

La prise en charge des cancers professionnels en médecine générale – Samedi 15 Novembre 2008 - Marseille

Cancers broncho-pulmonaires d'origine professionnelle (amiante et autres expositions)



Ph ASTOUL

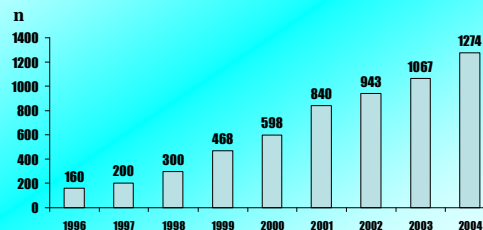


Pôle Thoracique et Cardio-Vasculaire
Unité d'Oncologie Thoracique
Hôpital Sainte-Marguerite - Marseille
pastoul@ap-hm.fr

JC PAIRON

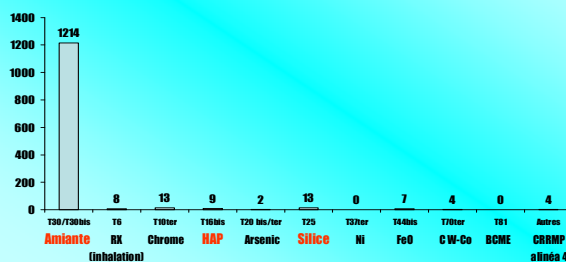
Service de pneumologie et pathologie professionnelle,
Centre hospitalier intercommunal de Créteil
Créteil 94010
JC.Pairon@chicreteil.fr

France : nombre de cas de CBP reconnus dans le cadre des tableaux du régime général de la Sécurité Sociale (source : INRS 2005 et statistiques CNAM juin 2006)



France : répartition des agents étiologiques des CBP reconnus dans le cadre du Régime Général de la Sécurité Sociale (Année 2004)

(source : statistiques trimestrielles CNAM décembre 2006)
Total n=1274



Cancers broncho-pulmonaires professionnels
Fraction attribuable

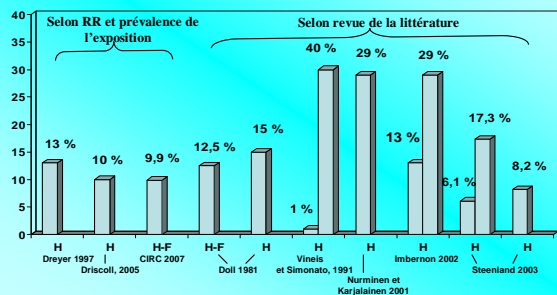
FRA = $P_E (RR-1) / [P_E (RR-1) + 1]$ (où P_E = proportion d'exposés; RR= risque relatif)

(adapté de Axelson, 2002)		Homme	Femme	Homme + Femme
Doll et Peto 1981	USA	15 %	5 %	
Pastorino 1984	I	33 %		
Kjuus 1986	N	22-47 %		
Kvale 1986	N	14-27 %		
Domber & Larrson 1987	Sw	9-18 %		
Dave 1988	Sw			8 %
Ronco 1988	I	12-36 %		
Nurminen & Karjalainen 2001	Fin	29 %	5 %	
Axelson 2002	Fin	24-28 %		

InVS (2003): fraction attribuable de 13 à 29% chez l'homme, soit 2713 à 6051 cas pour l'année 1999 en France

Estimations de la fraction attribuable à l'activité professionnelle pour le CBP, chez les hommes

(Rapport CIRC, Académie Nationale de Médecine, Académie des sciences, FNCLC, 2007)



Cancers broncho-pulmonaires attribuables aux expositions professionnelles en

France, par sexe, pour l'année 2000 (CIRC, Académie Nationale de Médecine, Académie des Sciences, FNCLC, 2007)

Exposition	Hommes			Femmes		
	FA	Cas	Décès	FA	Cas	Décès
Amiante	4,2 %	969	862	2,9 %	133	108
HAP, produits de combustion, goudron, bitume	3 %	697	619	0,3 %	1,2	13
Chrome VI	2,4 %	550	489	0,6 %	29	27
Peintres	0,6 %	134	119	non calculé		
Nickel	0,5 %	117	104	0,6 %		26
Silice	0,5 %	108	96	0,07 %	3	3
Radon	0,1 %	26	23	-	0	0
Cadmium	0,04 %	9	8	0,012 %	1	1
Toutes étiologies	11,3 %		2320	4,2 %		177

Causes professionnelles de CBP

Agent cancérigène certain (IARC groupe 1), avec excès de CBP

- * Amiante +++ * *
- * Arsenic (et composés à base d'arsenic) * *
- * Béryllium (et composés à base de béryllium) *
- * Bis(chlorométhyl)éther et Chlorométhyl méthyl éther * *
- * Cadmium (et composés à base de cadmium) *
- * Dérivés du chrome hexavalent * *
- * Goudron de houille, brais de houille, suies, gazéification du charbon, production de coke, fonderie de fer et d'acier
→ hydrocarbures aromatiques polycycliques * *
- * Certains dérivés du nickel * *
- * Plutonium-239, radon-222 et produits de filiation (mine de fer) *
- * Silice cristalline * *

Causes professionnelles de CBP

Autres agents-mélanges avec suspicion d'un excès de CBP

Forte suspicion: groupe 2A du IARC, avec excès de CBP

- Emissions diesel
- Cobalt associé au carbure de tungstène (industrie des métaux durs) *
- Dérivés chlorés du toluène (benzal chloride, benzyl chloride, benzotrichloride, benzoyl chloride)
- Utilisation professionnelle d'insecticides non arsenicaux
- Epichlorhydrine
- Créosotes (dérivés de goudron de houille) → rôle des hydrocarbures aromatiques polycycliques ?
- Industrie de la verrerie d'art → rôle de la silice, de l'arsenic et de l'amiante ?

Causes professionnelles de CBP

Autres agents-mélanges avec suspicion d'un excès de CBP (classement du IARC)

- Noir de carbone (groupe 2B, excès de CBP)
- 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-para-dioxin (TCDD) (groupe 1, excès de tous cancers, incluant le cancer du poumon avec risque relatif d'environ 1,4)
- Brouillards d'acides forts inorganiques contenant SO₄H₂ ? (groupe 1, excès du cancer du larynx)
- Diméthylsulfate ? (groupe 2A, quelques cas de CBP)
- Chlorure de vinyle ? (groupe 1, excès de cancer du foie, angiosarcome)
- Fibres minérales artificielles ? (laine de verre, laine de roche, laine de laitier : groupe 3 ; fibres céramiques réfractaires : groupe 2B)
- Acrylonitrile (groupe 2B en 1998, antérieurement 2A ; une seule cohorte avec excès de CBP, les autres sont négatives)

Cancer broncho-pulmonaire et amiante

- Toutes les variétés d'amiante peuvent induire des CBP, avec un risque variable selon le type d'exposition (textile > amiante-ciment > mines)
- Problème de la relation dose-effet et du seuil
Expertise Collective INSERM (1997): modèle linéaire, absence de seuil; excès de risque de 1 % par f/ml x année
- Secteurs « les plus à risque »
 - Amiante-textile OR : 2 à 10
 - Isolation thermique OR : 3 à 6
 - Fabrication d'amiante-ciment OR : 1,5 à 5,5
 - Fabrication de matériaux de friction OR : 1,5 à 3,5
- Rapport InVS (2003) : 2086 à 4172 décès par CBP attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante en 1999 (hommes) en France

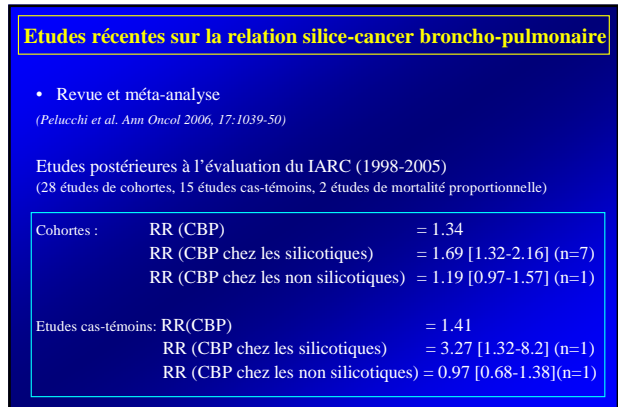
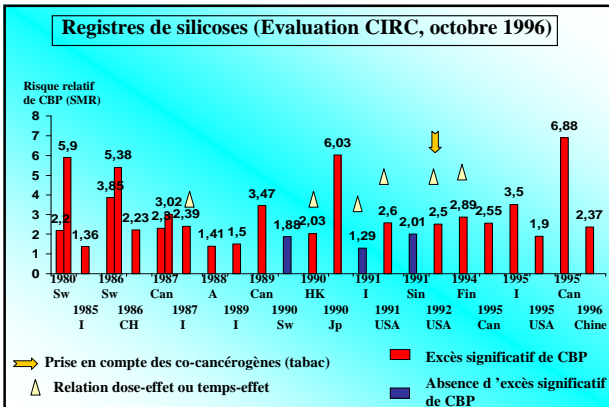
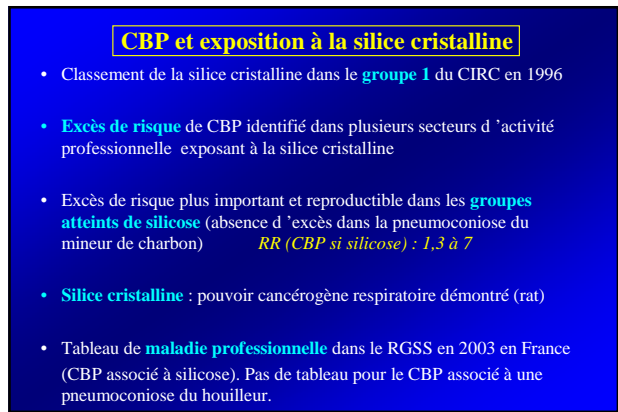
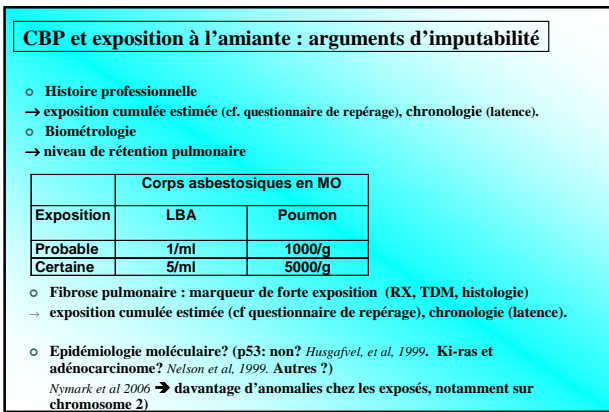
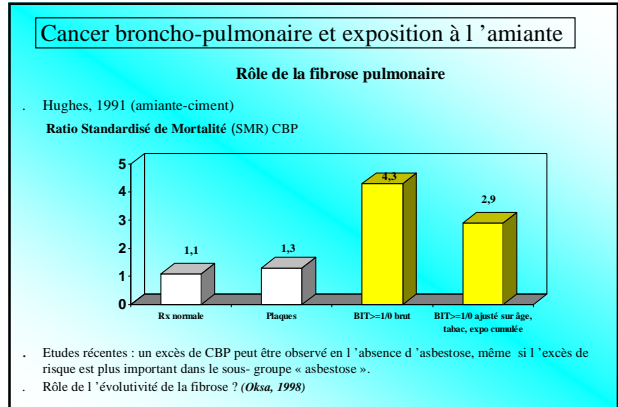
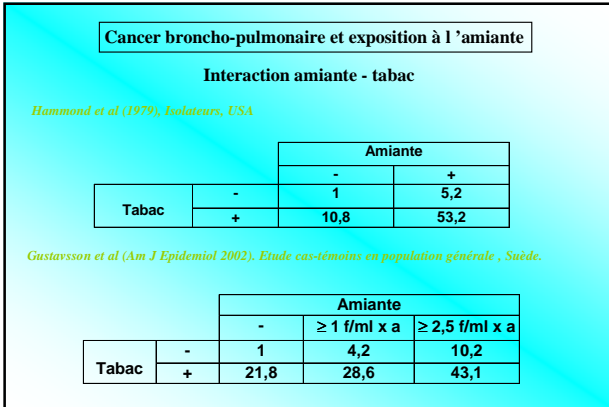
Principales sources d'exposition professionnelle à l'amiante

- Industries d'extraction (Russie, Chine, Kazakhstan, Canada, Brésil, etc)
- Fabrication et usinage de produits contenant de l'amiante (amiante-ciment +++)
- Amiante textile (garnitures de freins, cordons, tresses...)
- Isolation avec floccages à l'amiante (ou retrait)
- Construction et réparation navale
- Métallurgie (fer, acier, autres)
- Chaudronnerie et toutes interventions sur des systèmes de chauffage
- Industrie du verre
- Intervention sur des matériaux contenant de l'amiante : dans l'industrie de la construction (plombier-chauffagiste, électricien, soudeur...) ou dans d'autres industries
- ...

CBP et amiante: relation dose-effet

- Etudes anciennes revues dans Expertise collective INSERM (1997): accroissement de 1 % du RR par f/ml x année
- Etudes récentes = doublement du risque de CBP pour 25 f/ml x années (Pollanen et al. OEM 2002) voire des doses cumulées inférieures ?

	Situation d'exposition	Niveau d'exposition	Risque relatif [IC 95 %]	
Imbernon, France 1995	EDF-GDF	8.1 f/ml x années	2 [1.3-3.2]	
Gustavsson, Suède 2000, 2002	Population générale	> 1.5 f/ml x années > 4 f/ml x années	1.68 [1.15-2.46] 1.9 [1.32-3.74]	→ Ajusté tabac
Carel, 13 pays, 2002	Pâte à papier	> 0.78 f/ml x années	1.44 [0.85-2.45]	→ relation dose-effet
Meguallati-Hakkas, France, 2006	Télécom	> 2 f/ml x années	2.1 [1.1-4]	



Etudes récentes sur la relation silice-cancer broncho-pulmonaire

- Revue et méta-analyse concernant l'association silicose-cancer bronchopulmonaire (Lacasse et al. *SJWEH* 2005, 31 : 450-458)

286 publications originales entre 1966 et mai 2004
→ 31 remplissaient les critères d'inclusion

Etudes de cohortes (n=27)

- 23 305 malades
SMR (CBP) : **2.45** [IC95% : 1.63-3.66]
(test d'homogénéité p<0.0001)
- 4 cohortes avec information sur le tabagisme (n=2611)
SMR ajusté (CBP) : **1.60** [IC95% : 1.33-1.93]
(test d'homogénéité p=0.52)
- 10 études avec évaluation chez les non fumeurs
SMR (CBP) : **1.52** [IC95% : 1.02-2.26]
Sous estimation du risque réel de CBP

Etudes cas-témoins (n=4); OR (CBP) = **1.70** [IC95% : 1.15-2.53]

Etudes récentes sur la relation silice - cancer broncho-pulmonaire

Meta-analyses (en résumé)

- RR (CBP/ exposition à la silice)
= **1.2 à 1.4** sans ajustement sur le tabac
- RR (CBP / silicotiques)
= **2 à 2.5**
= **1.6** après ajustement sur le tabac

CBP et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Données épidémiologiques

- Fabrication de gaz (distillation de la houille) (ancien)
- Production de coke
- Enrobage routier et étanchéité avec brai et goudron de houille (ancien)
- Production d'aluminium, procédé Söderberg (ancien)
- Ramonage/suies
- Fabrication d'électrodes de carbone ?

Méta-analyse 39 cohortes (Armstrong et al. *Environ Health Persp* 2004, 112:970-978)

- RR (100 mg/m³ benzo(a)pyrène) : **1.20** [1.11-1.29]
- Risque variable selon les industries +++
(plus élevé dans industrie de l'asphalte: 17,5 [4,21-72,78]; ramoneurs: 16,2 [1,64-160,7])

CBP et exposition aux émissions Diesel

Principales situations

- Conducteurs de locomotives diesel et mécaniciens d'entretien
- Conducteurs PL, autobus, taxi et mécaniciens
- Conducteurs d'engins

CIRC groupe 2A

2 méta-analyses

Bhatia, et al (*Epidemiology*, 1998, 9 : 84-91)

29 études publiées → 23 études prises en compte, 21 avec RR > 1

RR méta-analyse = **1.33** [1.24-1.44]

. Prise en compte du tabagisme . Relation durée d'exposition-effet

Lipsett, et al (*Am J Public Health*, 1999, 89 : 1009-1017)

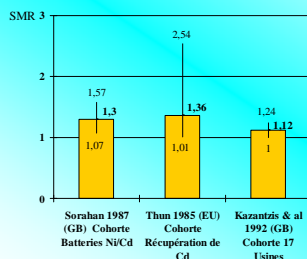
47 études publiées → 30 prises en compte

RR méta-analyse = **1.47** [1.29-1.67]

. Hétérogénéité . Prise en compte du tabagisme

CBP et exposition au cadmium

- Cadmium : classé dans le groupe 1 par le CIRC en 1993, essentiellement sur la base d'un excès de CBP observé dans la cohorte USA (Globe cohort) + données expérimentales



CBP et exposition au cadmium

- 7 cohortes indépendantes (3 GB, 2 Sw, 1 US, 1 Chine) disponibles en 1993
→ 4 ont fait l'objet de réévaluation pour le risque CBP (2GB, 1 Sw, 1 USA) avec évaluation plus précise des expositions
- Réévaluation avec suivi plus long des différentes cohortes: diminution des niveaux d'exposition au fil du temps +++
- rôle de co-exposition à l'arsenic dans la cohorte USA ? (récupération du cadmium)
- absence de relation intensité d'exposition ou exposition cumulée - effet pour le CBP pour exposition au cadmium « seul » (Globe cohort)

- Données expérimentales : **cancérogène certain**

Exposition environnementale au cadmium et CBP

(Nawrot et al, Lancet Oncol 2006, 7:119-126)

- Etude en Belgique, dans une région contaminée (> 3 mg/kg; 3 fonderies de zinc) + région non contaminée (<1 mg/kg)
- N = 994 sujets, tirés au sort (20-39 ans, 40-59 ans, >60 ans) Belgique
- Mesure du taux urinaire de Cd
- Evaluation du risque de CBP (médiane suivi = 17,2 ans) en fonction de l'excrétion urinaire de Cd sur 24h

(Nawrot et al, Lancet Oncol 2006, 7:119-126)

Après exclusion des expositions professionnelles au Cd

(42 sujets)

Cd urinaire x 2 → CBP x 1,73 (IC 95%: 1,09-2,72)
Cd sol x 2 → CBP x 1,49 (IC95%: 1,04-2,14)

Co-exposition arsenic ++

Exposition environnementale au Cd et CBP
association controversée dans la littérature ++

(Veroustraete et al, 2003)

CBP et exposition au radon

- Radon : gaz radioactif d'origine naturelle
(\ll désintégration uranium et radium de la croûte terrestre)
Ubiquitaire, mais niveau d'exposition variable selon les régions (sous-sols granitiques +++), et météorologie/ventilation
- Excès de CBP chez les mineurs d'uranium (\approx 15 études dans le Monde).
Le risque de CBP diminue avec le délai depuis l'exposition
(Baysson & Timarche, 2008)
- Problème des expositions dans les habitations

Etudes cas-témoins → mise en évidence d'une augmentation significative du risque de CBP en fonction de l'exposition au radon dans les habitations, et interaction tabac x radon (risque +++ chez les fumeurs + ex fumeurs récents).
FRA CBP / radon domestique = 5 à 12 % en France
- Importance de la lutte contre le tabagisme ++, en plus des mesures techniques visant à diminuer les concentrations en radon dans les locaux (ventilation +++), car une grande part du risque est concentrée chez les fumeurs

CBP et exposition au radon

- Etudes cas-témoins en France (486 cas, 984 témoins)
RR (CBP) = 1,04 [IC 95 % : 0,99-1,11] à 1,07 [1,00-1,14] pour une augmentation de l'exposition de 100 Bq/m³
→ augmentation de risque de CBP de 4 à 7 % pour un accroissement de 100 Bq/m³
Données « cohérentes » avec les extrapolations des résultats des mineurs d'uranium.
- Projet européen
→ prise en compte de 13 études cas-témoins de 9 pays d'Europe
7148 cas, 14208 témoins

→ RR CBP (ajusté sur étude, âge, région, tabac actif) = 1,08 [1,03-1,16]

- non fumeurs: RR CBP = 1,11 [1,00-1,28] Darby, et al, *BMJ* 2005; *Scand J Work Environ Health* 2006

→ Etude Nord Américaine (4081 cas, 5281 témoins) *Kravitz et al, J Toxicol Environ Health*, 2006; 69:533-597

→ Augmentation du risque de CBP de 10 % [IC : 0-26 %]
(ajustement sur âge, sexe, étude, tabac, mobilité résidentielle, nombre de mesures)

Conclusion

- 1 - De nombreuses expositions/agents étiologiques d'origine professionnelle ont été identifiés et classés dans le groupe 1 par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)

Risque attribuable d'après la littérature :
probablement entre 10 et 20 % (chez l'homme, beaucoup moins chez la femme)
- 2 - L'amiante est l'agent le plus fréquent
- 3 - Actions de prévention en milieu de travail (suppression ou substitution, maîtrise des niveaux d'exposition pour les agents classés dans les groupes 1 ou 2 A par le IARC)
mais... fréquence des cas déclarables en maladie professionnelle (17% à 25 % dans des séries récentes en France, chez les hommes).
→ importance du repérage