

un  
nouveau  
souffle  
dans le  
BTP

## LES PARTICULES FINES

du 22 au 24  
MAI 2019

**METZ**

Centre des Congrès  
Robert Schuman

# Quelle surveillance en cas d'exposition à des cancérogènes bronchiques?

JC PAIRON, F DELVA

Créteil, Bordeaux



UNIVERSITÉ  
PARIS-EST CRÉTEIL  
VAL DE MARNE



université  
de BORDEAUX

# Quelle surveillance en cas d'exposition à des cancérogènes bronchiques?

**J-C PAIRON<sup>1,2</sup>, F DELVA<sup>3,4</sup>**

**1 : Service de Pathologies professionnelles et de l'Environnement, CHI Créteil**

**2 : INSERM U955, Institut Santé-travail Paris-Est, Université Paris-Est Créteil**

**3 : CHU Bordeaux, Hôpital Pellegrin**

**4 : Equipe EPICENE, Centre INSERM U1219, ISPED, Université de Bordeaux**

# Cancer bronchopulmonaire: fréquence et agents étiologiques professionnels

- **Fréquence**

- ✓ **Incidence estimée en 2017 : 49 109 nouveaux cas en France (Jéhannin-Ligier et al, 2017)**

(32 260 hommes, TSM 53,7/100 000 personnes-années)

(16 849 femmes, TSM 25,8/100 000 personnes-années)

- ✓ **Mortalité : 30 991 décès**

(20 815 hommes, TSM 32,6/100 000 personnes-années)

(10 176 femmes, TSM 14,1/100 000 personnes-années)

- **Forte augmentation d'incidence chez la femme entre 1980 et 2012 (extrapolations, rapport InCa 2017)**

## Cancers attribuables aux expositions professionnelles en France en 2015

Cancer (CIM10)	Hommes n attribuable	FA (%)	Femmes n attribuable	FA (%)	Total n attribuable	FA (%)
Poumon (C33-34)	5621	19,3%	294	2,6%	5916	14,6%
...						
...						
Tous cancers	7336	3,9%	569	0,4%	7905	2,3%

FA : Fraction attribuable

## Quelle étiologies professionnelles pour le cancer bronchopulmonaire ?

### Agents cancérogènes certains (IARC groupe 1), avec excès de CBP (2019)

- **Amiante**
- **Arsenic (et composés inorganiques à base d'arsenic)**
- **Béryllium (et composés à base de béryllium)**
- **Bis(chloromethyl)ether et Chloromethyl methyl ether**
- **Cadmium (et composés à base de cadmium)**
- **Dérivés du chrome hexavalent**
- **Emissions / Echappements de moteurs diesel**
- **Goudron de houille, brais de houille, suies, gazéification du charbon, production de coke, fonderie de fer et d'acier, production d'aluminium**
  - hydrocarbures aromatiques polycycliques
- **Certains dérivés du nickel**
- **Plutonium-239, radon-222 et produits de filiation (travaux souterrains en mine de fer), rayons X, rayons Y**
- **Silice cristalline**
- **Activité de peinture**
- **Tabagisme passif**
- **Industrie de production du caoutchouc**
- **Procédé Acheson (fabrication de graphite ou carbure de silicium)**
- **Fumées de soudage**

Nombre de cas et fraction de cancers du poumon attribuables à des agents cancérigènes professionnels en France (2015)

Agents (IARC groupe 1)	Hommes n attribuable	FA (%)	Femmes n attribuable	FA (%)	Total	FA (%)
<b>Amiante</b>	<b>2715</b>	<b>9,3</b>	<b>147</b>	<b>1,3</b>	<b>2862</b>	<b>7,1</b>
Arsenic	56	0,2	0	0	56	0,1
Beryllium	178	0,6	26	0,2	203	0,5
Bischloromethylether	60	0,2	6	0,05	66	0,2
Dérivés du Cadmium	69	0,2	6	0,05	75	0,2
Chrome VI	1133	3,9	42	0,4	1175	2,9
Emissions de moteur Diesel	398	1,4	12	0,1	410	1,0
Fonderie de fonte et d'acier	70	0,2	<5	0,005	71	0,2
Certains dérivés du Nickel	291	1,0	27	0,2	318	0,8
Peintres	607	2,1	6	0,05	613	1,5
Certains Hydrocarbures aromatiques polycycliques	14	0,05	<5	0,01	15	0,04
Industrie du caoutchouc	54	0,2	10	0,08	63	0,2
Silice	429	1,5	15	0,1	444	1,1

NB: fumées de soudage non prises en compte

# Dépistage du cancer bronchique ?

- Essai avec RX Thorax (années 70-80-90....): aucun bénéfice
- **NLST - 2011**
  - Essai clinique sur le dépistage du CBP par scanner thoracique basse dose / radiographie standard
    - Population : fumeurs actifs ou ex-fumeurs ayant arrêté de fumer depuis moins de 15 ans de 30 paquets-année (PA) ou plus
    - Diminution de la mortalité spécifique par CBP de 20%
- **Recommandations et avis d'experts internationaux**
  - Dépistage dans des conditions strictes et encadrées
- **HAS - 2016**
  - Niveau de preuve est insuffisant pour recommander le dépistage du CBP chez les fumeurs en France, la balance bénéfice-risque n'étant pas connue
- **Amélioration de la balance bénéfice-risque**
  - Diminution du nombre de faux positifs
  - Sélection d'individus à haut risque de CBP

## Essai NLST: Méthodes

- Essai prospectif randomisé dans 33 Centres aux USA
  - **Dépistage annuel pendant 3 ans par TDM ou RXT**
    - inclusion d'août 2002 à avril 2004,
    - dépistages d'août 2002 à septembre 2007,
    - suivi jusqu'à décembre 2009
  - **Populations à haut risque de CBP:**
    - Âge 55-74 ans
    - Tabagisme > 30 paquets-années
    - Ex-fumeurs avec arrêt < 15 ans
  - Hypothèses de départ:
    - différence de mortalité spécifique par CBP de 20%,
    - risque  $\alpha$  5%, puissance 90%
    - compliance attendue 85% bras TDM / 80% bras RXT
    - « contamination » 5% bras TDM / 10% bras RXT
    - 25 000 sujets/bras
  - TDM : protocole faible dose (**dose estimée: 1,5 mSv/TDM**)
    - TDM « positif » = nodule de 4 mm ou plus ou suspect de CBP
- The National Lung Screening Trial Research Team, N Eng J Med 2011*

## NLST: Résultats

Mortalité au 31-12-2009

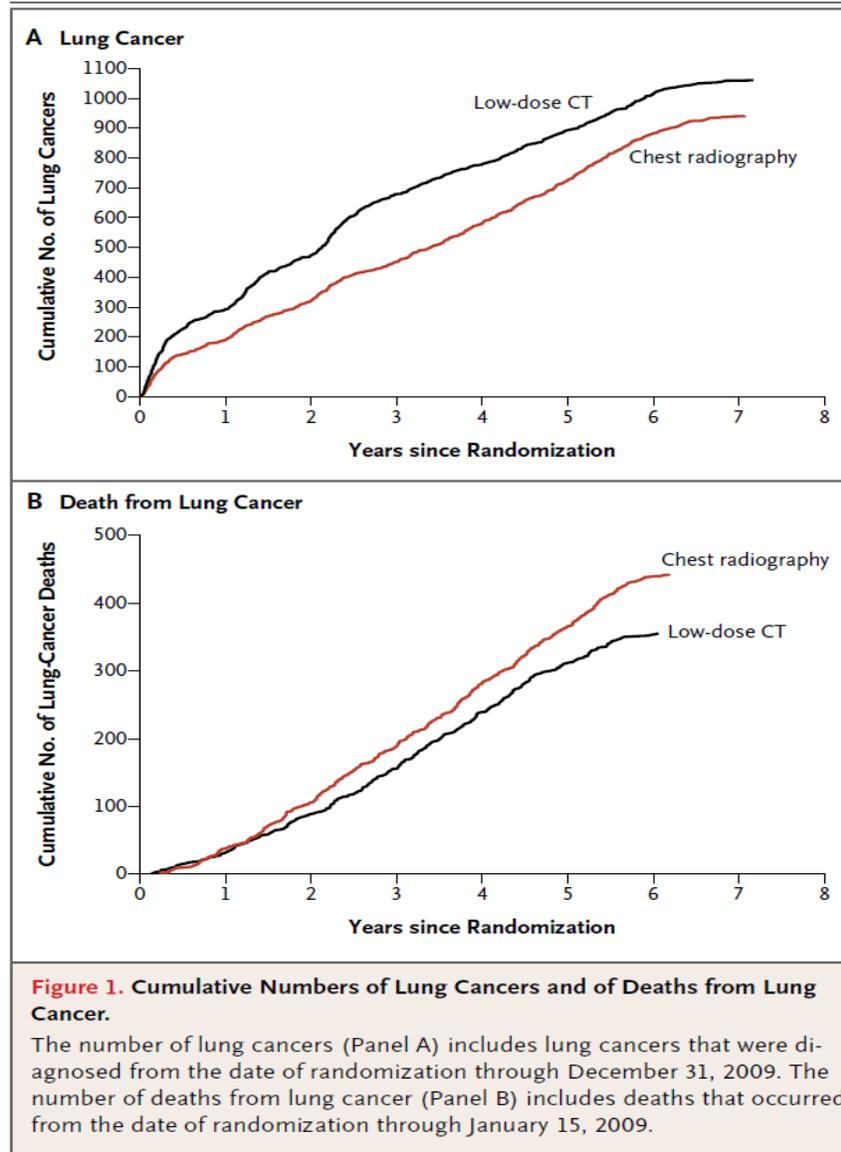
## Diminution de la mortalité spécifique par CBP

Bras	Personnes années	Décès par CBP	Mortalité CBP / 100 000 personnes-années	Réduction mortalité CBP [IC95%]	p
TDM	144 103	356	274	<b>20%</b> [6,8%-26,7%]	0,004
RXT	143 368	443	309		

## Diminution de la mortalité toutes causes

Bras	Personnes années	Décès tous	Mortalité toutes causes /100 000 personnes-années	Réduction mortalité [IC95%]	p
TDM	167 389,9	1 877	1 117,2	<b>6,7%</b> [1,2%-13,6%]	0,02
RXT	166 328,2	2 000	1 200		

# NLST: Résultats



# NLST: Résultats

## Fréquence des anomalies dépistées

Dépistage	TDM n dépistages, n anomalies (%)	RXT n dépistages, n anomalies (%)
1 <sup>er</sup>	26 309 7 191 (27,3%)	26 035 2 387 (9,2%)
2 <sup>e</sup>	24 715 6 901 (27,9%)	24 089 1 482 (6,2%)
3 <sup>e</sup>	24 102 4 054 (16,8%)	23 346 1 174 (5%)
tous	75 136 18 149 (24,2%)	73 499 5 044 (6,9%)

Fréquence des faux positifs : 96,4% dans le bras TDM, 94,5% dans le bras RXT

*The National Lung Screening Trial Research Team, N Eng J Med 2011*

## Depuis l'étude NLST (publiée en 2011)...

**Dépistage préconisé du CBP par plusieurs Sociétés savantes nord américaines (United States Preventive Services Task Force : USPSTF, National Comprehensive Cancer Network : NCCN, etc), ainsi que par des Sociétés Européennes (Pneumologie , Radiologie)**

**Un groupe d'experts français (IFCT) a proposé un dépistage individuel, sur la base des critères NLST en 2013 (Couraud et al. Ann Oncol 2013)**

**La Haute Autorité de Santé et l'InCA se sont positionnés en juin 2016: un seul essai est en faveur du dépistage (NLST), le niveau de preuve est insuffisant pour recommander le dépistage, la balance bénéfice-risque n'est pas connue. Nécessité de définition des populations à risque pouvant bénéficier du dépistage, d'une définition claire et valide d'un dépistage positif pour réduire les faux positifs, d'harmoniser les modalités du dépistage et d'assurer un suivi à long terme.**

**Très récemment (WCLC 2018): communication sur résultats préliminaires de l'étude européenne NELSON (15 000 sujets, 50-74 ans. TDM T0-T1-T3-T5,5 ans: diminution de mortalité spécifique par CBP de 20% chez les hommes à 10 ans dans le bras TDM**

## Quelle surveillance médicale en France?

Recommandations pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes pulmonaires

**Promoteur :** Direction Générale du Travail

**Partenaires :** Société Française de Médecine du Travail, Société de Pneumologie de Langue Française, Société Française de Radiologie

**Soutien méthodologique :** Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer

**Présidents :** Pr JC Pairon, Pr J Margery

**Chargée de projet :** Dr F Delva

- ✓ <http://www.chu-rouen.fr/sfmt/pages/Recommandations.php>
- ✓ *Delva et al. BMC Public Health 2017 ; 17:191*

## Q5 : catégories de travailleurs à cibler

- **Analyse de la littérature**
  - Absence d'essai sur le dépistage chez des sujets exposés professionnellement
  - Un essai (NLST, N Engl J Med 2011) a montré
    - Une efficacité du dépistage du CBP par scanner thoracique (réduction de mortalité spécifique de 20%)
    - Dans une population à haut risque de CBP
      - Age entre 55 et 74 ans
      - Fumeurs ou ex-fumeurs de 30 PA ou plus
      - Ayant arrêté depuis moins de 15 ans
    - Dans des centres spécialisés en Amérique du Nord
  - Plus les sujets sont à haut risque de CBP
    - Plus la balance bénéfice-risque du dépistage penche en faveur du bénéfice

## Q5 : catégories de travailleurs à cibler

- **Groupe de travail propose**
  - Une expérimentation strictement encadrée
  - Chez les sujets pour lesquels l'exposition à des cancérogènes professionnels augmente de manière importante le risque de CBP : Risque de CBP supérieur au risque de la population de l'essai NLST



Agents, situations ou procédés	Risques relatifs selon l'exposition aux cancérogènes			Niveau de risque estimé		
	Non-fumeurs	Ex-fumeurs ≥ 15 ans	Fumeurs			
			< 20 PA	20 – 29 PA	≥ 30 PA	
Tabac	1	5	10	20	30	
Amiante niveau intermédiaire < 10 ans	1,5	1,5	7,5	15	30	45
Amiante niveau intermédiaire ≥ 10 ans	2	2	10	20	40	60
Amiante niveau fort < 5 ans	2,5	2,5	12,5	25	50	75
Amiante niveau fort ≥ 5 ans	3	3	15	30	60	90
<i>Asbestose</i>	3	3	15	30	60	90
<i>Plaques pleurales</i>	2	2	10	20	40	60
Silice cristalline	1,5	1,5	7,5	15	30	45
<i>Silicose</i>	2	2	10	20	40	60
Fumées d'échappement de moteur diesel niveau intermédiaire	1,5	1,5	7,5	15	30	45
Fumées d'échappement de moteur diesel niveau fort	2	2	10	20	40	60
Production d'aluminium	2	2	10	20	40	60
Gazéification du charbon	2	2	10	20	40	60
Brai de houille	2	2	10	20	40	60
Production de coke	2	2	10	20	40	60
Suie	2	2	10	20	40	60
Rayons X et rayons γ	2	2	10	20	40	60
Radon	2	2	10	20	40	60
Mines de fer	2	2	10	20	40	60
Plutonium	10	10	50	100	200	300
Fonderie de fonte et d'acier	1,5	1,5	7,5	15	30	45
Métier de peintre	2	2	10	20	40	60
Production de caoutchouc	2	2	10	20	40	60
Arsenic et ses composés	5	5	25	50	100	150
Composés du nickel	2	2	10	20	40	60
Composés du chrome VI	2	2	10	20	40	60
Béryllium	2	2	10	20	40	60
Cadmium et ses composés	2	2	10	20	40	60
Bis(chlorométhyl)ether ; Chlorométhyl méthyl ether	10	10	50	100	200	300

Estimation des risques de CBP associés aux facteurs de risques professionnels et au tabac par le groupe de travail à partir des données de la littérature (Accord d'experts)

(Légende : bleu : niveau de risque < 30 ; orange clair : 30 < niveau de risque < 60 : orange foncé niveau de risque ≥ 60)

Agents, situations ou procédés	Risques relatifs			Fumeurs		
	selon l'exposition aux cancérogènes	Non-fumeurs	Ex-fumeurs ≥ 15 ans	< 20 PA	20 – 29 PA	≥ 30 PA
Tabac		1	5	10	20	30
Amiante niveau intermédiaire < 10 ans	1,5	1,5	7,5	15	30	45
Amiante niveau intermédiaire ≥ 10 ans	2	2	10	20	40	60
Amiante niveau fort < 5 ans	2,5	2,5	12,5	25	50	75
Amiante niveau fort ≥ 5 ans	3	3	15	30	60	90
<i>Asbestose</i>	3	3	15	30	60	90
<i>Plaques pleurales</i>	2	2	10	20	40	60
Silice cristalline	1,5	1,5	7,5	15	30	45
<i>Silicose</i>	2	2	10	20	40	60
Fumées d'échappement de moteur diesel niveau intermédiaire	1,5	1,5	7,5	15	30	45
Fumées d'échappement de moteur diesel niveau fort	2	2	10	20	40	60
Production d'aluminium	2	2	10	20	40	60

**Définition des sujets à haut risque de CBP : sujets âgés entre 55 et 74 ans éligibles à l'expérimentation d'un programme de dépistage du CBP par scanner thoracique basse dose en fonction de leur exposition à des cancérogènes pulmonaires et de la durée d'exposition cumulée (Accord d'experts)**

<b>Nuisances professionnelles</b>	<b>Niveau d'exposition ou maladie</b>	<b>Durée d'exposition cumulée</b>	<b>Tabagisme actif ou arrêt depuis moins de 15 ans</b>
<b>Amiante</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>≥ 10 ans</b>	<b>≥ 30 PA</b>
	<b>Fort</b>	<b>&lt; 5 ans</b>	<b>≥ 30 PA</b>
	<b>Fort</b>	<b>≥ 5 ans</b>	<b>≥ 20 PA</b>
	<b>Asbestose</b>		<b>≥ 20 PA</b>
	<b>Plaques pleurales</b>		<b>≥ 30 PA</b>
<b>Autres cancérogènes*</b>		<b>≥ 10 ans</b>	<b>≥ 30 PA</b>
<b>Co-expositions</b>			
<b>2 cancérogènes</b>		<b>≥ 10 ans</b>	<b>≥ 20 PA</b>
<b>≥ 3 cancérogènes</b>		<b>≥ 10 ans</b>	<b>≥ 10 PA</b>

\*production d'aluminium, gazéification du charbon, brai de houille, production de coke, suie, rayons X et rayons γ, radon, mines de fer, plutonium, fonderie de fonte et d'acier, métier de peintre, production de caoutchouc, arsenic et ses composés, composés du nickel, composés du chrome VI, béryllium, cadmium et ses composés, bis(chlorométhyl)ether, chlorométhyl méthyl ether, cobalt métal avec carbure de tungstène, fumées de soudage.

Cas particulier : Silice cristalline (une silicose est nécessaire pour intégrer le groupe à haut risque de CBP et ce quelle que soit la durée de l'exposition) ; fumées d'échappement de moteur diesel (un niveau élevé d'exposition défini par un emploi dans les mines souterraines, la construction de tunnel et les travailleurs dans la maintenance dans les mines souterraines est nécessaire pour intégrer le groupe à haut risque de CBP)

## Q6 : proposition de surveillance médicale

R12. Il est recommandé de mettre en place une **expérimentation sur le dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les sujets exposés ou ayant été exposés professionnellement à des agents cancérigènes pulmonaires à haut risque de CBP par scanner thoracique faiblement dosé (Accord d'experts)**. Cette expérimentation, qui se déroulera **dans des centres de référence, devra permettre d'évaluer la faisabilité de ce dépistage**.

R13. Une **évaluation individuelle du risque de cancer broncho-pulmonaire doit être réalisée pour déterminer le suivi médico-professionnel adapté du travailleur**. Elle doit prendre en compte **l'ensemble des facteurs de risque dont les cancérigènes professionnels pulmonaires certains (groupe 1 du CIRC) associés ou non au tabagisme (Accord d'experts)**.

R14. Il est recommandé d'inciter et d'orienter les fumeurs éligibles ou non au dépistage proposé dans le cadre de l'expérimentation à **une prise en charge du sevrage tabagique**. (Accord d'experts).

## Q6 : proposition de surveillance médicale

**R15.** En dehors de l'expérimentation, **les experts ne recommandent pas le dépistage du CBP par scanner thoracique basse dose chez les travailleurs étant exposés professionnellement à des cancérogènes pulmonaires.** (Accord d'experts). (En effet en l'absence d'études spécifiques sur cette population et de structures organisées, les conditions ne sont pas réunies actuellement pour assurer la transposition des résultats de l'essai nord-américain NLST dans cette population (Accord d'experts)).

*Postérieurement aux recommandations, la conclusion d'un groupe de travail mandaté par la HAS (rapport 2016) était : «les conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité nécessaires à la réalisation du dépistage du CBP par TDM thoracique à dose de rayons X qualifiée de faible chez des personnes fortement exposées au tabac ou l'ayant été ne sont pas réunies en France en 2016» (Coureau et al, Eur J Cancer 2016; 61:146-156).*

**R16.** Dans l'attente des résultats de l'expérimentation, **les recommandations de la commission d'audition de 2010 concernant le suivi post-professionnel des sujets antérieurement exposés à l'amiante doivent s'appliquer** selon les critères d'exposition retenus par cette commission d'audition chez les sujets concernés par le **suivi post-professionnel ou par le suivi post-exposition** (Accord d'experts).

## Etude LUCSO-1 (soutien InCa)

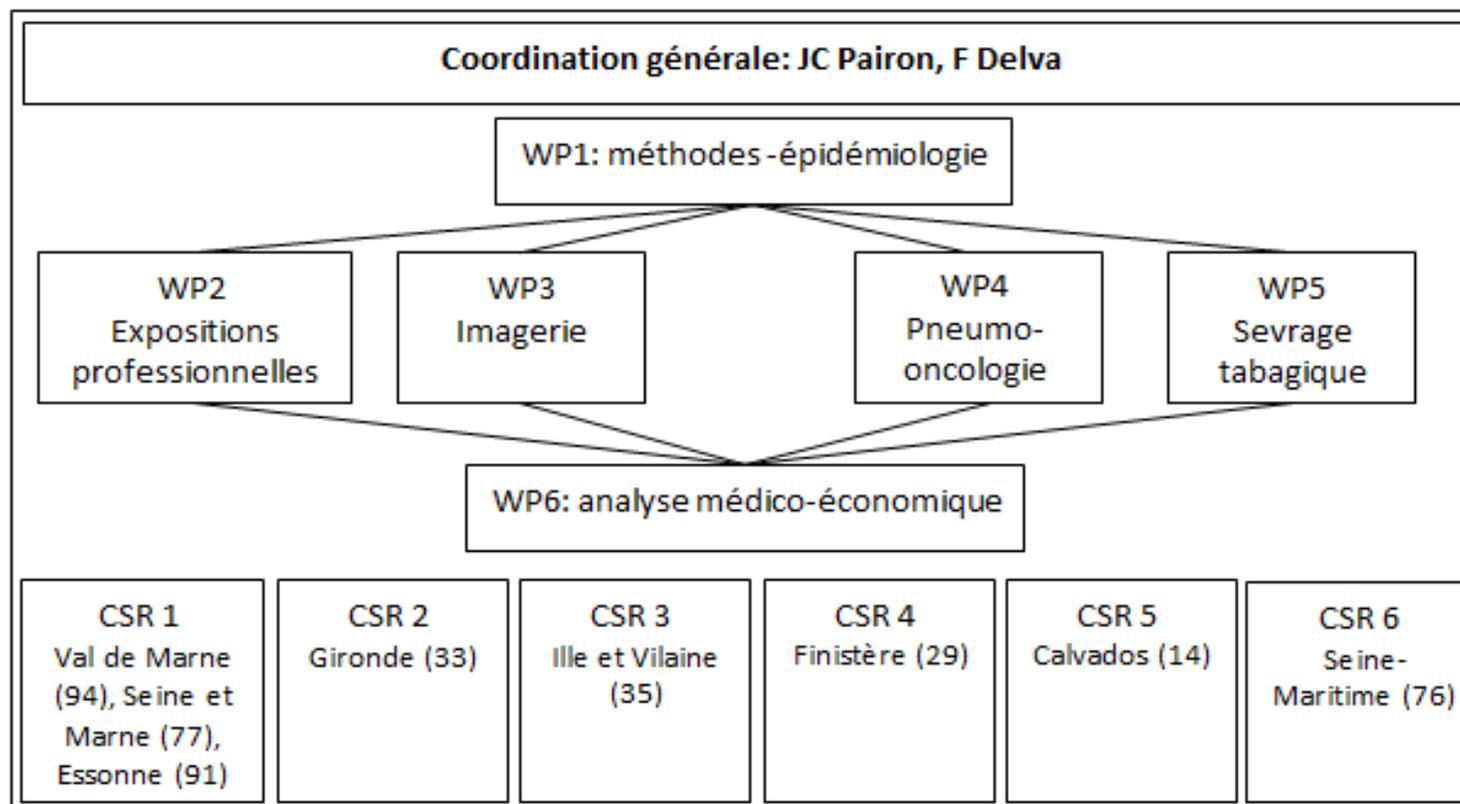
Etude de faisabilité du dépistage du CBP dans une population définie comme à haut risque de CBP lors de la Recommandation de Bonne Pratique.

- fumeurs
- âgés de 55 à 74 ans,
- exposés ou ayant été exposés à des cancérogènes pulmonaires certains (cf la durée minimale selon le nombre de cancérogènes)

L'objectif principal : évaluer l'organisation complexe d'un tel dispositif dans la population visée sur les indicateurs suivants :

- Indicateur d'activité du dépistage : taux de couverture du dépistage sur deux ans
- Indicateur de qualité des tests : validité des auto-questionnaires permettant de cibler la population
- Indicateurs de qualité des examens : taux de CBP dépistés, taux de CBP dépistés par stade, validité du scanner thoracique basse dose
- Indicateurs de suivi : taux de sevrage tabagique, taux de mortalité (mortalité globale et par CBP)

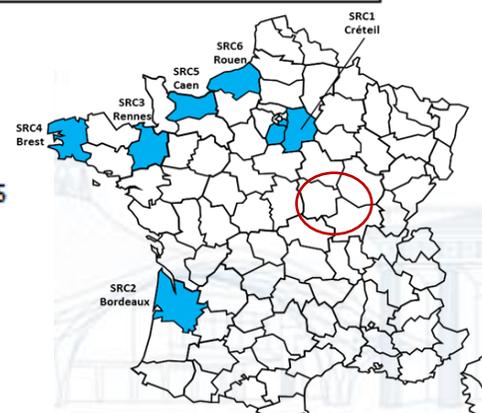
## LUCSO: Organisation



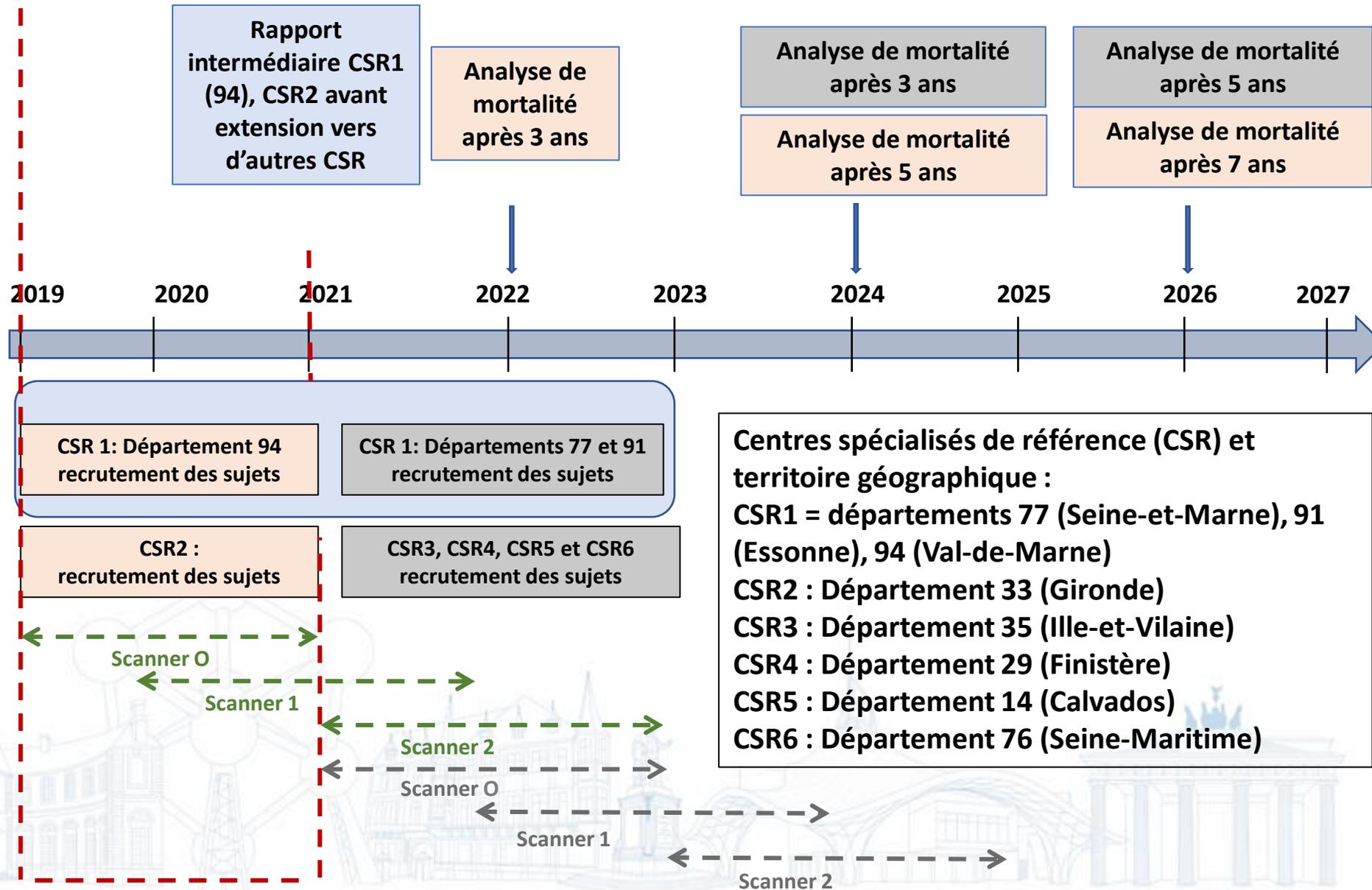
**Figure 1 : workpackages (WP) et centres spécialisés de référence (CSR)**

Ce projet est organisé en six workpackages (WP) :

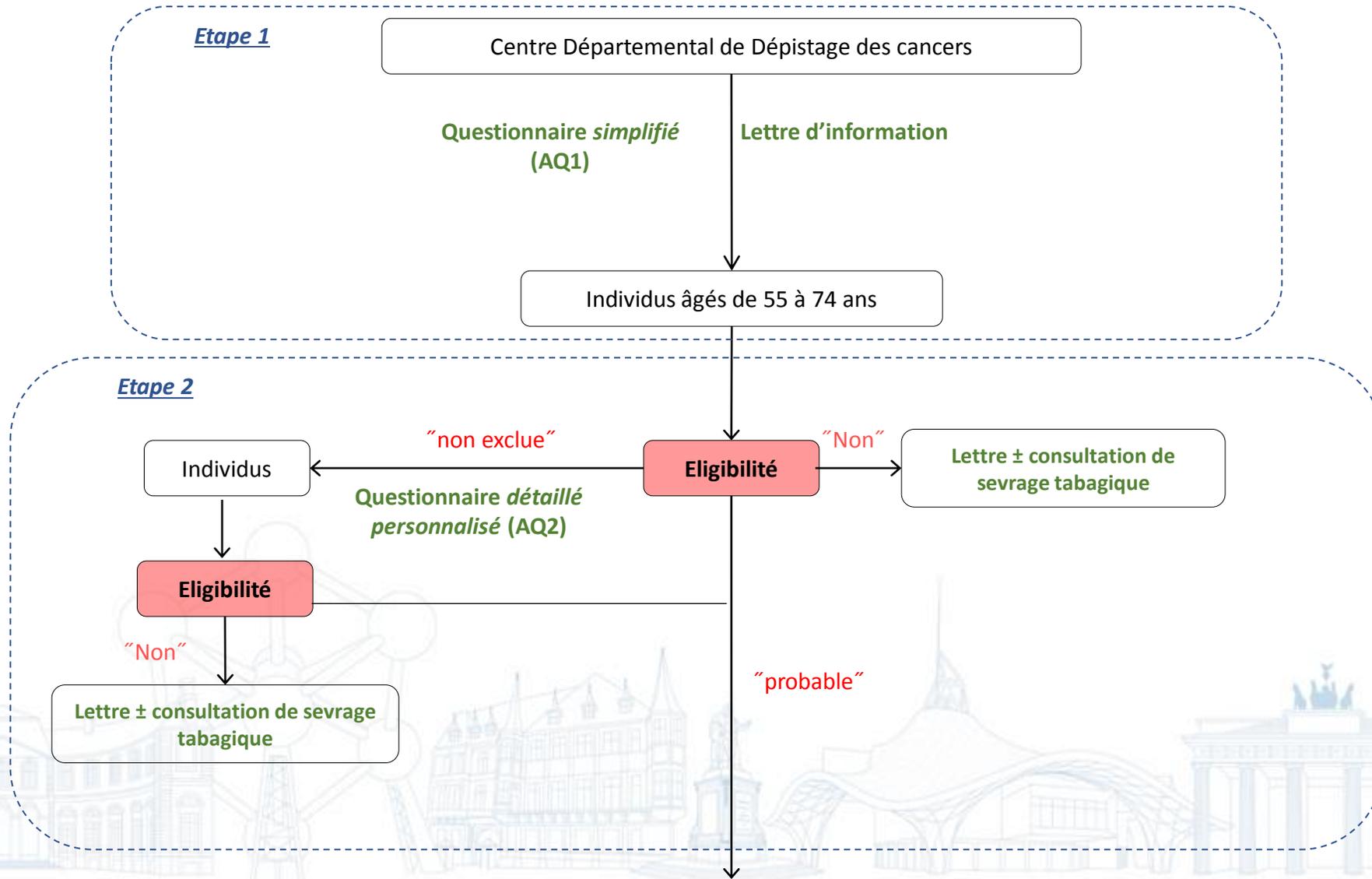
- WP1 : Méthodologie épidémiologie, direction : Simone Mathoulin-Pélissier
- WP2 : Évaluation des expositions professionnelles, direction : Christophe Paris
- WP3 : Imagerie, direction : François Laurent
- WP4 : Stratégie de suivi pneumo-oncologique, direction : Jacques Margery
- WP5 : Sevrage tabagique, direction : Jean-Dominique De Witte
- WP6 : Analyse médico-économique, direction : Christos Chouaïd



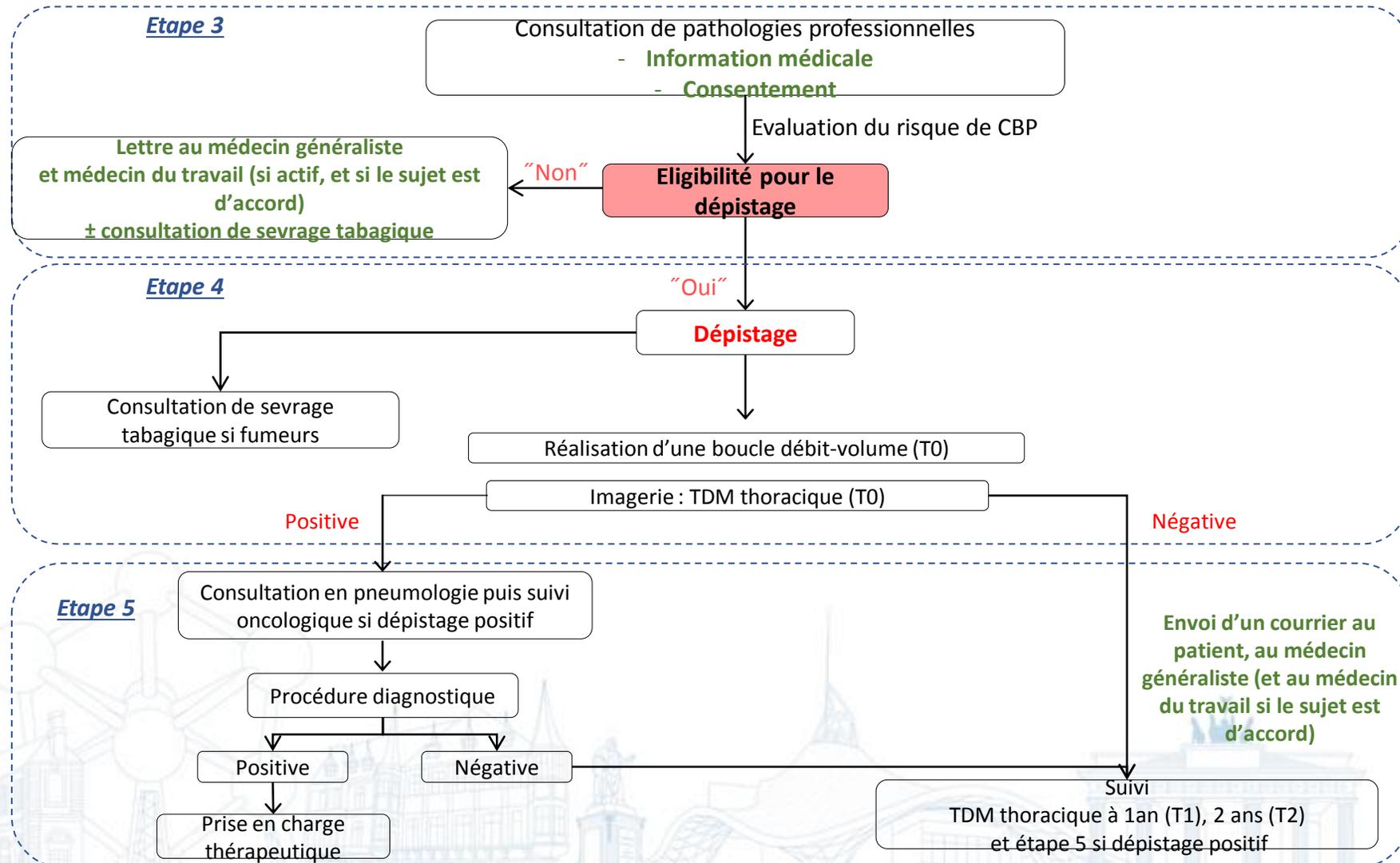
## LUCSO Organisation : Phases du projet : calendrier de recrutement et de suivi



Organisation du dépistage du CBP chez des travailleurs à haut risque de CBP dans le cadre d'une étude expérimentale en France



Organisation du dépistage du CBP chez des travailleurs à haut risque de CBP dans le cadre d'une étude expérimentale en France



## Conclusion

- **Cancer bronchopulmonaire : le plus fréquent des cancers professionnels** (estimation de la FRA en France en 2015: 19% des CBP chez les hommes, 2,6% chez les femmes)
- **Multiples facteurs étiologiques** (amiante +++)
- **Surveillance médicale après exposition aux cancérogènes professionnels** (suivi spécifique amiante le cas échéant) :
  - quantification des expositions
  - sevrage tabagique
  - **dépistage par TDM du thorax**
    - **Expérimentation sur un nombre limité de départements (LUCSO) dans des populations à haut risque de CBP**
    - **Pas d'indication de TDM dans les autres départements actuellement +++**
- **Importance de la traçabilité des expositions repérées**

## Pour en savoir plus...

1. Marant Micallef C et al. Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. *Int j Hyg Environ Health* 2019 ; 222:22-29
2. Aberlé DR et al. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Eng J Med* 2011 ; 365:395-409
3. Coureau G et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer in populations highly exposed to tobacco: a systematic methodological appraisal of published randomized controlled trials. *Eur J Cancer* 2016 ; 61:146-156
4. Delva F, Margery J, Laurent F, Petiprez K, Paireon JC for the « RecoCancerProf » Working Group. Medical follow-up of workers exposed to lung carcinogens : French evidence-based and pragmatic recommendations. *BMC Public Health* 2017 ; 17:191
5. Delva F et al. LUCSO-1 : French pilot study of Lung Cancer Screening with low-dose computed tomography in a smokers population exposed to Occupational lung carcinogens : study protocol. *BMJ Open* 2019 ; 9:e025026.doi : 10.1136/bmjopen-2018-025026
6. Coureau G, Delva F. Dépistage du cancer du poumon chez les fumeurs. *Bull Cancer* 2019 ; <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.12.010>