

FORMATION CANCER & ENVIRONNEMENT

10 et 11 décembre 2020

Implications de la Ligue contre le cancer ?

Patrick Brochard

Service Santé Travail Environnement

CHU Bordeaux

Centre INSERM 1219 équipe EPICENE

Université de Bordeaux

Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles et Environnementales

ANSES, CNAMTS



Etat des connaissances

Cancer et environnement

- Approche épidémiologique
 - Études écologiques
 - (région A/E+ versus région B/E- : M?)
 - Cas-témoin
 - (M+/M- : E?)
 - Cohortes
 - (E+/E- : M?)
 - Cas-témoins nichées dans les cohortes
 - (M+/M- de la cohorte E : E??)
- Risque (probabilité) de développer le cancer M en fonction de l'exposition à un agent (mélange, activité) E

Cancer et environnement

- Approche biologique
 - Reproduire chez l'animal le cancer M avec l'agent suspecté E
 - Modèles in vivo
 - Comprendre les mécanismes physiopathogéniques reliant E à M
 - Modèles in vitro
 - En prenant en compte les co-facteurs de risque
 - Co-exposition, co-morbidité, interactions gène-environnement
- Plausibilité biologique

Agents cancérogènes et situations associées à un risque de cancer

- Classement CLP : *circuit commercial et industriel*
 - Substances (agent chimique)
 - Benzène
 - Préparations
 - Contenant du benzène
- Classement CIRC : *tout environnement*
 - Substances
 - Benzène
 - Amiante, silice
 - Mélanges
 - Fumée tabac
 - Fumée soudure
 - Fumée diesel
 - Activités
 - Peinture
 - Fabrication caoutchouc

The *IARC Monographs*: Updated procedures for modern and transparent evidence synthesis in cancer hazard identification (Samet et al, J Natl Cancer Inst, 2019)

Stream of evidence			Classification based on strength of evidence
Cancer in humans*	Cancer in experimental animals	Mechanistic evidence	
Sufficient	Not necessary	Not necessary	Carcinogenic to humans (Group 1)
Limited or Inadequate	Sufficient	Strong: Key characteristics of carcinogens, from exposed humans	
Limited	Sufficient	Not necessary	Probably carcinogenic to humans (Group 2A)
Inadequate	Sufficient	Strong: Key characteristics of carcinogens, from human cells or tissues	
Limited	Less than Sufficient	Strong: Key characteristics of carcinogens	Possibly carcinogenic to humans (Group 2B)
Limited or Inadequate	Not necessary	Strong: The agent belongs to a mechanistic class of agents for which one or more members have been classified in Group 2A or 1	
Limited	Less than Sufficient	Limited or Inadequate	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)
Inadequate	Sufficient	Not necessary	
Inadequate	Less than Sufficient	Strong: Key characteristics of carcinogens	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)
Limited	Sufficient	Strong: The mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans†	
Inadequate	Sufficient	Strong: The mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans†	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)
All other situations not listed above			

Octobre 2020

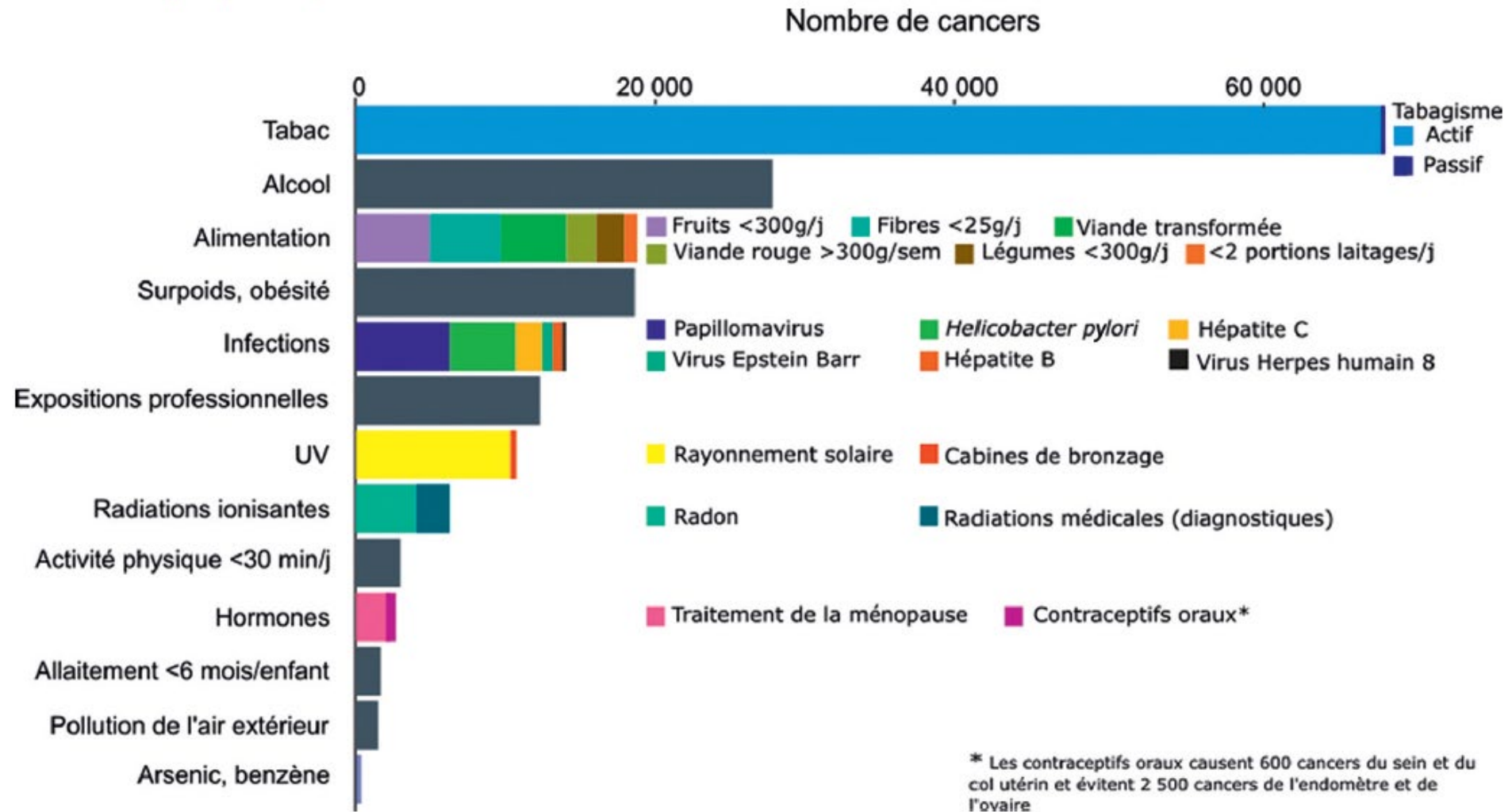
121

88

313

499

Nombre de nouveaux cas de cancers attribuables aux facteurs liés au mode de vie et à l'environnement chez les adultes de 30 ans et plus, France, 2015



Marant-Micallef et al, Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015. Bull Epidemiol Hebdo 2018, 21 442-448

[Figure 40] Niveaux de preuves entre les principaux facteurs de risque en milieu professionnel avérés et différentes localisations des cancers



Facteurs de risque	Tumeurs solides																					
	Poumon	Mésothéliome	Vessie	Peau	Leucémie	Foie	Cavité nasale	Pharynx	Larynx	Lymphome malin non Hodgkinien	Sein	Rein	Os	Thyroïde	Colo-rectum	Estomac	Pancréas	Ovaires	Cerveau - Système nerveux central	Prostate	Œsophage	
Amiante																						
Amines aromatiques																						
Arsenic																						
Benzène																						
Beryllium, Bis(chloromethyl)ether, Chloromethyl ether, Cadmium																						
Chlorure de vinyle																						
Chrome																						
Formaldéhyde																						
Hydrocarbures aromatiques polycycliques, goudron, bitume																						
Huiles minérales																						
Industries du caoutchouc																						
Nickel																						
Pesticides arsénicaux																						
Organochlorés, organophosphorés, carbaryl, toxaphène, atrazine																						
Orth-o-toluidine, 2-naphtylamine, 4-aminobiphenyl, auramine, benzidine																						
Peintures																						
Production d'aluminium																						
Poussières de bois et du cuir																						
Radiations ionisantes																						
Silice																						
Trichloréthylène																						
Vapeurs d'acides inorganiques																						
Travail de nuit																						

Preuve suffisante

Preuve limitée

Augmentation du risque

Preuve suffisante Preuve limitée

Augmentation du risque

Les cancers en France, 2017 (INCa 2018)

Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures

Claire Marant Micallef^{a,*}, Kevin D. Shield^a, Jérôme Vignat^a, Isabelle Baldi^b, Barbara Charbotel^c, Béatrice Fervers^d, Anabelle Gilg Soit Ilg^e, Pascal Guénel^f, Ann Olsson^g, Lesley Rushton^h, Sally J. Hutchingsⁱ, Enora Cléro^j, Dominique Laurier^j, Pascale Scanff^j, Freddie Bray^a, Kurt Straif^k, Isabelle Soerjomataram^a

The number of new cancer cases and population attributable fraction (PAF) in France in 2015 attributable to exposure to occupational carcinogenic agents, by cancer site.^a

Cancer (ICD10)	Men		Women		Total	
	Number of attributable cases	PAF (%)	Number of attributable cases	PAF (%)	Number of attributable cases	PAF (%)
Nasopharynx (C11, C14)	55	19.9	4	5.4	59	17.0
Nasal cavity (C30.0)	173	32.9	19	7.9	193	25.0
Larynx (C32)	252	8.3	9	2.3	261	7.6
Lung (C33-34)	5621	19.3	294	2.6	5916	14.6
Skin melanoma (C43)	3	0.1	0	0.0	3	0.02
Mesothelioma (C45)	652	83.1	133	41.7	785	71.1
Ovary (C56)	–	–	62	1.3	62	0.02
Kidney (C64-65)	190	2.4	13	0.3	202	1.7
Bladder (C67)	299	2.9	5	0.2	304	2.4
Radio-inducible solid cancers ^b	8	< 0.1	3	< 0.1	11	< 0.1
Non-Hodgkin Lymphoma (C82-83)	28	0.3	0	0.0	28	0.2
Leukemia (C91-96)	55	0.7	27	0.7	82	0.7
All cancers	7336	3.9	569	0.4	7905	2.3

^a These results are for carcinogenic agents (IARC Monograph Group 1) where there is sufficient evidence of a causal relationship between exposure and the development of cancer in humans.

^b The radio-inducible solid cancers are cancers of salivary glands (C07-08), esophagus (C15), stomach (C16), colon-rectum (C18-20), liver (C22), pancreas (C25), lung (C33-34), breast (C50), ovary (C56), prostate (C61), kidney (C64-66), bladder (C67), nervous central system (C70-72), thyroid (C73).

A- Expositions contemporaines de l'enquête SUMER 2010 (DARES 2013)

Tableau 3 • Les agents chimiques cancérogènes pris en compte en 2010

Classement 2012*		Produit	Nombre de salariés exposés	Taux d'exposition pour 1 000 salariés
Européen	CIRC**			
1	1	Gaz d'échappement diesel	798 000	37
	1	Huiles minérales entières	537 500	25
	1	Poussières de bois	369 600	17
	1	Silice cristalline	294 900	14
3	1	Formaldéhyde	139 400	7
	2A	Plomb et dérivés.....	115 300	5
1	1	Goudrons de houille et dérivés, bitume et brais de pétrole.....	111 000	5
2	2B	Hydrocarbures aromatiques halogénés et/ou nitrés.....	106 400	5
1	1	Chrome et dérivés.....	96 100	4
1	1	Nickel et dérivés.....	93 200	4
1	1	Amiante.....	81 400	4
2	2B	Fibres céramiques réfractaires.....	79 000	4
	1	Fumées dégagées par les procédés dans la métallurgie et l'électrométallurgie..	72 100	3
2	2B	Cobalt et dérivés.....	66 200	3
2	1	Trichloréthylène.....	64 200	3
1 et 2	1 à 3	Amines aromatiques	62 800	3
	1 à 3	Cytostatiques.....	49 400	2
2	1	Cadmium et dérivés	39 700	2
	2A	Carbures métalliques frittés.....	38 800	2
1	1	Benzène (sauf carburants)	36 900	2

**10, 1% des salariés (2,2 millions)
exposés à au moins un cancérogène
dans la semaine ayant précédé
la visite médicale**

Maintenance 43%

BTP 32%

Travail métaux 31%

Travail Bois 30%

Rôle de la Ligue contre le Cancer : Axe 1



Favoriser l'acquisition des connaissances

Soutien à la recherche (épidémiologique, biologique, clinique ...)

Cancer et environnement : une information adaptée

- Information des décideurs
 - Gouvernants
 - Elus
 - Chefs d'entreprise
- Information de la population
 - Professionnels de santé
 - Représentants des travailleurs
 - Mouvements associatifs
 - Médias
 - Réseaux sociaux
- Information des gestionnaires de dossiers individuels
 - Assureurs
 - Justice
- Information des patients

Rôle de la Ligue contre le Cancer : Axe 2



Partager les connaissances

Contribution (avec les autres acteurs) à l'élaboration de la communication

au niveau de la collectivité

au niveau des individus

Approche pratique en santé travail environnement

Environnement professionnel ou extraprofessionnel

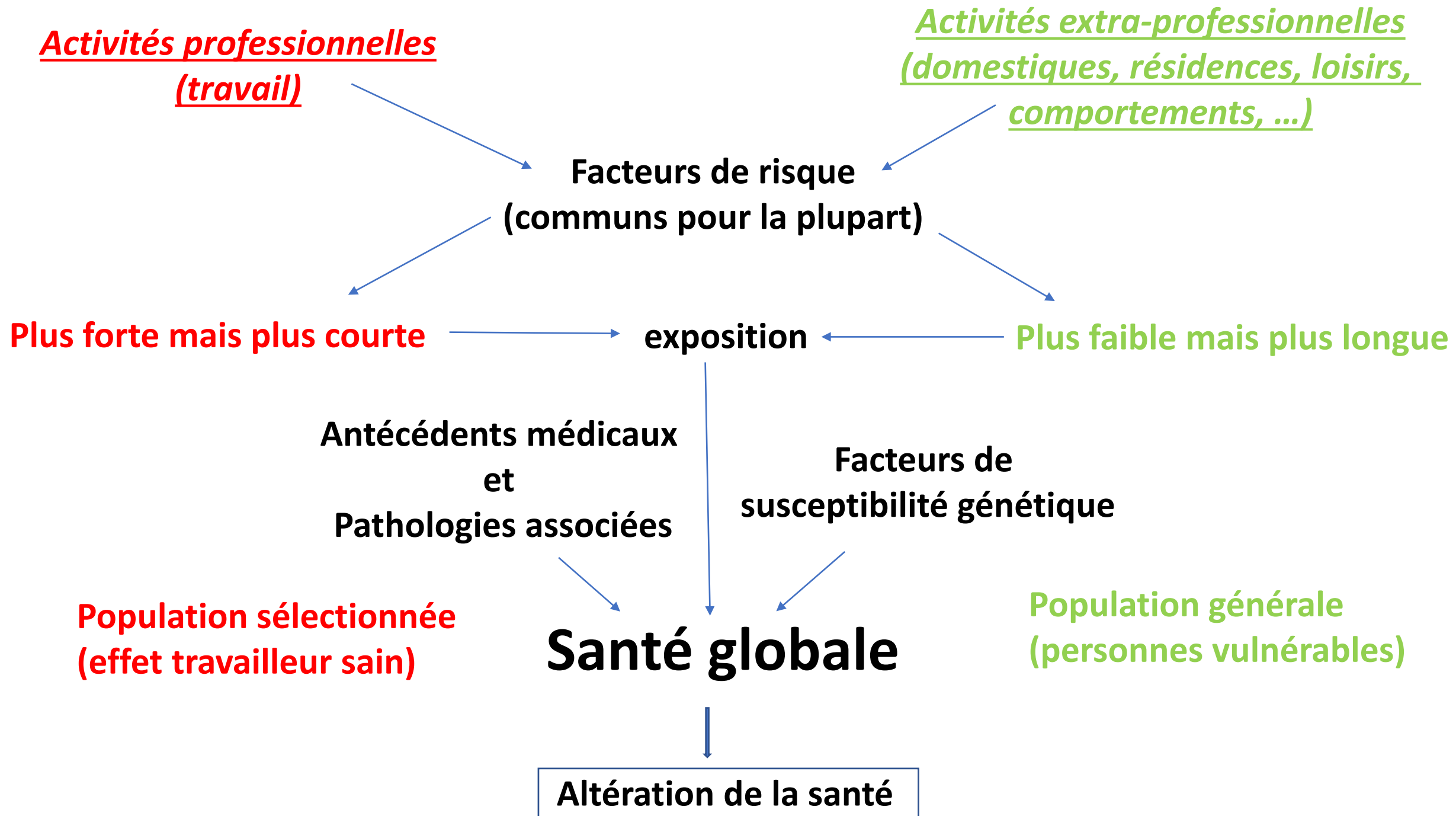
Un même agent (AMIANTE, FORMALDEHYDE,) ,
ou un même mélange (FUMEE TABAC, FUMEE DIESEL,) ,
ou une même activité (ISOLATION, PEINTURE,) ,

peuvent être présents au travail (**environnement professionnel**) ou à la maison (**environnement extra-professionnel**)

Et donc occasionner le même cancer

Environnement professionnel ou extraprofessionnel

- Ce qui change :
 - la dose délivrée
 - La vulnérabilité de la personne exposée
 - La prévalence de l'exposition dans la population
 - La connaissance du risque
 - Les disponibilité des moyens de protection
 - La surveillance médicale
 - Les modalités d'indemnisation
- Ce qui ne change pas
 - La forme anatomo-clinique du cancer
 - L'évolution du cancer



Cancer et environnement

- Approche clinique
 - Un sujet X
 - ayant un cancer M
 - et une exposition environnementale (professionnelle ou extra-professionnelle) E
- **Comment estimer le lien entre le cancer M du sujet X qui a été exposé à E ?**

Approche clinique : la démarche d'imputabilité

1/ l'agent (mélange, activité) E est-il connu comme cancérogène ?

- classification (CIRC, CLP) ?
- revue de la littérature (en l'absence de classification ou depuis la dernière mise à jour des classifications)

Approche clinique : la démarche d'imputabilité

2/ les caractéristiques de l'exposition à E du sujet X sont-elles compatibles avec les données de la littérature

- dose cumulée vie entière
 - Reconstitution des expositions du passé
 - Biomarqueurs d'exposition (agents biopersistants)
- relation temporelle (temps de latence, période vulnérable)
 - Latence de plus de 40 ans pour les tumeurs solides
 - Exposition in utero

Approche clinique : la démarche d'imputabilité

3/ les caractéristiques de la maladie

- Types histologiques ou caractéristiques moléculaires
 - Mais ...
- Co-morbidité en rapport avec le facteur étiologique du cancer
 - Plaques pleurales et exposition à l'amiante

Approche clinique : la démarche d'imputabilité

4/ existe-t-il dans le dossier clinique de X d'autres éléments susceptibles de provoquer M (*effet initiateur*) ou d'en favoriser l'apparition (*effet promoteur*) ?

- Autres expositions à d'autres agents cancérogènes
- Antécédents médicaux
- Interactions gène-environnement

Utilisation des conclusions de la démarche d'imputabilité

- Réponse graduée : **de probablement oui à probablement non**
 - Toxicovigilance
 - Pharmacovigilance
 - Vigilance des pathologies professionnelles et environnementales (RNV3PE)

Utilisation des conclusions de la démarche d'imputabilité

- Exposition professionnelle : **une démarche médico-sociale**
 - Notion de présomption d'origine : tableaux de maladie professionnelle
 - Imputabilité : rôle du Comité Régional de Réparation des Maladies Professionnelles
 - Lien direct
 - Lien essentiel
- Dans tous les cas : possible **procédure juridique**

Implications de la reconnaissance de la relation cancer et environnement

- Prévention primaire
 - Supprimer l'agent cancérogène ou maîtriser les expositions
 - En milieu de travail
 - Dans l'environnement général
 - Exposition passive
 - Exposition active
 - **Information adaptée**
 - Des employeurs et des salariés
 - De la population générale
 - Des élus
 - Des gouvernants

Implications de la reconnaissance de la relation cancer et environnement

- Prévention secondaire
 - Dépister certains cancers dans les populations à risque
 - Critères OMS
 - **Recommandations SFMT**
 - **Amiante (reco 1999, 2010)**
 - **Poussières de bois (reco 2011)**
 - **Radionucléides (reco 2012)**
 - **Silice (en cours d'élaboration)**
 - **Tumeurs de vessie (reco 2012)**
 - **CIRC catégorie 1**
 - **Cancers broncho-pulmonaires (reco 2015)**
 - **CIRC catégorie 1**

Agents, situations ou procédés	Risques relatifs selon		Niveau de risque estimé			
	l'exposition aux cancérogènes	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
Cobalt métal associé au carbure de tungstène	2	2	10	20	40	60

Ces estimations de RR ont été retenues par le groupe de travail à partir des données de la littérature et sous l'hypothèse d'un effet conjoint multiplicatif d'un agent cancérogène et du tabac.

Implications de la reconnaissance de la relation cancer et environnement

- Prévention tertiaire
 - Aménagement de postes de travail et reclassements professionnels
 - Déclaration de maladies professionnelles et constitution du dossier de demande de reconnaissance en maladie professionnel
 - Accompagnement des patients dans les démarches juridiques

Rôle de la Ligue contre le Cancer : Axe 3



Accompagnement des patients et des professionnels

dans la prise en compte de la dimension individuelle

expliquer

aider

CANCER et ENVIRONNEMENT



AU TOTAL

Les cancers liés à l'environnement professionnel et extra-professionnel sont évitables

MAIS

La recherche sur les causes du cancer (en particulier les causes environnementales) doit être soutenue car les appels d'offre sont actuellement majoritairement orientés sur les aspects thérapeutiques

Les responsables publics et privés n'ont pas toujours la bonne information sur l'état des connaissances et les incertitudes ne doivent pas conduire à un retard dans la mise en œuvre des actions de prévention ou une entrave à la réparation médico-sociale

Les patients et leurs proches sont souvent mis en difficultés dans la compréhension de leur situation et la prise en charge de leur dossier médico-social