

CANCER BRONCHOPULMONAIRE PAR EXPOSITION PROFESSIONNELLE : ÉVALUATION DES EXPOSITIONS ET PISTES D'INTERVENTION

Dr. Lorane ELIAS

Mémoire de fin d'études - Master de spécialisation en médecine du travail (ULiège, année académique 2021-2022)

Promotrice : Pr. Dorina RUSU – Co-promoteur : Pr. Jean-Louis CORHAY

OBJECTIFS DE MON TRAVAIL

- Identifier et caractériser les expositions professionnelles à 25 agents chimiques et procédés cancérogènes pulmonaires (21 du groupe 1 + 4 du groupe 2A du CIRC) sur une population de patients atteints de CBP (+ mésothéliome) : évaluation rétrospective par auto-questionnaire et MEE (CANJEM).
- Documenter le lien entre les secteurs et métiers impactés, et les expositions professionnelles les plus fréquemment en cause.
- Proposer des pistes d'intervention pour éviter / limiter les expositions, et pour lutter contre la sous-déclaration du CBP professionnel.



EPIDÉMIOLOGIE DU CBP

- 2^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde
 - Belgique : 2^{ème} cause de cancer chez l'homme et 3^{ème} cause de cancer chez la femme
- Le plus mortel
 - Diagnostic à un stade tardif (stade IV dans 47% des cas)
 - Belgique : survie à 5 ans = 22.1% (H) – 29.6% (F)
- Plus fréquent chez l'homme
- Incidence en augmentation sur les 15 dernières années (F > H)
- Types histologiques : adénocarcinome (50%) > carcinomes épidermoïdes (25%) > CBPC (15-20%)



CBP : FACTEURS DE RISQUE

- Poumon = principale voie d'entrée pour les polluants atmosphériques
- FR non-professionnels :
 - Tabagisme (81% des cas)
 - Exposition domestique au radon (6 à 15% des cas)
 - Pollution atmosphérique (3.6% des cas)
 - Antécédents personnels (BPCO, fibrose, tuberculose, CBP ou cancer ORL)
 - Variabilité génétique
- + FR professionnels :
 - > 25 expositions professionnelles ou conditions de travail considérées comme cancérogènes pulmonaires



CBP PROFESSIONNEL

- Travailleurs = population vulnérable à l'égard des agents cancérogènes
- En Europe, les cancers professionnels = 1^{ère} cause de mortalité par MP (120 000 cas de cancers et 80 000 décès par an)
- Dans le monde (GBD, 2016) : 349 000 décès par cancer professionnel (14 agents, 8 sites tumoraux) :
 - = 3.9% des décès par cancer
 - parmi lesquels CBP et mésothéliomes comptaient pour 86% et 7.9% respectivement.
- CBP et mésothéliome = les plus fréquents des cancers professionnels
 - Constituent la grande majorité des cancers reconnus en MP
- FAP : vu la fréquence du CBP, même une petite fraction de CBP attribuable aux expositions professionnelles représente un fardeau important.
 - CBP : entre 13% et 29% (CIRC, 2018 : 16.6% - H : 21.9% > F : 3.2%)
 - (Mésothéliome : 83.1% (H) > 41.7 (F))



CBP PROFESSIONNEL : SOUS-DÉCLARATION EN MP

- Sous-déclaration +++ → sous-reconnaissance → invisibilisation
- Difficultés de l'évaluation du lien avec le travail (freins à la déclaration):
 - Caractéristiques propres aux cancers professionnels (multifactoriels, latence → CPMT pas informé, absence de spécificité...)
 - Facteurs en lien avec la victime (ignorance, réticences, difficultés à apporter les preuves, lourdeur administrative,...)
 - Facteurs en lien avec les professionnels de santé (manque de temps, d'intérêt, de formation et d'information, ...)
 - Traçabilité incomplète des expositions et multi-exposition fréquente
- Enjeu :
 - Individuel (indemnisation pour réparation du préjudice)
 - Collectif (prévention efficace ⇔ vision claire, monitoring épidémiologique, coût +++)



CBP : RECONNAISSANCE EN MP EN BELGIQUE?

- Système « liste » (AR 28 mars 1969) : reconnaissance < 1% des cas incidents de CBP (<<< FAP)
 - 8 codes - dont un seul relié au diagnostic de CBP (9.308)
 - Pas de code pour plusieurs cancérogènes avérés : silice cristalline (\pm silicose), et procédés et mélanges (fumées de soudage, GEMD, industrie du caoutchouc, métier de peintre, fonderie de fer et acier,...)

Dénomination	Code	Remarque
CBP provoqué par l'amiante	9.308	Critères d'exposition spécifiques (critères d'Helsinki)
Arsenic ou ses composés	1.101	
Béryllium ou ses composés	1.102	
Cadmium ou ses composés	1.104	
Chrome ou ses composés	1.105	
Nickel ou ses composés	1.109	
Ethers, leurs dérivés halogénés	1.118.06	Pour le bis(chloro-méthyl)éther
Autres HAP condensés	1.121.05	Goudrons, huiles et brais de houilles, suies et dérivés de combustion du charbon, bitumes, produits de distillation de la houille, production de coke, production d'aluminium, créosote,..

CBP : RECONNAISSANCE EN MP EN BELGIQUE?

- Système ouvert : reconnaissance rarissime des cancers par cette voie
 - La victime doit prouver que son CBP est causé de façon « déterminante et directe » par l'exposition professionnelle (cause prédominante et rapport causal quasiment incontestable)
- Preuve de l'exposition :
 - A.R. 6 février 2007 : liste des industries, professions ou catégories d'entreprises avec présomptions d'exposition aux risques des MP reprises sur la liste
 - Si non, un ingénieur se rend sur place (si l'entreprise existe toujours)
- > 80% des cancers professionnels reconnus sont causés par l'amiante, dans la plupart des pays européens.



SÉLECTION DES PATIENTS

- Population = 300 patients vivants sélectionnés à partir des COM du CHU de Liège (diagnostic entre 21/01/2019 et 17/12/2020)
- Récolte des données médicales (cliniques et anatomo-pathologiques) dans les DPI du CHU

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Patients avec un 1 ^{er} diagnostic de CBP ou de mésothéliome, quel que soit le type histologique, pris en charge au CHU de Liège.	Tumeurs de toute autre nature : ORL, médiastinales, mésenchymateuses, ; métastases ; tumeurs bénignes Ou absence de confirmation histologique.
Y compris les patients référés pour diagnostic et/ou traitement de la tumeur primitive.	Cas référés dans le cadre de maladies progressives.
Tous âges et toutes professions confondues.	Patients résidant à l'étranger.
Y compris les patients pour lesquels le cancer a déjà été reconnu en MP.	Patients avec un dossier médical à accès limité.



EVALUATION DES EXPOSITIONS CHEZ LES PATIENTS

- **1) Auto-questionnaire** élaboré à partir de 3 (auto-)questionnaires validés français (AQREP, RECAP, Netkeep)
 - Envoi par courrier postal avec enveloppe timbrée de retour.
 - Rappel téléphonique 6 semaines après l'envoi.
 - AQREP – 1^{ère} partie : données sociodémographiques, niveau d'études, habitudes tabagiques, historique professionnel (questions ouvertes)
 - RECAP + Netkeep : tâches exposantes réalisées (oui/non/?)



EVALUATION DES EXPOSITIONS CHEZ LES PATIENTS

○ 2) CANJEM :

- Evaluation par expertise (consensus) des expositions à 258 agents professionnels chez 8912 sujets (31 673 emplois) couvrant 1930 à 2005
- A montré une bonne reproduction des profils d'exposition obtenus avec l'évaluation par expert (considérée comme la meilleure méthode), en particulier lorsqu'elle est utilisée avec une variable d'exposition binaire sur base d'un seuil de probabilité d'exposition.
- Indices d'exposition fournis :
 - Probabilité d'exposition (% d'emplois exposés dans la cellule)
 - Indice de confiance (possible, probable, certaine)
 - Intensité d'exposition (faible (1), moyenne (5), haute (25))
 - Fréquence d'exposition (0-2h, 2-12h, 12-40h, >40h / semaine)
 - FWI = intensité pondérée en fréquence (intensité * fréquence / 40h) : reflète l'intensité moyenne d'exposition sur une semaine de travail



CANCÉROGÈNES EXPLORÉS

Cancérogènes avérés (groupe 1 du CIRC)	Cancérogènes probables (groupe 2A)
Amiante (sous toutes ses formes) Arsenic et composés inorganiques Béryllium et composés Bis(chlorométhyl)éther et chlorométhylméthyléther * Brais de goudrons de houille Cadmium et composés Charbon : gazéification, dérivés de combustion Chrome hexavalent et composés Nickel et composés Fumées de soudage GEMD Silice cristalline Suies Tabagisme passif *	Poussières de cobalt associées au tungstène * Créosote Bitumes oxydés et leurs fumées lors des travaux de toiture
Production d'aluminium Production de coke Fonderie de fer et d'acier Industrie du caoutchouc Métier de peintre Extraction souterraine d'hématite	Fabrication d'électrodes de carbone <i>Verrerie d'art, fabrication de verre creux et de verre moulé</i> <i>Procédés d'imprimerie (2B)</i>

*Agents non explorés par la CANJEM

SEUILS ET SCORES D'EXPOSITION (CANJEM)

- Sujet exposé \Leftrightarrow au moins une exposition estimée certaine ou probable, avec une probabilité d'exposition d'au moins 25%, dans au moins un emploi sur sa carrière.
- Emploi exposant \Leftrightarrow au moins une exposition estimée certaine ou probable, avec une probabilité d'exposition d'au moins 25%, dans l'emploi.
- Equipements de protection non pris en compte.
- Scores d'exposition :
 - À la substance : $\text{FWI}(x) * \text{durée de l'emploi (i)}$
 - Cumulée carrière entière : $\sum[\text{FWI}(x) * \text{durée de l'emploi (i)}]$
 - Cumulée dans l'emploi : $\sum [\text{FWI}(x) \text{ dans l'emploi (i)}]$



ANALYSES RÉALISÉES

- Analyses statistiques :
 - Association entre les paramètres sociodémographiques et médicaux avec l'exposition du sujet ou de l'emploi ?
 - Concordance entre les réponses au questionnaire (RECAP) et les données de la CANJEM ?
 - Etude du groupe des sujets exposés : description des expositions et distribution par secteurs et professions.
- Revue narrative de la littérature.



RÉSULTATS : DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES ET MÉDICALES

- Taux de réponse au questionnaire = 30%
 - dont 8% après rappel téléphonique
 - et dont 8 questionnaires (2,5%) inexploitable
- 55 patients (66%) non-exposés / 28 patients (34%) exposés
- Sujets exposés (par rapport aux sujets non-exposés) :
 - Hommes > femmes ($p < 0.001$)
 - Niveau d'études plus faible ($p = 0.016$)
 - Tendance à BPCO plus sévères
 - Un seul dossier FEDRIS (mésothéliome)
 - Pas de différence anatomopathologique ni génétique mise en évidence



RÉSULTATS : DONNÉES PROFESSIONNELLES

- 70% des sujets pensionnés au diagnostic
- Anamnèse professionnelle, le plus souvent basique, présente dans la grande majorité des DPI
 - Mais pas de demande en réparation en aval, même en cas d'identification d'un secteur ou d'une profession à risque (à l'exception du cas de mésothéliome)
- Bonne concordance (càd % d'exposition similaires) entre les expositions auto-rapportées (RECAP) et les données de la CANJEM, sauf pour l'amiante
 - Le RECAP prédit relativement bien (sur un mode binaire oui/non) les données d'exposition de la CANJEM selon les seuils d'exposition choisis (sans en préciser les niveaux d'exposition).



SECTEURS ET PROFESSIONS LES PLUS FRÉQUEMMENT EXPOSÉ(E)S

Dans notre étude	RNV3P (France, données 2001-2016)	Expositions actuelles (SUMER, projet Multi-Expo)
<ul style="list-style-type: none"> - Construction - Maintenance (mécaniciens, ajusteurs-monteurs, installateurs de machines, ...) - Transport - Métallurgie / sidérurgie - Fabrication de produits minéraux (verre, céramique, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Construction - Fabrication et transformation (en particulier métallurgie) - Entretien et réparation de véhicules automobiles 	<ul style="list-style-type: none"> - Construction - Maintenance, et en particulier réparation automobile - Transport et entreposage <p><u>Remarques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Majoritairement des hommes et des ouvriers, en particulier qualifiés. - Majoritairement dans des établissements de moins de 50 travailleurs. - 7.3% des travailleurs français sont exposés à au moins un agent cancérogène bronchopulmonaire.

EXPOSITIONS LES PLUS FRÉQUENTES

*Nombre de cas de CBP estimés associés à l'exposition avec une imputabilité moyenne ou forte

*Nombre de cas de CBP estimés associés à l'exposition tous niveaux d'imputabilité confondus (y compris faible)

Dans notre étude	RNV3P (France, 2001-2016)	Secteurs les + concernés (RNV3P)	FAP estimées (CIRC 2015)	Expositions actuelles *SUMER 2017/2003, ouvriers qualifiés
2. Amiante	1. Amiante (80%)	Construction, maintenance industrielle, réparation automobile, métallurgie, ...	9.3% (H) 1.3% (F)	Exposition stable*
1. Silice cristalline	2. Silice cristalline (4.2% / 8.7%)	Construction, industrie extractive, métallurgie, industrie céramique, ...	1.5% (H) 0.1% (F)	Exposition ↑*
3. HAP	3. HAP (3.9% / 8.5%)	Cokeries, usines à gaz (charbon), métallurgie, travaux routiers ou d'étanchéité avec goudron de houille, ramonage, ...	0.05% (H) 0.01% (F)	Niveaux moindres (huiles de coupe, asphaltage, raffineries de pétrole, ...)
4. GEMD	4. GEMD (5.2%)	Transport, réparation automobile, ...	1.4 % (H) 0.1 % (F)	Exposition ↑* (3.10 ⁶ de travailleurs exposés en Europe)
5. Fumées de soudage	5. Fumées de soudage (4.9%)	Métiers associés à la maintenance industrielle et métallurgie (soudeurs, tuyauteurs, outilleurs, ...)		Exposition stable*

MULTI-EXPOSITION

Dans notre étude	Dans d'autres études avec évaluation rétrospective	Expositions actuelles (SUMER 2010 - projet Multi-Expo)
<p>Près de 80% des sujets exposés = multi-exposés</p> <ul style="list-style-type: none">- médiane sur la carrière: 5 expositions- ≥ 4 agents pour 57% des sujets	<p><u>GIS COP93</u> (cancer respiratoire, urinaire ou hématologique) : 80.8% des H et 37.6% des F exposés à au moins 2 agents cancérigènes professionnels</p>	<p>1.2% des travailleurs français sont exposés à au moins 2 agents cancérigènes bronchopulmonaires.</p>
<p>70% des emplois exposants = multi-exposants</p> <ul style="list-style-type: none">- médiane : 2 expositions par emploi- ≥ 4 agents pour 20% des emplois	<p><u>Etude du Dr Morelle</u> : 71% des patients multi-exposés (≥ 2 expositions) dans un même emploi.</p>	
<ul style="list-style-type: none">- Multi-exposition plus fréquente chez les hommes- Multi-exposition \uparrow avec le nombre d'emplois occupés		<ul style="list-style-type: none">- Multi-exposition particulièrement fréquente dans le secteur de la réparation automobile, de la construction et des travaux publics.- Multi-exposition plus fréquente dans les entreprises de < 10 travailleurs.

CO-EXPOSITION AU TABAC

- Tabac = principal FR de CBP
- Dans notre échantillon :
 - 88% de fumeurs actifs ou ex-fumeurs (40 PA ; IQR [25-50])
 - 53% des sujets exposés au tabagisme passif sur le lieu de travail
- Effet conjoint du tabac et des expositions professionnelles :
 - Effet multiplicatif : amiante, silice cristalline, (radon)
 - Pour les autres agents, trop peu de publications pour conclure
- → **Considérer par défaut un effet multiplicatif** des différentes expositions, en attendant plus de publications sur l'évaluation des effets des co /multi-expositions.



EQUIPEMENTS DE PROTECTION

- Dans notre étude :
 - Ventilation générale naturelle : dans 21% des emplois
 - NB : La ventilation générale n'est pas adaptée aux agents cancérigènes puisqu'elle admet une pollution résiduelle dans l'atmosphère de travail.
 - EPC efficace : dans 11% des emplois
 - EPI respiratoire : dans < 4% des emplois
- SUMER 2017 :
 - EPC efficace : dans maximum 25% des situations (amiante > fumées de soudage > silice > GEMD)
 - EPI respiratoire : amiante (68%) > silice cristalline (51%) > fumées de soudage (42%) > GEMD (12.5%)
- PROBE :
 - Utilisation des EPC et EPI insuffisante
 - Pour les GEMD, 54% des travailleurs interrogés n'utilisaient ni EPI ni EPC



PISTES D'INTERVENTION POSSIBLES

○ Prévention primaire :

- éviter les expositions sur les lieux de travail (hiérarchie « STOP ») = mesure la plus efficace
- Aide au sevrage tabagique

○ Prévention secondaire :

- Limiter les risques : contrôle des expositions par mesurages atmosphériques et biométrie
 - Utile pour évaluer l'efficacité des mesures de prévention mises en place et les adapter SN
 - Mais VLEP et VLB associées à un risque résiduel pour les agents génotoxiques, sans seuil.
- Renforcer les dispositifs de contrôle des substances cancérigènes en entreprise (directive CMR 2004/37/CE)
- Dépistage précoce : instaurer un suivi post-professionnel efficace, intégrant éventuellement un CTLD pour les travailleurs à haut risque (cf. résultats d'études : étude LUSCO-1 (France), études de Laura Welch (USA)).

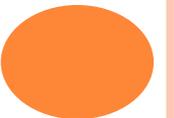


PISTES D'INTERVENTION POSSIBLES

- Prévention tertiaire : améliorer l'identification des CBP professionnels pour lutter contre la sous-déclaration
 - Campagnes d'information à l'égard des professionnels de santé (formations continues, outil de repérage) et des patients.
 - Implémenter le repérage systématique des expositions professionnelles dans la prise en charge hospitalière des patients diagnostiqués d'un CBP.
 - (Ré-)instaurer des consultations spécialisées de pathologies professionnelles en Belgique.
 - Réaliser une enquête d'exposition et fournir des fiches d'exposition aux travailleurs en fin d'occupation d'emploi et/ou de carrière (« visite de fin de carrière ») pour éviter la perte d'information vers le secteur curatif.
 - Faire évoluer le système de réparation en MP : intégrer la prise en compte de la multi-exposition, ajouter automatiquement tous les agents des groupes 1 et 2A du CIRC (cf. Danemark), créer des codes reliant spécifiquement la / les exposition(s) au diagnostic de CBP.
- 

ATOUPS ET ORIGINALITÉS DE MON TRAVAIL

- Combinaison auto-questionnaire + CANJEM pour le repérage et l'évaluation rétrospective des expositions :
 - Viser la plus haute sensibilité possible
 - Limiter les oublis et erreurs des patients
 - Objectivité et reproductibilité > expertise
 - (Semi-)quantifier l'exposition (indices d'exposition)
 - Pallier à l'absence de CCPP en Belgique
- Scores d'exposition cumulée (à l'aide de l'indice FWI de la CANJEM) :
 - Dans la carrière : quantifier l'exposition individuelle totale subie
 - Dans l'emploi : identifier les emplois les plus exposants



LIMITES DE MON TRAVAIL

- Petite taille de l'échantillon (faible taux de réponse)
 - Alternative : intégrer le questionnaire dans le trajet de soins hospitalier?
- Biais de sélection
 - biais de rappel → surreprésentation des exposés?
 - patients socialement défavorisés sous-représentés?
- Biais de classement
 - Erreurs de codification de la profession et/ou du secteur possibles
 - Sous-estimation des expositions par manque de précision ou questionnaires incomplets
 - Liste des cancérogènes bronchopulmonaires explorés incomplète
- Limites inhérentes aux questionnaires :
 - Estimations de risque exagérées (biais de rappel), ou sous-estimées voire omises (travailleurs à faible niveau d'éducation)
- Limites inhérentes aux MEE :
 - Même profil d'exposition pour un code de métier donné
 - Transposition des données d'exposition d'un pays à l'autre pas toujours valable



CONCLUSIONS

- 34% des patients de notre étude ont été exposés, et souvent multi-exposés, à des agents cancérigènes bronchopulmonaires professionnels au cours de leur carrière.
- Malgré la petite taille de mon échantillon, les professions, secteurs et expositions professionnelles les plus fréquemment retrouvés dans mon étude concordent avec
 - Les données d'autres études d'évaluation rétrospective des expositions : → utilité de la mise en place d'un repérage systématique des expositions professionnelles à l'aide, par exemple, des 2 outils utilisés, afin de lutter contre la sous-déclaration des CBP en Belgique, en l'absence de CCPP.
 - Les données d'exposition actuelle (SUMER, PROBE) : → nécessité d'actions de prévention efficaces et urgentes dans les secteurs concernés (maintenance, construction!) pour prévenir les cancers de demain. Le contrôle des expositions aux agents cancérigènes pulmonaires professionnels, notamment ceux libérés par les procédés de travail, évolue en effet (trop) lentement.



CONCLUSIONS - SUITE

- Les cancers professionnels sont évitables !
 - Importance +++ de la prévention primaire
 - ⇔ nécessite des connaissances sur les fréquences, niveaux et répartition des expositions actuelles (données souvent manquantes)
 - Le cancer est une pathologie multifactorielle ⇔ l'évaluation de l'origine professionnelle des CBP devrait mieux prendre en compte les fréquentes multi-expositions, y compris à faibles doses.
 - De faibles expositions associées à des risques faibles pour la santé quand considérées séparément, sont potentiellement problématiques quand elles sont concomitantes (interactions a minima additives voire multiplicatives).
 - Liste belge des MP actuellement inadaptée aux multi-expositions (codes existent pour un agent à la fois, pas pour tous les agents cancérigènes avérés, et de façon non spécifique au CBP sauf pour l'amiante)
 - Piste : utilisation de scores d'exposition cumulée? → difficulté : établir les seuils?
- 

CONCLUSIONS - SUITE

- Si les résultats des études confirment le bénéfice médical du dépistage du CBP par CTLD chez des sujets à haut risque combinant des expositions au tabac et à des FR professionnels, un suivi post-professionnel adapté intégrant le CTLD devrait être proposé à ces travailleurs.

