exposition : < 5 ans	5	1,69 (0,55-3,95)						
	≥ 5 ans	3	1,95 (0,40-5,71)						
	Exposition potentielle au TCE (rinçage de moteur) années d'essai	28	Réf.						
	Groupe témoin	3	1,21 (0,33-4,35)						
	0	1	2,51 (0,27-23,5)						
	< 4	3	3,13 (0,74-13,2)						
	≥ 4								
Chang et al. (2003, 2005)	Cohorte rétrospective constituée de 86 868 employés ayant travaillé entre 1978 et 1997 dans une usine de produits électroniques située dans le nord de Taiwan. Suivi de mortalité entre 1985 et 1997 et de l'incidence du cancer durant l'étude de 2005.	Solvants chlorés (sans doute surtout du TCE et du tétrachloroéthylène)						Âge moyen des travailleurs à la fin de l'étude : 39 ans, durée moyenne d'emploi : 1,6 an, moins d'un an pour 65 % de la cohorte. Nombre total de décès causés par le cancer : 66. On sait que le TCE n'a pas été utilisé de 1975 à 1991	

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
								(fermeture d'une installation), mais pouvait avoir été utilisé de 1968 à 1975. Aucune augmentation significative de risque pour un tissu quelconque, malgré une incidence légèrement élevée du cancer du sein chez les femmes.
Raaschou-Nielsen et al. (2003) : Cohorte de travailleurs de 347 entreprises danoises qui ont documenté l'utilisation du TCE	40 049 cols bleus ayant travaillé plus de 3 mois à compter de 1968, selon les dossiers obligatoires de la caisse de retraite. Taux d'incidence du cancer de 1968 à 1997 tirés du registre national des cancers.	Catégorisation selon la durée d'emploi, la date d'embauche et le nombre d'employés (des études distinctes ont montré que l'exposition était plus élevée dans les premières années et les petites entreprises).	Tous les types de cancers	Cohorte	2 434	1,08 (1,04-1,12)		Les taux concernent les hommes. Une comparaison avec la population totale du Danemark mènerait probablement à une surestimation du nombre de cancers associés aux classes sociales inférieures, notamment celles dont les individus consomment de l'alcool ou du tabac.
			Œsophage (150); tous	Cohorte	40	1,1 (0,81-1,53)		Les risques relatifs étaient semblables pour les femmes, mais les IC étaient moins rapprochés. Chevauchement non important avec l'étude de Raaschou-Nielsen et al., 2001 (2 cas de lymphomes non hodgkiniens communs).
			Œsophage (150)	Cohorte	23	1,8 (1,15-2,73)		
			Adénocarcinome	Durée d'emploi (ans)	6	1,7 (0,6-3,6)		
				< 1	9	1,9 (0,9-3,6)		
				1-4,9	8	1,9 (0,8-3,7)		
				≥ 5	8	1,5 (0,6-2,9)		
			Année de la première embauche	Avant 1970	10	2,0 (1,0-3,7)		
				1970-1979	5	2,2 (0,7-5,1)		
				Depuis 1980				
Côlon (153)	Cohorte	142	0,9 (0,77-1,08)					
Rectum (154)	Cohorte	128	1,1 (0,95-1,35)					
Foie (155, 0) (CIM 7)	Cohorte	27	1,1 (0,74-1,64)					
	Durée d'emploi (ans)	< 1	9	1,3 (0,6-2,5)				
		1-4,9	9	1,0 (0,5-1,9)				
		≥ 5	9	1,1 (0,5-2,1)				
	Année de la première embauche	Avant 1970	17	1,5 (0,9-2,4)				
		1970-1979	7	0,8 (0,3-1,6)				
Depuis 1980		3	0,9 (0,2-2,6)					
Pancréas (177)	Cohorte	66	1,1 (0,85-1,39)					
Carcinome rénal (180)	Cohorte	68	1,2 (0,93-1,51)					
	Durée d'emploi (ans)	< 1	14	0,8 (0,5-1,4)				
		1-4,9	25	1,2 (0,8-1,7)				

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
				≥ 5 Année de la première embauche Avant 1970 1970-1979 Depuis 1980	29 44 16 8	1,6 (1,1-2,3) 1,7 (1,2-2,3) 0,7 (0,4-1,2) 0,9 (0,4-1,7)		
			Vessie (181)	Cohorte	203	1,0 (0,89-1,18)		
			Lymphome non hodgkinien (200, 202)	Cohorte Durée d'emploi (ans) < 1 1-4,9 ≥ 5 Année de la première embauche Avant 1970 1970-1979 Depuis 1980	83 23 33 27 38 35 10	1,2 (0,98-1,52) 1,1 (0,7-1,6) 1,3 (0,9-1,8) 1,4 (0,9-2,0) 1,4 (1,0-2,0) 1,3 (0,9-1,8) 0,7 (0,3-1,3)		
Hansen et al. (2001) Danemark 1968 à 1996	Cohorte de 803 travailleurs ayant fait l'objet d'une surveillance de l'exposition au TCE (hygiène du travail ou surveillance biologique) entre 1947 et 1986; données reliées au registre danois des cancers pour déterminer l'incidence des cancers. Le nombre prévu de cancers était fondé sur les taux d'incidence du cancer au Danemark selon le sexe, des groupes d'âge de cinq ans et l'année civile.	Exposition cumulative catégorisée par les antécédents de travail et les mesures de l'air et de l'urine.	Hommes	Cohorte			Aucune correction pour consommation d'alcool ni échantillonnage d'infection par le VPH	Chez les femmes, le RSI associé au cancer du poumon était de 0,7 (0,01-3,8), au cancer du côlon, de 0,7 (0,01-4,0), au cancer du col de l'utérus, de 3,8 (1,0-9,8) et au cancer du sein, de 0,9 (0,2-2,3). Pour ce qui est des autres cancers chez les femmes, le nombre prévu était < 1, à l'exception du cancer de la peau (autre cancer); CIM 191, 2,3 cas prévus, 0 cas observé.
			Tous les types de cancers		109	1,0 (0,9-1,3)		
			Œsophage		6	4,2 (1,5-9,2)		
			Côlon		5	0,7 (0,2-1,6)		
			Rectum		7	1,3 (0,5-2,7)		
			Foie et voies biliaires (155)		5	2,6 (0,8-6,0)		
			Pancréas		3	1,0 (0,2-3,0)		
			Rein (180)		3	0,9 (0,2-2,6)		
			Vessie (181)		10	1,1 (0,5-2,0)		
			Lymphome non hodgkinien (200, 202)		8	3,5 (1,5-6,9)		
Boice et al. (1999) : Burbank, Californie	Cohorte de 77 965 employés ayant travaillé pendant ≥ 1 an	Antécédents de travail d'après les	Toutes causes	Exposition potentielle régulière au TCE	1110	0,83 (0,79-0,88)		Les travailleurs étaient souvent

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Lockheed de 1960 à 1996	entre 1960 et 1996. Suivi moyen : 24,2 ans. 0,7 % des sujets ont été perdus de vue. 20 236 décès, et la cause de décès est inconnue dans 1,7 % des cas.	fiches des antécédents de travail et évaluation de l'exposition selon les descriptions de tâches (depuis 1945) d'après des études exploratoires et les dossiers d'hygiène du travail (depuis 1974). Exposition classée comme étant régulière, intermittente ou improbable	confondues					exposés à de nombreuses substances. Par exemple, selon les estimations, plus de 70 % des employés qui utilisaient du TCE ou du PCE de façon régulière ou intermittente ont aussi été exposés à des composés contenant du chromate sur une base régulière ou intermittente.
			Tous les types de cancers		277	0,86 (0,76-0,97)		
			Œsophage (150)		7	0,83 (0,34-1,72)		
			Côlon (153)		30	1,07 (0,72-1,52)		
			Rectum (154)		9	1,29 (0,59-2,45)		
			Foie (155, 156)		4	0,54 (0,15-1,38)		
			Pancréas (157)		7	0,41 (0,17-0,85)		
			Rein (189, 0-189,2)		7	0,99 (0,40-2,04)		
			Vessie (188, 189,3-189,9)		5	0,55 (0,18-1,28)		
			Lymphome non hodgkinien (200, 202)		14	1,19 (0,65-1,19)		
Maladie de Hodgkin (201)		4	2,77 (0,76-7,10)					
Morgan et al. (1998) Énorme avionnerie en Arizona. Mise à jour de l'étude non publiée menée par Wong et Morgan (1994).	Cohorte de 20 508 employés (13 742 hommes, 6 766 femmes) employés pendant ≥ 6 mois entre 1950 et 1985 et qui ont été suivis jusqu'en 1993. Au total, 4 052 décès; 112 certificats de décès non trouvés.	Exposition estimée pour chaque titre de poste et durée d'emploi utilisées pour obtenir un score d'exposition cumulative (aucune, faible et élevée).	Toutes causes confondues	Sous-cohorte exposée au TCE	917	0,84 (0,79-0,90)		Nombres prévus selon les taux nationaux 27 personnes dont l'information était manquante ont été exclues de la cohorte.
				Faible exposition	345	0,86 (0,77-0,95)		
				Exposition élevée	572	0,83 (0,77-0,91)		
			Tous les types de cancers	Sous-cohorte exposée au TCE	270	0,92 (0,81-1,03)		
				Faible exposition	114	1,04 (0,86-1,25)		
				Exposition élevée	156	0,84 (0,71-0,98)		
			Rectum	Sous-cohorte exposée au TCE	6	0,98 (0,36-2,13)		
				Faible exposition	1	0,49 (0,01-2,74)		
				Exposition élevée	56	1,38 (0,45-3,21)		
			Foie et voies biliaires	Sous-cohorte exposée au TCE	6	0,98 (0,36-2,13)		
	Faible exposition	3	1,32 (0,27-3,85)					
	Exposition élevée	3	0,78 (0,16-2,28)					
Pancréas	Sous-cohorte exposée au TCE	11	0,98 (0,36-2,13)					
		5	0,95 (0,31-2,22)					

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
				Faible exposition Exposition élevée	6	0,84 (0,71-0,98)		
			Rein	Sous-cohorte exposée au TCE Faible exposition Exposition élevée	8 1 7	1,32 (0,57-2,60) 0,47 (0,01-2,62) 1,78 (0,72-3,66)		
			Vessie	Sous-cohorte exposée au TCE Faible exposition Exposition élevée	8 1 7	1,36 (0,59-2,68) 0,51 (0,01-2,83) 1,79 (0,72-3,69)		
			Tous les tissus lymphatiques et hématopoïétiques	Sous-cohorte exposée au TCE Faible exposition Exposition élevée	25 10 15	0,99 (0,64-1,47) 1,07 (0,51-1,96) 0,95 (0,53-1,57)		
Ritz (1999) : Fernald Feed Materials Production Center, Fernald, Ohio, É.-U.	3 814 hommes de race blanche employés pendant ≥ 3 mois entre 1951 et 1972 et ayant fait l'objet d'une surveillance radiologique entre janv. 1951 et déc. 1989. Les certificats de décès de 1 045 employés ont été trouvés. Durée moyenne de suivi : 31,5 ans.	Évaluation du niveau d'exposition (1, 2 et 3) au TCE, aux liquides de coupe et au kérosène selon l'évaluation des experts concernant le titre de poste et l'usine en question. Aucun travailleur inclus dans le groupe d'exposition au TCE de niveau 3.	Foie et voies biliaires (155, 156) Systèmes hématopoïétique et lymphopoïétique Œsophage et estomac Prostate Cerveau	Faible exposition > 5 ans Exposition moyenne > 5 ans Faible exposition > 5 ans Faible exposition > 5 ans Faible exposition > 5 ans Exposition moyenne > 5 ans Faible exposition > 5 ans Exposition moyenne > 5 ans	3 1 15 8 8 1 3 1	1,90 (0,35-10,3) 8,82 (0,79-98,6) 1,85 (0,87-3,95) 1,03 (0,40-2,63) 0,83 (0,33-2,09) 1,58 (0,20-12,5) 1,32 (0,28-6,17) 4,52 (0,49-41,5)	Décali depuis la première embauche, type de paie, dose d'irradiation externe et interne, exposition au TCE à un niveau différent (signifie probablement < 5 ans dans le cas présent).	On a considéré que les personnes qui avaient été perdues de vue étaient vivantes. Environ la moitié des travailleurs exposés au TCE étaient aussi exposés au kérosène. Sièges de cancer regroupés (tous les tissus lymphatiques et hématopoïétiques, œsophage et estomac). Les incidences de cancer du cerveau et du système lymphopoïétique disparaissaient après correction pour exposition aux liquides de coupe.
Alexander et al. (2007)	Méta-analyse de 9 études de cohortes ayant analysé plus particulièrement l'exposition au TCE		Foie et voies biliaires (combinés)	Estimations sommaires du risque relatif pour toutes les cohortes Sous-groupe exposé au TCE	280 129	1,14 (0,93-1,39) 1,30 (1,09-1,55)		Anttila et al. (1995), Axelson et al. (1994), Blair et al. (1998), Boice et al. (1999,

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
								2006), Morgan et al. (1998), Raaschou-Nielsen et al. (2003), Ritz, (1999)
			Foie (primitif)	Estimations sommaires du risque relatif pour toutes les cohortes	52	1,37 (1,04-1,79)		
				Sous-groupe exposé au TCE	49	1,41 (1,06-1,87)		
Mandel et al. (2006)	Méta-analyse de 8 études de cohortes comportant de l'information détaillée sur l'exposition au TCE.		Lymphome non hodgkinien (200, 202)	Études américaines Cohorte entière Sous-cohorte exposée au TCE Exposition la plus élevée au TCE Exposition la plus faible au TCE Exposition la plus longue au TCE Exposition la plus courte au TCE		1,00 (0,80-1,24) 1,25 (0,87-1,79) 0,90 (0,50-1,65) 1,00 (0,55-1,81) 1,21 (0,77-1,92) 1,10 (0,69-1,75)		Blair et al. (1998), Boice et al. (1999), Morgan et al. (1998)
				Études européennes Cohorte entière Cohorte entière Sous-cohorte exposée au TCE Exposition la plus élevée au TCE Exposition la plus faible au TCE Exposition la plus longue au TCE Exposition la plus courte au TCE		1,84 (1,10-3,07) 1,86 (1,27-2,71) 2,96 (1,20-7,32) 2,45 (1,39-4,32) 1,81 (1,09-2,99) 2,13 (0,86-5,26)		Anttila et al. (1995), Axelson et al. (1994), Hansen et al. (2001), Raaschou-Nielsen et al. (2003)
Alexander et al. (2006)	Méta-analyse de 7 études de cohortes sur le myélome multiple, la leucémie et l'exposition au TCE.		Myélome multiple		62	1,05 (0,80-1,38)		Blair et al. (1998), Boice et al. (1999), Raaschou-Nielsen et al. (2003), Axelson et al. (1994), Anttila et al. (1995), Hansen et al. (2001), Morgan et al. (1998)
			Leucémie		131	1,11 (0,93-1,32)		
Ojajärvi et al. (2001)	Méta-analyse d'études de cohortes et d'études cas-témoins sur le TCE et le cancer du pancréas.					1,24 (0,79-1,97)		Spartas et al. (1991), Siemiatycki (1991), Greenland et al. (1994), Axelson et al. (1994), Anttila et al. (1995)

Référence, lieu et nom de l'étude	Description de la cohorte	Évaluation de l'exposition	Organe (code CIM)	Catégories d'exposition	N ^{bre} de cas/décès	Risque relatif (IC de 95 %)*	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Étude écologique								
Morgan et Cassady (2002) : ville de Redlands, Californie	Cas de cancers entre 1988 et 1998 dans la population de 13 secteurs de recensement potentiellement exposée au TCE et à l'acide perchlorique dans l'eau potable.	Dossiers historiques sur les réseaux de canalisation d'eau et l'eau de puits	Tous les types de cancers	Résidants de secteurs potentiellement contaminés au moment du diagnostic du cancer	3 098	0,97 (0,93-1,02)		
			Foie et canal cholédoque		28	1,29 (0,74-2,05)		
			Rein et bassinnet du rein		54	0,80 (0,54-1,12)		
			Lymphome non hodgkinien		111	1,09 (0,84-1,38)		

Tableau 3. Études cas-témoins sur le trichloroéthylène et le cancer

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{brc} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires	
Lee et al. (2003) : nord de Taïwan 1966-1997	Estomac (151)	Cas de cancer entre 1966 et 1997 d'après le système d'enregistrement des ménages dans deux villages à proximité d'une usine ayant contaminé les eaux souterraines avec des solvants chlorés	Rapport de cotes de la mortalité (RCM) calculé d'après les décès attribuables à une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire survenus dans ces mêmes villages	Contaminants dans les puits des villages; concentrations les plus élevées de PCE et de TCE	Exposés / non-exposés; RCM	2,18 (0,97-4,89); 39	Âge et période d'exposition		
	Côlon et rectum (153-154)					0,83 (0,24-2,89); 26			
	Foie (155)					2,57 (1,31-3,17); 53			
Kernan et al. (1999) : 24 États américains 1984-1993	Pancréas (CIM 9 157)	Selon les certificats de décès, 63 097 personnes décédées	25 2386 décès non attribuables au cancer; fréquence appariée selon l'État, la race, le sexe et des groupes d'âge de 5 ans	Emploi et industrie codés d'après l'emploi habituel indiqué sur le certificat de décès, qui étaient liés à une matrice d'exposition professionnelle à 12 solvants : intensité et probabilité calculées comme étant faible, moyenne ou élevée.	Hommes de race blanche	0,9 (0,9-1,0); 3 652	Âge, état matrimonial, région métropolitaine et statut de résidence	Taux semblables pour les hommes de race noire et les femmes de race blanche. Pour les femmes de race noire, le RSM associé à une <u>probabilité</u> moyenne d'exposition était de 2,3 (1,3-4,0) et de 0,9 (0,7-1,2) pour une exposition élevée. Le RSM pour différentes <u>intensités</u> d'exposition n'a pas excédé 1,1 dans tous les groupes.	
					Faible <u>probabilité</u> d'exposition au TCE				
					Probabilité moyenne d'exposition				1,3 (1,1-1,5); 910
					Forte probabilité d'exposition				1,0 (0,8-1,2); 735
Dumas et al. (2000) Montréal, Canada 1979-1985	Rectum	257 nouveaux cas confirmés par un examen histologique (84,5 % des sujets étaient admissibles) de 19 principaux hôpitaux de la région de Montréal. Enquêtés-substituts : 15,2 %	1 295 sujets atteints d'un cancer autre que du rectum, des poumons, du côlon, de la jonction recto-sigmoïdienne, de l'intestin grêle et du péritoine (82 % des sujets admissibles). Enquêtés-substituts : 19,7 %	Questionnaire sur des facteurs du mode de vie et un autre sur les antécédents de travail. Ces derniers ont été évalués par une équipe de chimistes et d'hygiénistes et calculés en scores d'exposition professionnelle.	Exposition au TCE	2,0 (1,0-3,9); 12 0,9 (0,3-3,2); 3 1,6 (0,8-3,5); 12	Analyses de régression logistique corrigées en fonction de l'âge, de l'éducation, du tabagisme, de la consommation de bière, de l'indice de masse corporelle (IMC) et du statut du répondant		
					Toute exposition				
					Exposition importante				
	Toute exposition corrigée en fonction de l'ajout de l'exposition à d'autres substances étudiées.								

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{bre} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Fritschi et Siemiatycki (1996)	Mélanome cutané	103 nouveaux cas confirmés par un examen histologique (83 % des sujets étaient admissibles) de 19 principaux hôpitaux de la région de Montréal. Enquêtés-substituts : 12 %	533 sujets atteints d'un cancer autre que des poumons (82 % des sujets étaient admissibles) et 533 sujets témoins en santé joints par composition aléatoire de numéros de téléphone ou à l'aide les listes électorales (taux de réponse : 71 %). Enquêtés-substituts : 22 et 13 % respectivement de sujets atteints d'un cancer et de sujets témoins en santé.	Questionnaire sur des facteurs du mode de vie et un autre sur les antécédents de travail. Ces derniers ont été évalués par une équipe de chimistes et d'hygiénistes et calculés en scores d'exposition professionnelle.	TCE Exposition peu importante Toute exposition Exposition importante	3,8 (1,1-13,6); 4 3,6 (1,5-9,1); 8 3,4 (1,0-12,3); 4		
Charbotel et al. (2006) : vallée d'Arve en France	Carcinome rénal CIM 189	86 sujets (19 décès) (1993-2003) dirigés par les hôpitaux et les praticiens. Taux de participation : 74 %.	316 sujets témoins dirigés par les hôpitaux et les praticiens, qui provenaient de la même région; sujets appariés selon le sexe et l'âge (2 ans). Taux de participation : 78 %.	Évaluation d'hygiénistes industriels fondée sur des questionnaires.	Non-exposés	1,0; 49	Tabagisme (4 classes), IMC (3 classes).	
					Exposition faible/moyenne (pas d'exposition maximale)	1,35 (0,69-2,63); 12		
					Exposition faible/moyenne (avec exposition maximale)	1,61 (0,36-7,30); 3		
					Exposition élevée (pas d'exposition maximale)	1,76 (0,65-4,73); 8		
					Exposition élevée (avec exposition maximale)	2,73 (1,06-7,07); 8		
					Non-exposés	1,0; 44		Seuls les patients vivants de < 80 ans ont été inclus. L'analyse s'est limitée aux personnes dont la confiance envers l'évaluation de l'exposition était élevée.
					Exposition faible/moyenne (pas d'exposition maximale)	0,90 (0,27-3,01); 4		
					Exposition maximale	1,34 (0,13-14,02); 1		
					Exposition élevée (avec exposition maximale)	2,74 (0,66-11,42); 4		
					Exposition faible/moyenne (avec exposition maximale)	3,80 (1,27-11,40); 7		
					Exposition élevée (pas d'exposition maximale)			
					Exposition élevée (avec exposition maximale)			

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{brc} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Brüning et al. (2003) : Arnsberg, Allemagne Juin 1992 à avril 2000	Carcinome rénal	134 cas confirmés par un examen histologique provenant de l'hôpital Karloinen. Taux de réponse : 87 %. 21 entrevues avec des plus proches parents	401 sujets témoins vivants hospitalisés dans les services locaux de chirurgie et de gériatrie. Aucune entrevue avec des plus proches parents.	Chaque emploi occupé pendant au moins 1 an a été évalué pour déterminer l'exposition à des substances chimiques en utilisant la base de données CAREX Exposition auto-déclarée	Exposition au TCE auto-déclarée	2,47 (1,36-4,47); 25	Âge, sexe, tabagisme	Ne chevauche pas l'étude de Vamvakas et al. (1998). Liens significatifs avec l'exposition à vie aux amines aromatiques, à l'amiante, aux chromates, aux huiles de coupe, aux carburants diesel et émanations de diesel, aux HAP, à la suie, aux huiles minérales et de goudron et aux fumées de soudure.
Pesch et al. (2000a) 5 centres allemands 1991-1995	Carcinome rénal	935 cas (570 hommes, 365 femmes, 95 % de ces cas confirmés par un examen histologique). Taux de réponse : 88 %.	4 298 sujets appariés selon la fréquence (région, sexe, âge) d'après les registres de la population. Taux de réponse 74 %.	Entrevue sur les postes occupés pendant ≥ 1 an et les tâches exécutées. Exposition estimée d'après 1) la matrice britannique d'exposition professionnelle; 2) la matrice allemande d'exposition professionnelle, une matrice d'exposition selon les tâches (MET).	Matrice allemande d'exposition professionnelle au TCE <u>Hommes</u> : moyenne élevée importante <u>Femmes</u> : moyenne élevée importante MET au TCE <u>Hommes</u> : moyenne élevée importante <u>Femmes</u> : moyenne élevée importante	1,1 (0,9-1,4); 135 1,1 (0,9-1,4); 138 1,3 (0,9-1,8); 55 1,2 (0,8-1,8); 28 1,3 (0,8-2,0); 29 0,8 (0,3-1,9); 6 1,3 (1,0-1,8); 68 1,1 (0,8-1,5); 59 1,3 (0,8-2,1); 22 1,3 (0,7-2,6); 11 0,8 (0,4-1,9); 7 1,8 (0,6-5,0); 5	Tabagisme : paquets/année et catégories de tabagisme : n'a jamais fumé, délai depuis l'arrêt du tabagisme et fume actuellement.	Catégorisation de l'exposition en 30, 60 et 90 percentiles de l'exposition des sujets témoins exposés (respectivement moyenne, élevée et importante).

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{brc} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Dosemeci et al. (1999) Minnesota, É.-U. 1988-1990	Carcinome rénal	438 cas confirmés par un examen histologique; les sujets ont été questionnés sur tous leurs antécédents de travail (273 hommes et 165 femmes); sujets âgés de 20 à 85 ans. Données obtenues du système de surveillance du cancer du Minnesota.	687 sujets témoins stratifiés selon l'âge et le sexe (462 hommes et 225 femmes) joints par composition aléatoire de numéros de téléphone (groupe d'âge : 40-65 ans) ou visés par l'échantillonnage systématique de la Health and Welfare Financing Administration	Matrice d'exposition professionnelle du NCI pour les solvants chlorés d'après l'emploi le plus récent et l'emploi habituel parmi les 13 tâches dangereuses déterminées à l'avance.	Hommes		Âge, sexe (pour tous les sujets), tabagisme, hypertension ou prise de diurétiques ou d'antihypertenseurs et IMC	Antécédents de travail limités : pas d'évaluation de la probabilité ou de l'intensité de l'exposition
					Tous les solvants	0,93 (0,7-1,3); 91		
					Solvants chlorés	0,94 (0,7-1,3); 70		
					Trichloroéthylène	1,04 (0,6-1,7); 33		
					Femmes			
					Tous les solvants	2,29 (1,3-4,2); 35		
Solvants chlorés	2,08 (1,1-3,9); 29							
					Trichloroéthylène	1,96 (1,0-4,0); 22		
Vamvakas et al. (1998) Rhénanie-du-Nord-Westphalie, Allemagne	Carcinome rénal	58 sujets vivants dont le cancer a été confirmé par un examen histologique (39 hommes), qui ont été diagnostiqués dans un hôpital entre 1987 et 1992. Taux de réponse : 85 %.	84 sujets témoins (55 hommes) du service des urgences de trois autres hôpitaux de la même région en 1993. Aucune tumeur rénale détectée par échographie. Taux de réponse : 75 %.	Entrevue confirmée par un questionnaire non anonyme sur les emplois, l'exposition au travail et d'autres facteurs de risque.	Catégorie d'exposition	1,0; 39	Âge et pression diastolique	Les sujets avaient en moyenne 11 ans de plus que les témoins. Le plan de l'étude et l'interprétation de ses résultats ont été critiqués par Green et Lash (1999) ainsi que Mandel (2001). Les auteurs ont répondu à Green et Lash dans l'étude de Vamvakas et al. (2000) et à Mandel dans l'étude de Vamvakas et al. (2001).
					Aucune exposition			
					+	6,61 (0,50-87,76); 2		
					++	11,92 (2,55-55,60); 9		
					+++	11,42 (1,96-66,79); 8		
Pesch et al. (2000b)	Cancer urothélial	1 035 sujets (704 hommes, 331 femmes, 95 % des cas confirmés par un examen histologique). Taux de réponse : 84 %.	4 298 sujets témoins appariés selon la fréquence (région, sexe, âge) d'après les registres de la population. Taux de réponse : 74 %	Entrevue sur les postes occupés pendant ≥ 1 an et les tâches exécutées. Exposition estimée d'après 1) la matrice britannique d'exposition professionnelle; 2) la matrice	Matrice allemande d'exposition professionnelle au TCE <u>Hommes :</u> moyenne élevée importante <u>Femmes :</u> moyenne élevée importante	1,1 (0,8-1,3); 154 1,1 (0,9-1,4); 182 1,3 (0,9-1,7); 68 1,0 (0,6-1,7); 21 1,6 (1,0-2,5); 32 0,6 (0,2-2,3); 3	Tabagisme : paquets/année et catégories de tabagisme : n'a jamais fumé, délai depuis l'arrêt du tabagisme et fume actuellement.	Le cancer de la vessie était en cause dans 90,2 % des cas chez les hommes et 84,3 % des cas chez les femmes Catégorisation de l'exposition en 30, 60 et 90 percentiles de l'exposition des

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{bre} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
				allemande d'exposition professionnelle, une matrice d'exposition selon les tâches (MET).	MET au TCE Hommes : moyenne élevée importante	0,8 (0,6-1,2); 47 1,3 (0,9-1,7); 74 1,8. (1,2-2,7; 36		sujets témoins exposés (respectivement moyenne, élevée et importante).
Miligi et al. (2006) 8 régions de l'Italie	Lymphome non hodgkinien	1 428 nouveaux cas diagnostiqués entre 1991 et 1993 chez des personnes de 20 à 74 ans. Taux de participation : 83 %.	Échantillon aléatoire de 1 246 sujets de la population générale inscrits dans les registres de la population, qui vivaient dans les mêmes régions; les sujets ont été stratifiés selon le sexe et des groupes d'âge de 5 ans. Taux de participation : 73 %.	Questionnaire normalisé administré par l'intervieweur et évaluation de l'exposition par la matrice d'exposition professionnelle.	Très faible/faible vs Moyenne/élevée	0,8 (0,5-1,3); 35 1,2 (0,7-2,0); 35	Sexe, âge, éducation, région étudiée	Entrevue par personne interposée pour 15 % des cas. Aucun lien avec la durée de l'exposition. Le lien avec la maladie de Hodgkin a été analysé pour ce qui est des solvants chlorés.
Persson et al. (1989) Örebro, Suède	Lymphome non hodgkinien	106 nouveaux cas diagnostiqués entre 1964 et 1986; sujets vivants en 1986. Taux de réponse d'environ 88 %.	175 sujets témoins provenant de la même région; un sous-groupe de sujets témoins a participé à une étude précédente. Taux de réponse d'environ 83 %.	Questionnaire comportant 10 questions sur l'exposition à diverses substances en milieu de travail	Exposition élevée vs faible exposition	1,5 (non indiqué); 8	Rapport de cotes (RC) brut	Méthode exacte de Fisher $p = 0,18$ En ce qui concerne l'exposition à d'autres substances, seul le RC, obtenu après régression logistique, pour le groupe soumis à une exposition à des solvants organiques a été indiqué. RC brut plus élevé pour tous les autres solvants organiques étudiés.
Nordström et al. (1998) Suède	Leucémie à tricholeucocytes (sous-groupe de lymphomes non hodgkiniens)	111 nouveaux cas chez des hommes entre 1987 et 1993, d'après le registre des cancers de la Suède. Taux de réponse : 91 %.	400 sujets témoins appariés selon l'âge, qui étaient inscrits au registre de la population. Taux de réponse : 83 %.	Questionnaire envoyé par la poste portant sur l'exposition à diverses substances pendant ≥ 1 jour; période de latence de 1 an.	Exposition vs aucune exposition	1,5 (0,7-3,3); 9	Analyse univariée	RC beaucoup plus élevé pour « tous les solvants », l'essence minérale, la peinture, la térébenthine, le carburant aviation et « les autres solvants ».

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{bre} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Seidler et al. (2007) Six régions de l'Allemagne	Tous les lymphomes	710 nouveaux cas de lymphomes; sujets (55 % d'hommes et 45 % de femmes) de 18 à 80 ans provenant de « tous les hôpitaux régionaux et dirigés par des médecins des unités de soins ambulatoires, qui diagnostiquent et traitent des lymphomes malins ». Taux de participation : 87,4 %.	Population témoin pour chaque pathologie appariée selon le sexe, la région et l'âge (1 an); sujets témoins inscrits au registre de la population. Taux de participation : 44,3 %.	Antécédents de travail déterminés d'après une entrevue. Pour les emplois occupés pendant ≥ 1 an, un médecin du travail compétent a estimé l'intensité (faible, moyenne et élevée en 30, 60 et 90 percentiles des sujets témoins exposés) et la fréquence d'exposition.	Exposition cumulative en ppm-années	Âge, sexe, région, tabagisme (paquets/année), consommation d'alcool (g/j)		
	Maladie de Hodgkin				0 ≤ 4,4 4,4-≤ 35 > 35			1,0; 610 0,7 (0,4-1,1); 40 0,7 (0,5-1,2); 32 2,1 (1,0-4,8); 21
	Lymphome non hodgkinien à cellules B				0 ≤ 4,4 4,4-≤ 35 > 35			1,0; 104 0,4 (0,2-1,1); 6 0,4 (0,1-1,4); 3 2,0 (0,4-10,5); 2
	Lymphome non hodgkinien à cellules T				0 ≤ 4,4 4,4-≤ 35 > 35			1,0; 474 0,7 (0,5-1,2); 32 0,8 (0,5-1,3); 27 2,3 (1,0-5,3); 17
	Myélome multiple (sous-type de lymphome non hodgkinien à cellules B)				0 ≤ 4,4 4,4-≤ 35 > 35			1,0; 27 0,7 (0,2-3,3); 2 1,1 (0,2-5,1); 2 4,7 (0,8-26,1); 2
					0 ≤ 4,4 4,4-≤ 35 > 35			1,0; 62 0,5 (0,2-1,9); 3 1,0 (0,4-2,7); 8 0,7 (0,1-5,5); 1
Cancers infantiles								
De Roos et al. (2001a) 139 hôpitaux participant aux É.-U. et au Canada 1992-1994	Neuroblastome de l'enfant	568 sujets de ≤ 19 ans (âge moyen : 2,2 ans) atteints d'un neuroblastome nouvellement diagnostiqué. Taux de réponse : 73 %.	Un groupe de sujets témoins appariés selon la date de naissance ont été joints par composition aléatoire de numéros de téléphone. Taux de participation : 71 %.	Entrevue avec le père et la mère sur le mode de vie et les emplois occupés durant les 2 années précédant la naissance. Un hygiéniste industriel a vérifié l'exposition à toutes les substances identifiées.	Mère exposée à des hydrocarbures halogénés Père exposé au TCE	0,7 (0,2-2,1); 6 0,9 (0,3-2,5); 7	Âge de l'enfant, race de la mère, âge et éducation.	Entrevues sur les antécédents de travail disponibles pour 532 paires de mères et 232 paires de pères appariés. Les résultats n'ont pas changé à la suite de l'analyse hiérarchique (De Roos et al., 2001b).

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{brc} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Kerr et al. (2000) État de New York (à l'exc. de la ville de N.Y.) 1976-1987	Neuroblastome de l'enfant	183 cas confirmés par un examen histologique. Les sujets, âgés de 0 à 14 ans, étaient atteints d'un neuroblastome nouvellement diagnostiqué. Taux de réponse : 85 %.	372 sujets témoins, inscrits au registre des naissances de l'État de New York, ont été appariés selon la date de naissance. Taux de réponse : 87 %.	Entrevue téléphonique structurée de la mère sur les titres de postes occupés et l'exposition potentielle à 25 cancérogènes.	Mère exposée au TCE Père exposé au TCE	3,1 (0,4-27,6); 3 1,5 (0,6-3,9); 9		Les mères des sujets et des témoins présentaient des similitudes en ce qui concerne l'éducation, les conditions de naissance, la religion, la parité, la grossesse, l'allaitement et la consommation d'alcool et de tabac durant la grossesse. Les pères des sujets et des témoins étaient semblables en ce qui concerne plusieurs variables sociodémographiques, incluant l'âge à la naissance de l'enfant, l'éducation et les conditions de naissance. L'entrevue a été réalisée de manière informée.
Shu et al. (1999) Children's Cancer Group aux É.-U. et au Canada 1989-1993	Leucémie aiguë lymphoïde de l'enfant	1 914 sujets de ≤ 15 ans ayant reçu un diagnostic récent Taux de réponse : 92 %.	1 987 sujets témoins appariés selon l'âge, la race et l'indicatif régional téléphonique ont été joints par composition aléatoire de numéros de téléphone. Taux de réponse : 76,5 %.	Entrevue téléphonique structurée de la mère et du père sur le mode de vie et l'exposition à des substances dans l'environnement et en milieu de travail.	Exposition de la mère avant la conception, durant la grossesse et après la naissance. Exposition du père avant la conception, durant la grossesse et après la naissance.	1,8 (0,6-5,2); 9 1,8 (0,5-6,4); 6 1,4 (0,5-4,1); 9 1,1 (0,8-1,5); 100 0,9 (0,6-1,4); 56 1,0 (0,7-1,3); 77	Éducation du père, race, revenu familial, âge et sexe de l'enfant visé par un indice.	Des liens (statistiquement significatifs ou non) ont été notés chez TOUS les sujets avec l'exposition des mères à 32 des 44 substances chimiques étudiées.
Costas et al. (2002) Woburn, Massachusetts 1969-1986	Leucémie infantile	21 sujets de < 19 ans atteints de leucémie, qui vivaient dans une région contaminée par des rejets industriels. Taux de réponse : 19/21.	Deux groupes de sujets témoins inscrits dans les dossiers de l'école publique de la région ont été appariés selon la race, le sexe et la date de naissance. Taux de réponse non indiqué.	Probabilité d'exposition à l'eau modélisée d'après deux puits contaminés répertoriés.	2 ans avant la conception jusqu'au moment du diagnostic 2 ans avant la conception De la naissance au moment du diagnostic	2,39 (0,54-10,59); 16 2,61 (0,47-14,37); 8 1,18 (0,28-5,05); 12	Statut socio-économique, tabagisme de la mère durant la grossesse, âge de la mère à la naissance de l'enfant et allaitement.	L'eau était aussi contaminée par de l'arsenic, du TCE et du chloroforme. Aucun nombre excessif de leucémies durant les 4 années suivant l'étude. Une étude précédente incluant 2/3 du nombre des sujets et appliquant un modèle différent de contamination de l'eau a

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{bre} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
					Durant la grossesse	8,33 (0,73-94,67); 10		montré une association entre la leucémie et l'exposition à l'eau contaminée après la naissance, mais pas durant la grossesse.
Études mécanistes sur le carcinome rénal (CR) selon la méthode cas-témoins								
Brüning et al. (1999) Dortmund, Allemagne	Lésions rénales chez des patients exposés au TCE et atteints de CR.					N ^{bre} de lésions tubulaires / N ^{bre} total		
					Sujets témoins en santé	11/100		
					CR /aucune exposition au TCE	23/50		
					CR / exposition au TCE	38/41		
Bolt et al. (2004) Arnsberg, Allemagne	Excrétion urinaire d'α1-microglobuline chez des patients exposés au TCE et atteints de CR.	Sujets de l'étude de Brüning et al. (2003).				Taux anormal d'α1-microglobuline		
					Sujets atteints de RC non exposés	48,1		
					Sujets atteints de RC exposés	85,0		
					Sujets témoins non exposés	44,6		
					Sujets témoins exposés	38,9		
Brüning et al. (1996) Dortmund, Allemagne	Polymorphisme de la GST chez des patients exposés au TCE et atteints de CR.	45 cas confirmés par un examen histologique; sujets soumis à une exposition très élevée au TCE.	48 sujets témoins ayant des antécédents semblables d'exposition au TCE.		GSTM1+ GSTT1+	2,74 (1,18-6,63); 27 4,16 (1,16-14,91); 42		
Brüning et al. (1997) Dortmund, Allemagne	Mutations du gène VHL dans les tissus cancéreux chez des patients exposés au TCE et atteints de CR.	23 cas confirmés par un examen histologique; sujets soumis à une exposition très élevée au TCE.	Pas de sujets témoins			Tous les sujets présentaient des mutations du gène VHL.		

Référence, lieu et période de l'étude	Organe (code CIM)	Caractéristiques des sujets	Caractéristiques des sujets témoins	Évaluation de l'exposition	Catégories d'exposition	Risque relatif (IC de 95 %); n ^{bre} de sujets exposés	Ajustement en fonction de facteurs de confusion potentiels	Commentaires
Brauch et al. (1999) Dortmund, Allemagne	Mutations du gène VHL dans les tissus cancéreux chez des patients exposés au TCE et atteints de CR.	Sujets participant à l'étude de Vamvakas et al. (1998) entre 1987 et 1992, à Arnsberg, Rhénanie-du-Nord-Westphalie, Allemagne.	Sujets atteints de CR et n'ayant pas été exposés au TCE qui ont participé à la même étude.		Exposition au TCE	N ^{bre} de mutations du gène VHL / N ^{bre} de personnes		Brauch et al., 2003 fait également mention de ces patients atteints de RC.
					-	0/107		
					+	0/3		
					++	6/24		
					+++	7/17		
					-	2/21		
++/+++	14/17							

Tableau 4. Études de cancérogénicité du trichloroéthylène chez des animaux de laboratoire soumis à une exposition par inhalation

Espèce, lignée (sexe) Durée Référence	Schéma posologique, Animaux/groupe au début de l'étude	Incidence des tumeurs	Signification	Commentaires
Rats Sprague-Dawley (M, F) 104 sem. (puis aucun traitement jusqu'à leur mort naturelle) Maltoni et al. (1986, 1988)	0, 540, 1 620 et 3 240 mg/m ³ 7 h/j, 5 j/sem. 130-145/sexe/groupe	Tumeurs des cellules interstitielles des testicules : 6/135, 16/130, 30/130, 31/130 (M) Adénocarcinome des cellules tubulaires du rein : 0/135, 0/130, 0/130, 4/130 (M) Aucun signe chez les femelles.	<i>p</i> < 0,05 (faible dose) <i>p</i> < 0,01 (dose moyenne) <i>p</i> < 0,01 (dose élevée) <i>p</i> < 0,001 (tendance) pas d'analyse	Pur à 99,9 % exempt d'époxydes
Rats Sprague-Dawley (F) 104 sem. Fukuda et al. (1983)	0, 270, 810 et 2 430 mg/m ³ 7 h/j, 5 j/sem. 49-51 par groupe	Aucun signe		Pur à 99,8 % 0,13 % de tétrachlorure de carbone 0,02 % de benzène 0,019 % d'épichlorhydrine
Rats Wistar (M, F) 18 mois (tués après 36 mois) Henschler et al. (1980)	0, 540 et 2 700 mg/m ³ 6 h/j, 5 j/sem. 30, 30, 30 par sexe	Aucun signe		Pur à > 99,9 % 0,0015 % de triéthanolamine exempt d'époxydes
Souris ICR (F) 104 sem. Fukuda et al. (1983)	0, 270, 810 et 2 430 mg/m ³ 7 h/j, 5 j/sem. 49-50 par groupe	Adénocarcinome pulmonaire : 1/49, 3/50, 8/50, 7/46 Adénocarcinome et adénome pulmonaire combinés : 6/49, 13/50, 11/46	<i>p</i> < 0,05 (dose moyenne) <i>p</i> < 0,05 (dose élevée) <i>p</i> = 0,034 (tendance) Pas significatif	Pur à 99,8 % 0,13 % de tétrachlorure de carbone 0,02 % de benzène 0,019 % d'épichlorhydrine

Espèce, lignée (sexe) Durée Référence	Schéma posologique, Animaux/groupe au début de l'étude	Incidence des tumeurs	Signification	Commentaires
Souris B6C3F1 (M, F) 78 sem. (puis aucun traitement jusqu'à leur mort naturelle) Maltoni et al. (1986, 1988)	0, 540, 1 620 et 3 240 mg/m ³ 7 h/j, 5 j/sem. 90, 90, 90, 90 par sexe	Tumeurs pulmonaires : 4/90, 6/90, 7/90, 15/90 (F) Hépatome : 2, 3, 4, 8 % (M et F combinés)	$p < 0,05$ (dose élevée) Significatif à des doses élevées (selon le BESC, 2004)	Pur à 99,9 % exempt d'époxydes
Souris suisses (M, F) 78 sem. (puis aucun traitement jusqu'à leur mort naturelle) Maltoni et al. (1986, 1988)	0, 540, 1 620 et 3 240 mg/m ³ 7 h/j, 5 j/sem. 90, 90, 90, 90 par sexe	Tumeurs pulmonaires : 10/90, 11/90, 23/90, 27/90 (M) Carcinome et adénome hépatique : 4/90, 2/90, 8/90, 13/90 (M)	$p < 0,05$ (dose moyenne) $p < 0,01$ (dose élevée) $p < 0,05$ (dose élevée)	Pur à 99,9 % exempt d'époxydes
Souris NMRI (M, F) 18 mois (tuées après 30 mois) Henschler et al. (1980)	0, 540 et 2 700 mg/m ³ 6 h/j, 5 j/sem. 30, 30, 30 par sexe	Lymphome : 9/29, 17/30, 18/28 (F) Aucun signe chez les mâles	$p < 0,001$ (dose moyenne) $p = 0,01$ (dose élevée)	Pur à > 99,9 % 0,0015 % de triéthanolamine exempt d'époxydes
Hamsters syriens 18 mois (tués après 30 mois) Henschler et al. (1980)	0, 540 et 2 700 mg/m ³ 6 h/j, 5 j/sem. 30, 30, 30 par sexe	Aucun signe		Pur à > 99,9 % 0,0015 % de triéthanolamine exempt d'époxydes

Tableau 5. Études de cancérogénicité du trichloroéthylène chez des animaux de laboratoire soumis à une exposition par voie orale

Espèce, lignée (sexe) Durée Référence	Schéma posologique, Animaux/groupe au début de l'étude	Incidence des tumeurs	Signification	Commentaires
Rats Osborne-Mendel (M, F) 78 sem. (tués après 110 sem.) NCI (1976)	0, 549 et 1 097 mg/kg p.c. par jour par gavage (moyennes pondérées en fonction du temps) 5 j/sem. 20, 50, 50 par sexe	Aucun signe		Pur à > 99 % 0,19 % d'époxybutane 0,09 % d'épichlorhydrine Le taux de survie était faible dans tous les groupes : seuls 3, 8 et 3 mâles ainsi que 8, 13 et 13 femelles ont survécu.
Rats Fischer 344/N (M, F) 103 sem. NTP (1990)	0, 500, 1 000 mg/kg p.c./jour par gavage 5 j/sem. 50, 50, 50 par sexe	Adénocarcinome des cellules tubulaires du rein : 0/48, 0/49, 3/49 (M) Adénome des cellules tubulaires du rein : 0/48, 2/49, 0/49 (M) Aucun signe chez les femelles	$p = 0,028$ (tendance)	Pur à > 99,9 % 8 ppm d'amine exempt d'époxydes
Rats Osborne-Mendel (M, F) 103 sem. NTP (1988)	0, 500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour par gavage 5 j/sem. 50, 50, 50 par sexe	Adénocarcinome des cellules tubulaires du rein : 0/50, 0/50, 1/50 (M) Adénome des cellules tubulaires du rein : 0/50, 6/50, 1/50 (M) Aucun signe chez les femelles	$p = 0,007$ (faible dose)	Pur à > 99,9 % 8 ppm d'amine exempt d'époxydes
Rats Marshall (M, F) 103 sem. NTP (1988)	0, 500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour par gavage 5 j/sem. 50, 50, 50 par sexe	Tumeurs des cellules interstitielles des testicules : 17/46, 21/48, 32/48 (M) Aucun signe chez les femelles	$p < 0,001$ (survie corrigée; faible dose) $p < 0,001$ (dose élevée)	Pur à > 99,9 % 8 ppm d'amine exempt d'époxydes
Rats ACI (M, F) 103 sem. NTP (1988)	0, 500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour par gavage 5 j/sem. 50, 50, 50 par sexe	Aucun signe		Pur à > 99,9 % 8 ppm d'amine exempt d'époxydes Taux de survie généralement faible

Espèce, lignée (sexe) Durée Référence	Schéma posologique, Animaux/groupe au début de l'étude	Incidence des tumeurs	Signification	Commentaires
Rats August (M, F) 103 sem. NTP (1988)	0, 500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour par gavage 5 j/sem. 50, 50, 50 par sexe	Aucun signe		Pur à > 99,9 % 8 ppm d'amine exempt d'époxydes Taux de survie généralement faible
Rats Sprague-Dawley (M, F) 52 sem. (puis aucun traitement jusqu'à leur mort naturelle) Maltoni et al. (1986)	0, 50 et 250 mg/kg p.c. par jour par gavage 4 ou 5 j/sem. 30, 30, 30 par sexe	Aucune augmentation notable Leucémie : 0/30, 2/30, 3/30 (M) Aucun signe chez les femelles	Pas significatif	Pur à 99,9 % exempt d'époxydes
Souris B6C3F1 (M) 78 sem. (tuées après 90 sem.) NCI (1976)	0, 1 169 et 2 339 mg/kg p.c. par jour par gavage (moyennes pondérées en fonction du temps) 5 j/sem. 20, 50, 50	Carcinome hépatique : 1/20, 26/50, 31/48 Papillome du préestomac : 0/20, 0/50, 1/50	$p = 0,004$ (survie corrigée; faible dose) $p < 0,001$ (survie corrigée; dose élevée)	Pur à > 99 % 0,19 % d'époxybutane 0,09 % d'épichlorohydrine
Souris B6C3F1 (F) 78 sem. (tuées après 90 sem.) NCI (1976)	0, 869 et 1 739 mg/kg p.c. par jour par gavage (moyennes pondérées en fonction du temps) 5 j/sem. 20, 50, 50	Carcinome hépatique : 0/20, 4/50, 11/47	$p = 0,008$ (survie corrigée; dose élevée)	Pur à > 99 % 0,19 % d'époxybutane 0,09 % d'épichlorohydrine
Souris B6C3F1 (M) 103 sem. NTP (1990)	0 et 1 000 mg/kg p.c. par jour par gavage 5 j/sem. 50, 50	Adénome hépatique : 7/48, 14/50 Carcinome hépatique : 8/48, 31/50 Adénome et carcinome hépatique combinés : 14/48, 39/50	$p = 0,048$ $p < 0,001$ $p < 0,001$	Pur à > 99,9 % 8 ppm d'amine exempt d'époxydes

Espèce, lignée (sexe) Durée Référence	Schéma posologique, Animaux/groupe au début de l'étude	Incidence des tumeurs	Signification	Commentaires
Souris B6C3F1 (F) 103 sem. NTP (1990)	0 et 1 000 mg/kg p.c. par jour par gavage 5 j/sem. 50, 50	Adénome hépatique : 4/48, 16/49 Carcinome hépatique : 2/48, 13/49 Adénome et carcinome hépatique combinés : 6/48, 22/49	$p = 0,001$ $p = 0,002$ $p < 0,001$	Pur à > 99,9 % 8 ppm d'amine
Souris suisses ICR/Ha (M, F) 18 mois (tuées après 24 mois) Henschler et al. (1984)	0 et 2,4 g/kg p.c. par jour, aucune dose pendant plusieurs semaines en raison de la toxicité, puis 0 et 1,2 g/kg p.c. par jour par gavage à compter de la semaine 40 5 j/sem. 50, 50 par sexe	Adénome et carcinome hépatique combinés : 3/50, 6/50 (M) Aucun signe chez les femelles Aucune tumeur du préestomac chez les deux sexes	Aucune analyse	Pur à > 99,9 % 0,0015 % de triéthanolamine exempt d'époxydes [purifié]
Souris suisses ICR/Ha (M, F) 18 mois (tuées après 24 mois) Henschler et al. (1984)	0 et 2,4 g/kg p.c. par jour, aucune dose pendant plusieurs semaines en raison de la toxicité, puis 0 et 1,2 g/kg p.c. par jour par gavage à compter de la semaine 40 5 j/sem. 50, 50 par sexe	Carcinome du préestomac : Souris témoins : 0/100 a) : 3/99 b) : 14/99 c) : 4/97 d) : 11/99		Pur à 99,4 %, 0,11 % d'épichlorohydrine, 0,20 % de 1,2- époxybutane [qualité industrielle]; purifié auquel 0,8 % d'épichlorohydrine a été ajoutée; purifié auquel 0,8 % d'époxybutane a été ajouté; purifié auquel 0,8 % d'épichlorohydrine et 0,8 % d'époxybutane ont été ajoutés. Puisqu'aucune tumeur du préestomac n'a été observée dans le groupe ayant reçu du TCE exempt d'époxydes (voir la ligne ci-dessus), on a considéré que ces derniers étaient la cause du cancer du préestomac.

Espèce, lignée (sexe) Durée Référence	Schéma posologique, Animaux/groupe au début de l'étude	Incidence des tumeurs	Signification	Commentaires
Souris suisses ICR/Ha (M, F) 74 sem. Van Duuren et al. (1979)	0 et 0,5 mg [environ 20 mg/kg p.c. par jour, supposant que le poids des souris était de 25 g] par gavage 1 j/sem. 30, 30, per sex	Aucun signe de cancérogénicité (seuls les poumons, le foie et le (pré)estomac ont été examinés).		Pureté non précisée. Le CIRC a décrit le plan et les résultats de l'étude comme étant inadéquats.
Souris ICR (M, F) 16-18 mois Wang et al. (2002)	0, 44, 106 et 471 mg/L dans de l'eau potable Exposition continue 33-43 par sexe par groupe	Adénome et carcinome hépatique combinés : 1/23, 3/18, 4/15, 1/23 (M) Adénocarcinome de la glande mammaire : 0/24, 1/28, 0/23, 5/26 (F)	$p < 0,05$ (dose moyenne) $p < 0,05$ (dose élevée)	Pureté non précisée. Les groupes à faible dose, à dose moyenne et à dose élevée ingéraient de l'eau potable qui contenait aussi (concentrations indiquées en mg/L) du tétrachloroéthylène (36, 90 et 607), du 1,1-dichloroéthane (6, 13 et 41), du 1,1-dichloroéthène (1, 4 et 11), du 1,1,1-trichloroéthène (2, 3 et 12) et du chloroforme (6, 8 et 14).

Tableau 6 – Résumé des études sur la cancérogénicité du TCE chez des animaux de laboratoire

Espèce, lignée (sexe)	Voie d'exposition	Organe cible (sexe)	Référence
Rat, Fisher 344/N (M, F)	Gavage	Rein (M)	NTP (1990)
Rat, Osborne-Mendel (M, F)	Gavage	Rein (M)	NTP (1988)
Rat, Osborne-Mendel (M, F)	Gavage	Aucune preuve (mais faible taux de survie)	NCI (1976)
Rat, Marshall (M, F)	Gavage	Testicules (cellules de Leydig) (M)	NTP (1988)
Rat, ACI (M, F)	Gavage	Aucune preuve (mais faible taux de survie)	NTP (1988)
Rat, August (M, F)	Gavage	Aucune preuve (mais faible taux de survie)	NTP (1988)
Rat, Sprague-Dawley (M, F)	Gavage	Leucémie? (M)	Maltoni et al. (1986)
Rat, Sprague-Dawley (M, F)	Inhalation	Rein (M) Testicules (cellules de Leydig) (M)	Maltoni et al. (1986, 1988)

Espèce, lignée (sexe)	Voie d'exposition	Organe cible (sexe)	Référence
Rat, Sprague-Dawley (F)	Inhalation	Aucune preuve	Fukuda et al. (1983)
Rat, Wistar (M, F)	Inhalation	Aucune preuve	Henschler et al. (1980)
Souris, B6C3F1 (M, F)	Gavage	Foie (M, F)	NCI (1976)
Souris, B6C3F1 (M, F)	Gavage	Foie (M, F)	NTP (1990)
Souris, ICR:Ha suisse (M, F)	Gavage	Foie (M)	Henschler et al. (1984)
Souris, ICR:Ha suisse (M, F)	Gavage	Aucune preuve (seuls les poumons, le foie et le (pré)estomac ont été examinés)	Van Duuren et al. (1979)
Souris, ICR (M, F)	Inhalation	Poumon	Fukuda et al. (1983)
Souris, B6C3F1 (M, F)	Inhalation	Poumon (F) Foie (M)	Maltoni et al. (1986, 1988)
Souris, suisse (M, F)	Inhalation	Poumon (M) Foie (M)	Maltoni et al. (1986, 1988)

Espèce, lignée (sexe)	Voie d'exposition	Organe cible (sexe)	Référence
Souris, NMRI (M, F)	Inhalation	Lymphome (F)	Henschler et al. (1980)
Hamster, syrien	Inhalation	Aucune preuve	Henschler et al. (1980)

Conclusions documentaires

Revue sélective de la littérature (1995 à 2009) sur la cancérogénicité du trichloroéthylène (TCE)

par P. Watts, D. Heederick et G.B.G.J. van Rooy

Tableau 7 – Vue d'ensemble des preuves épidémiologiques de risque de cancer lié au TCE et des tissus cibles en cause

	REIN	LYMPHOME NON HODGKINIEN	FOIE VOIES BILIAIRES
IARC (1995)	aucune conclusion claire	preuve de légère augmentation du risque	preuve d'augmentation du risque
BUREAU EUROPÉEN DES SUBSTANCES CHIMIQUES (2004)	preuve limitée d'augmentation du risque	preuve limitée d'augmentation du risque	
RAPPORT PRÉLIMINAIRE USEPA (2009)	preuve convaincante d'augmentation du risque	preuve irréfutable d'augmentation du risque (moins que pour le rein)	preuve limitée
ÉTUDES DE COHORTES (≥ 1995)	risque <2	risque <2	risque <2
ÉTUDES CAS-TÉMOINS (≥ 1995)	indication d'augmentation du risque (mais étude de puissance limitée)	indication d'augmentation du risque (mais étude de puissance limitée)	–
CONCLUSION DES AUTEURS	risque accru	risque accru	risque accru

– Pas de nouvelles études.

Nota : il n'y avait aucune information valable sur la durée d'exposition ou la période de latence avant la survenue d'une augmentation du risque.

**Tableau 8 – Vue d'ensemble des études sur la cancérogénicité du TCE
chez les rongeurs selon la voie d'exposition et le tissu cible**

	Rein	Foie	Poumon	Testicules
Orale	Rats – <i>gavage</i> (faible incidence de tumeurs rares)	Souris – <i>gavage</i>		Rats – <i>gavage</i> (non concluant)
Inhalation	Rats (faible incidence de tumeurs rares)	Souris	Souris (risque lié à l'accumulation d'hydrate de chloral dans les cellules de Clara)	Rats (non concluant)
Conclusion des auteurs	Rats* (par voie orale et par inhalation)	Souris** (par voie orale et par inhalation)	Souris** (par inhalation)	

*Rat : Le mode d'action par lequel se développent ces tumeurs rénales chez les rats est inconnu, et leur pertinence dans le cas des humains demeure incertaine.

**Souris : Selon les données disponibles sur le mécanisme et le mode d'action en cause, les experts considèrent que les tumeurs pulmonaires et hépatiques observées chez des souris exposées au TCE ne sont pas pertinentes pour les humains.