

Cancers et facteurs de risques professionnels

Mise à jour d'une étude de cohorte sur le risque de cancer chez des travailleurs exposés aux fumées de bitume.

Cancers pulmonaires : expositions professionnelles et types histologiques

Période : avril 2009 à août 2009

Barbara CHARBOTEL et Amélie MASSARDIER-PILONCHERY

Université Lyon 1 – UMRESTTE – Lyon

Mots clés : Cancer, Exposition, Fumées de bitume, Histologie, Poumon, Profession

Une étude française sur le cancer du poumon s'est focalisée sur l'association entre certaines expositions professionnelles et le type histologique de cancer. Cette étude fait l'objet de deux publications récentes, l'une sur le lien entre les adénocarcinomes pulmonaires et le sexe, l'âge, le tabagisme et les facteurs professionnels ; l'autre est ciblée sur les caractéristiques des cancers pulmonaires chez les patients n'ayant jamais fumé. Une équipe allemande publie une mise à jour d'une cohorte de salariés du secteur du bâtiment dans le but d'apporter de nouveaux éléments scientifiques sur le lien entre les expositions aux fumées de bitume et le risque de cancer.

Expositions professionnelles plus souvent associées à certains types histologiques de cancers pulmonaires

Analyse

Il existe différents types histologiques de cancer broncho-pulmonaire. Des études ont montré que les carcinomes à cellules épidermoïdes et les carcinomes à petites cellules étaient plus fortement associés au tabagisme que les adénocarcinomes. Paris *et al.* (2009) publie une étude de type cas-cas comparant les caractéristiques générales et professionnelles de 1493 sujets porteurs d'un cancer du poumon en fonction du type histologique de ces cancers (adénocarcinomes *versus* carcinomes épidermoïdes, carcinomes à petites cellules, carcinomes indifférenciés à grandes cellules, autres cancers). Parmi ces patients, 489 (32,8 %) étaient porteurs d'un adénocarcinome. Les adénocarcinomes étaient le type de cancer bronchopulmonaire significativement prédominants chez les femmes (OR = 1,51 [I.C.⁽¹⁾ 95 % = 1,11-2,06]) et chez les sujets n'ayant jamais fumé (OR = 2,54 [I.C. 95 % = 1,54-4,20]). La fréquence des adénocarcinomes diminuait avec l'augmentation du tabagisme quantifié en paquets-années. Les auteurs rapportent également une association significative entre certaines expositions professionnelles et le risque que le cancer soit un adénocarcinome. La plupart des cancérogènes pulmonaires professionnels connus (amiante, hydrocarbures aromatiques polycycliques, silices, fumées de diesel, fumées de soudage, chrome, radiations ionisantes par inhalation) ont été

étudiés. Les résultats ne mettent pas en évidence de relation claire entre les types histologiques et les expositions professionnelles. Seule l'exposition aux fumées de soudage est significativement corrélée à l'adénocarcinome (OR = 1,62 [I.C. 95 % = 1,14-2,31]). Pour l'amiante l'odds ratio est de 1,03 [I.C. 95 % = 0,82-1,30]. Après prise en compte du sexe, de l'âge et du tabagisme, le risque de développer un adénocarcinome est significativement associé avec une exposition à la silice et aux fumées de soudage, odds ratios respectivement de 1,75 [I.C. 95 % = 1,05-2,90] et 1,84 [I.C. 95 % = 1,27-2,66].

Commentaire

Cette étude permet d'émettre l'hypothèse que les différents types de cancers pulmonaires pourraient être induits par des mécanismes différents. Des études complémentaires mécanistiques sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse et préciser les mécanismes impliqués. Dès lors, il paraît prématuré d'utiliser ces résultats pour faire évoluer les modalités d'indemnisation des cancers pulmonaires actuellement en vigueur en France.

Chez les patients non-fumeurs atteints d'un cancer pulmonaire, la fréquence des expositions au tabagisme passif et à des cancérrogènes professionnels varie en fonction du sexe

Analyse

La population d'étude de Clément-Duchêne *et al.* (2009) est la même que celle présentée par Paris *et al.* (2009). Parmi les 1493 patients traités pour un cancer pulmonaire, seulement 67 étaient non-fumeurs, 35 hommes (soit 2,7 % des hommes inclus dans l'étude) et 32 femmes (soit 16,8 % des femmes incluses). Dans ce groupe de patients non-fumeurs, les femmes ont plus souvent été exposées au tabagisme passif que les hommes, respectivement 68,8 % et 17,1 %; 14 hommes (40 %) et 3 (9,4 %) femmes ont été exposées à l'amiante; 4 (11,4 %) hommes ont été exposés à d'autres cancérrogènes pulmonaires. Au total, une exposition professionnelle à un ou plusieurs cancérrogènes pulmonaires a été identifiée chez 48,6 % (n = 17) des hommes et 9,4 % (n = 3) des femmes. Aucune exposition professionnelle ou environnementale à un agent ayant des effets cancérrogènes pulmonaires connus n'a été observée chez 40 % (14) des hommes et 31 % (10) des femmes.

Commentaire

L'effectif étudié de sujets n'ayant jamais fumé est faible ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. Ce type d'étude (Clément-Duchêne *et al.*, 2009) est néanmoins utile pour identifier des facteurs de risques du cancer du poumon chez les non-fumeurs. On note que, parmi les hommes, la fréquence d'une exposition à l'amiante est similaire chez les fumeurs et chez les non-fumeurs autour de 40 %.

Risque accru de cancers du poumon, de la tête et du cou et de la vessie, dans une cohorte allemande de travailleurs exposés aux fumées de bitume

Analyse

En 2003, une étude de cohorte internationale regroupant des salariés du secteur de la construction de huit pays avait mis en évidence un risque accru de décès par cancer pulmonaire chez les travailleurs exposés aux fumées de bitume (Boffetta *et al.*, 2003), SMR⁽²⁾ = 1,17 [I.C. 95 % = 1,04-1,30]. Dans cette étude les comparaisons internes à la cohorte entre les travailleurs exposés aux fumées de bitume et des travailleurs du secteur de la construction non exposés aux fumées de bitume, montraient un risque relatif faible et non significatif RR = 1,09 [I.C. 95 % = 0,89-1,34]. Le suivi de cette cohorte internationale qui incluait au total près de 80 000 travailleurs masculins, avait été interrompu en 2000.

Behrens *et al.*, (2009) présentent une mise à jour de la partie

allemande de cette cohorte avec un suivi jusqu'en 2004 pour 7919 travailleurs (132 205 personnes années⁽³⁾). Pendant la période de suivi, 835 décès sont survenus. Plusieurs groupes d'exposition ont été comparés: des travailleurs exposés aux fumées de bitume sans exposition aux goudrons de houille (39 282 personnes années), des travailleurs potentiellement exposés aux goudrons de houille (16 858 personnes années), des travailleurs dont les expositions aux fumées de bitume n'étaient pas connues (30 317 personnes années) et des travailleurs non exposés (45 748 personnes années). Les analyses sur l'ensemble de la cohorte mettent en évidence des SMR augmentés pour les décès toutes causes confondues (SMR = 1,27 [I.C. 95 % = 1,19-1,36]), les décès par cancers tous types confondus (SMR = 1,37 [I.C. 95 % = 1,22-1,55]) et pour le cancer du poumon (SMR = 1,77 [I.C. 95 % = 1,46-2,16]), les cancers ORL (oropharynx et larynx: SMR de respectivement 1,82 [I.C. 95 % = 1,19-2,79] et 3,74 [I.C. 95 % = 2,21-6,31]), le cancer de l'œsophage (SMR = 2,43 [I.C. 95 % = 1,57-3,76]) et le cancer de la vessie (SMR = 3,29 [I.C. 95 % = 1,95-5,55]). Un risque accru de décès est également décrit en lien avec des pathologies respiratoires (SMR = 1,40 [I.C. 95 % = 1,03-1,90]), des pathologies liées à la consommation chronique d'alcool (SMR = 1,83 [I.C. 95 % = 1,23-2,70]), et des causes accidentelles ou volontaires (SMR = 1,42 [I.C. 95 % = 1,18-1,71]). Cependant les SMR varient peu en fonction des groupes d'exposition. Ainsi, le SMR pour le cancer du poumon est de 1,72 [I.C. 95 % = 1,04-2,86] dans le groupe des travailleurs potentiellement exposés aux goudrons de houille, 2,08 [I.C. 95 % = 1,48-2,93] dans le groupe exposé aux fumées de bitume uniquement, 1,28 [I.C. 95 % = 0,76-2,16] lorsque l'exposition est inconnue et 1,82 [I.C. 95 % = 1,33-2,49] chez les non exposés. Pour le cancer de vessie les SMR dans ces différents groupes sont respectivement 1,50 [I.C. 95 % = 0,21-10,64], 4,41 [I.C. 95 % = 1,84-10,59], 2,72 [I.C. 95 % = 0,68-10,87] et 3,49 [I.C. 95 % = 1,57-7,76] et pour le cancer du larynx 1,75 [I.C. 95 % = 0,25-12,44], 4,73 [I.C. 95 % = 1,97-11,37], 4,0 [I.C. 95 % = 1,29-12,39] et 3,65 [I.C. 95 % = 1,52-8,77]. En revanche la surmortalité par cancer de l'oropharynx est liée à l'exposition, le SMR étant de 2,90 [I.C. 95 % = 1,21-6,97] parmi les sujets potentiellement exposés aux goudrons de houille, 2,12 [I.C. 95 % = 1,01-4,45] dans le groupe exposé aux fumées de bitume, 2,49 [I.C. 95 % = 1,12-5,53] lorsque l'exposition n'est pas renseignée et 0,73 [I.C. 95 % = 0,24-2,26] dans le groupe non exposé. Ces résultats soulèvent la question des facteurs de risques extraprofessionnels qui peuvent être à l'origine de sur-risques dans cette population par rapport à la population générale. Les comparaisons internes à la cohorte permettent de s'affranchir en partie de ces facteurs de confusion, si l'on considère que les modes de vie des travailleurs constituant les différents groupes de cette étude sont peu différents. Ici les comparaisons internes (les groupes exposés étant comparés aux sujets non exposés) montrent un risque relatif pour le cancer du poumon atteignant 1,15 [I.C. 95 % = 0,72-1,84] chez les sujets ayant été exposés aux fumées de bitume et de 1,08 [I.C. 95 % = 0,64-1,83] chez les sujets exposés aux goudrons de houille comme asphaltateurs. Il existe également un risque accru non significatif de 1,80 [I.C. 95 % = 0,74-4,42] pour les cancers ORL (oropharynx et larynx) chez les travailleurs exposés aux fumées de bitume. Cette comparaison interne réduit certainement

Mise à jour d'une étude de cohorte sur le risque de cancer chez des travailleurs exposés aux fumées de bitume. Cancers pulmonaires : expositions professionnelles et types histologiques

Barbara CHARBOTEL et Amélie MASSARDIER-PILONCHERY

l'influence de facteurs de confusion tels que les consommations d'alcool et de tabac, mais elle ne permet pas de s'en abstraire et il est possible qu'ils expliquent tout ou partie des résultats observés.

Commentaire

L'objectif principal de l'étude internationale était d'explorer les effets cancérigènes des fumées de bitume. Ces produits contiennent beaucoup moins d'hydrocarbures aromatiques polycycliques que les dérivés des goudrons de houille historiquement utilisés pour la construction des routes et dans certains matériaux d'étanchéité. L'interprétation des résultats de la partie allemande de la cohorte comme ceux de la partie internationale de l'étude est rendue difficile par plusieurs facteurs de confusion. Tout d'abord les facteurs de risques professionnels présents dans le secteur du bâtiment et en premier lieu la persistance de l'utilisation de goudrons de houille au début de la période de suivi (62,3 % des entreprises de la cohorte déclaraient avoir utilisé des goudrons de houille au cours de la période d'étude). Dans la partie allemande de l'étude ce facteur a pu être pris en compte et un excès de risque de plusieurs cancers est identifié chez les travailleurs exclusivement exposés aux fumées de bitume. Dans le secteur de la construction d'autres expositions professionnelles peuvent être à l'origine de pathologies respiratoires ou de cancers pulmonaires ou ORL (par ex. poussières de silice, amiante...). L'autre facteur de confusion important est le tabagisme. Dans la partie néerlandaise de la cohorte, le tabagisme était plus fréquent chez les sujets ayant été exposés aux fumées de bitume (79 % de fumeurs sevrés ou non) que dans le groupe des sujets non exposés (72 %) (Hooiveld *et al.*, 2003). L'ensemble de la cohorte pourrait donc être plus exposée au tabagisme que la population générale ce qui pourrait, en partie, expliquer les taux élevés de mortalité par cancers et par pathologies respiratoires par rapport à la population générale. Les analyses internes peuvent permettre de s'affranchir de ce facteur de confusion. Les résultats publiés par **Behrens *et al.* (2009)** montrent une augmentation faible et non significative du risque de cancer du poumon et de cancers ORL chez les sujets exposés aux fumées de bitume. Ces résultats devront être confirmés par d'autres études évaluant mieux les autres facteurs de risques des pathologies considérées, notamment les éventuels facteurs de risques professionnels. Ces résultats posent également la question d'un « Unhealthy worker effect » assez inhabituel dans les études de cohorte. En effet, la population étudiée, est plus à risque que la population générale pour différentes pathologies.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Paris *et al.* (2009) décrivent une association entre certains types histologiques de cancers du poumon et les expositions professionnelles à des cancérigènes pulmonaires. Après prise en compte du sexe, de l'âge et du tabagisme, le risque de développer un adénocarcinome est significativement associé avec une exposition à la silice et aux fumées de soudage. Dans le même groupe de patients, **Clément-Duchêne *et al.* (2009)** décrivent les caractéristiques des 67 sujets non-fumeurs et montrent que les femmes ont plus souvent été exposées au tabagisme passif que les hommes. On note par ailleurs que, parmi les hommes ($n = 1303$), la fréquence d'une exposition à l'amiante est similaire chez les fumeurs et chez les non-fumeurs, autour de 40 %. Les études épidémiologiques comparant les caractéristiques de plusieurs groupes de patients se sont développées au cours des dernières années. Ce type d'approche permet de formuler des hypothèses sur les mécanismes d'action des cancérigènes et d'orienter la recherche moléculaire. Ces méthodes pourraient être utilisées pour d'autres cancers pour lesquels une origine professionnelle est suspectée, notamment les lymphomes.

Behrens *et al.* (2009) présentent une mise à jour de la partie allemande d'une cohorte internationale regroupant des salariés du secteur de la construction avec un suivi jusqu'en 2004 pour 7919 travailleurs et montrent une augmentation faible et non significative du risque de cancer du poumon et de cancers ORL chez les sujets exposés aux fumées de bitume. Ces résultats devront être confirmés par d'autres études évaluant mieux les autres facteurs de risques. Ces résultats posent également la question d'un effet travailleur « non sain » assez inhabituel dans les études de cohorte. Les travailleurs inclus dans cette cohorte, issus du secteur du bâtiment, semble être plus à risque que la population générale pour différentes pathologies. Une vigilance particulière paraît justifiée sur les expositions et la santé dans ce secteur d'activité.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Cancer, Exposure, Occupation, Occupational, Work.

Publications analysées

Behrens T, Schill W, Ahrens W. Elevated cancer mortality in a German cohort of bitumen workers: extended follow-up through 2004. *J. Occup Environ. Hyg.* 2009; 6(9):555-61.

Clément-Duchêne C, Vignaud JM, Stoufflet A et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer.* 2009; 67(2):144-50.

Paris C, Clément-Duchêne C, Vignaud JM et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case-case study. *Lung Cancer.* 2009; 68(2):146-53.

Revue de la littérature

Gilbert ES. Ionising radiation and cancer risks: what have we learned from epidemiology? *Int. J. Radiat. Biol.* 2009; 85(6):467-82.

Hammer GP, Blettner M, Zeeb H. Epidemiological studies of cancer in aircrew. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2009; 136(4):232-9.

Jacob P, Rühm W, Walsh L et al. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup. Environ. Medicine.* 2009; 66(12):789-96.

Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R et al. A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5):453-4.

Publications de référence

Boffetta P, Burstyn I, Partanen T et al. Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. I. Results of the analysis based on job titles. *Am. J. Ind. Med.* 2003; 43(1):18-27.

Hooiveld M, Spee T, Burstyn I et al. Lung cancer mortality in a Dutch cohort of asphalt workers: evaluation of possible confounding by smoking. *Am. J. Ind. Med.* 2003; 43(1):79-87.

Publications non sélectionnées

Hosseini M, Naghan PA, Karimi S et al. Environmental risk factors for lung cancer in Iran: a case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 2009; 38(4):989-96.

Cet article n'apporte pas d'élément nouveau par rapport aux connaissances scientifiques actuelles sur les facteurs de risques du cancer pulmonaire.

Levy PS, Roth HD, Deubner DC. Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: findings from a cox proportional hazards analysis of data from a retrospective cohort mortality study. *J. Occup. Environ. Med.* 2009; 51(4):480-6.

Cet article propose une nouvelle analyse des données ayant conduit le centre international de recherche sur le cancer à classer le Béryllium comme cancérigène certain (groupe 1). Les choix méthodologiques sont discutables. De plus, le béryllium a fait l'objet d'une nouvelle évaluation par le CIRC en 2009 qui a confirmé l'effet cancérigène certain pour le poumon en s'appuyant notamment sur des effets biologiques (aberrations chromosomiques, aneuploïdie, dommages sur l'ADN) (Cf. Straif et al., 2009).

Nicholas JS, Swearingen CJ, Kilmer JB. Predictors of skin cancer in commercial airline pilots. *Occup. Med. (Lond)* 2009; 59(6):434-6. *Article intéressant mais ne correspondant pas au sujet choisi pour cette note.*

Rogel A, Joly K, Metz-Flamant C et al. [Mortality in nuclear workers of the French electricity company: period 1968-2003]. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2009; 57(4):257-65.

Étude montrant un déficit de mortalité par cancer dans une cohorte de travailleurs du nucléaire salariés d'EDF. Il existe un effet travailleur sain majeur dans cette étude n'incluant pas les salariés des entreprises sous-traitantes du secteur nucléaire.

Lexique

- (1) I.C. : intervalle de confiance.
- (2) SMR (ratio standardisé de mortalité) : comparaison de la mortalité dans la cohorte par cancer du poumon à celle de la population générale en tenant compte de l'âge.
- (3) Personnes années : nombre de sujets suivi dans la cohorte multiplié pour chaque sujet par le nombre d'années de suivi.