

# Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

Paris, 27-28 novembre 2014

## EN RÉSUMÉ

Parmi les nouveaux cas de cancers dénombrés chaque année en France, plusieurs milliers sont d'origine professionnelle. Si la prévention du risque amiante reste une priorité en milieu de travail, les organismes chargés de la prévention des risques professionnels ont beaucoup investi ces dernières années dans la création de dispositifs de vigilance, de veille et de surveillance afin de détecter au plus tôt de nouveaux produits ou de nouveaux procédés susceptibles de causer des cancers. Ce colloque, organisé par l'INRS en partenariat avec douze organismes, permet de faire le point sur ces dispositifs ainsi que sur les études et actions récentes menées dans cette logique de détection.

### AUTEURS :

A. Bijaoui, A. Delépine, F. Jussiaux, S. Maisant, J. Passeron, département Études et assistance médicales, INRS

### MOTS CLÉS

Cancer / Cancer de la vessie / Mésothéliome / Produit chimique / Pesticide / Travail de nuit / Amiante / Veille / Cancer broncho-pulmonaire / Surveillance post-professionnelle

**E**n introduction, le président du Conseil d'administration de l'INRS, JF. Naton, rappelle que les cancers professionnels restent une question d'actualité qui demande une mise en cohérence des différents plans pour un « travailler ensemble » effectif. L'organisation de ce colloque, avec douze partenaires, en est une concrétisation. La prévention primaire reste la priorité pour diminuer les risques de mourir prématurément du fait de son travail. Dans ce domaine, l'avancée des connaissances scientifiques ouvre de nouvelles perspectives qui requièrent cependant davantage de moyens.

En tant que présidente de la Commission des accidents du travail et des maladies professionnelles, N. Buet rappelle les difficultés auxquelles peuvent se heurter les entreprises pour supprimer ou substituer les substances cancérigènes. La mise en place de la prévention technique mobilise de nombreux acteurs, des équipes de recherche et développement, aux équipes de production et aux fonc-

tionnels sécurité en liaison avec les Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT). Les conventions au sein des branches professionnelles permettent d'envisager de façon plus globale la prévention des risques professionnels. L'élaboration de l'application Seirich est aussi un exemple de collaboration entre les entreprises et les institutionnels pour faciliter l'évaluation des risques.

## VIGILANCE, VEILLE, SURVEILLANCE ET ALERTE

### DIVERSES APPROCHES DE L'ALERTE ET DE LA VEILLE DANS LE DOMAINE DES CANCERS PROFESSIONNELS EN FRANCE ET DANS LE MONDE

*G. Lasfargues, Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Maisons-Alfort*

Le but des dispositifs de veille, de vigilance, de surveillance et

d'alerte est de produire des signalements et des alertes. Une loi récente<sup>1</sup> oblige les structures publiques, en particulier les agences de sécurité sanitaire, à tenir des registres d'alerte et à faire remonter un certain nombre de signaux pour les évaluer, les expertiser et en tirer des enseignements pour la prévention.

Les dispositifs sont multiples : vigilance, surveillance sanitaire, suivi longitudinal, veille. Les approches sont différentes par dangers, données d'exposition, biosurveillance ou pathologie. L'important est que ces dispositifs soient en capacité de produire de bons signaux et de les mettre en interaction pour avoir une vraie stratégie de priorisation, d'évaluation et de gestion des risques par rapport aux cancers professionnels et au risque cancérigène de façon générale.

Les producteurs de signaux sont très variables : acteurs de terrain, de l'entreprise, services de santé au travail, agences de sécurité sanitaire, organismes de prévention, de recherche, universités, hôpitaux... La gestion de ces signaux d'alerte relève principalement des autorités publiques, sanitaires. Pour la santé au travail, elle se fait soit en termes de prévention, soit en termes de précaution.

La vigilance et la surveillance vis-à-vis des pesticides mettent en jeu différentes structures coordonnées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) : la Mutualité sociale agricole (MSA) (programme Phyt'Attitude), le Réseau national de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), les centres antipoison et de toxicovigilance. Les informations remontées concernent surtout les effets aigus, il faut donc mettre en place des dispositifs pour la surveillance des effets à long terme (enquêtes

épidémiologiques de l'InVS, études de cohorte sur les cancers professionnels ou environnementaux, sur l'écotoxicité menées par divers organismes, dispositifs de biosurveillance des travailleurs de la MSA...). Les données peuvent être aussi croisées avec celles d'autres populations, comme les consommateurs, dans le cadre de l'observatoire des résidus de pesticides de l'ANSES.

Concernant les pathologies, dix-neuf pays européens (auxquels s'est associée l'Australie) ont constitué un réseau de vigilance européen MODERNET (*Monitoring trends in Occupational Diseases and new and Emerging occupational Risks NETWORK*). Son but est de mutualiser les expertises et les bases de données, de partager et de renforcer les signaux, et de développer un réseau de compétences pour anticiper et prévenir les risques.

Concernant les cancérigènes professionnels, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) produit des monographies et suit des cohortes d'intérêt pour enrichir ces monographies. Il développe des outils de cartographie chemo-informatique qui permettent, par des méthodes de fouilles dans les bases de données, d'évaluer les dangers et les risques des substances chimiques, et d'établir des priorités dans le signalement et l'évaluation des risques.

Les priorités de l'Agence européenne de santé au travail (EU-OSHA) vis-à-vis des substances cancérigènes sont l'amélioration des modèles d'exposition professionnelle (notamment en intégrant la problématique des conditions de travail réelles et la variabilité des expositions), l'identification des besoins de méthodes

de réduction des expositions et d'outils de gestion des risques, l'homogénéisation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), le développement de la biométrie, des bases de données sur la reprotoxicité ou les perturbateurs endocriniens et de la recherche sur les cancers immunodépendants. Ces priorités permettent d'investiguer les cancérigènes « cachés » (travail de nuit/travail posté et cancer du sein...), de cibler la veille et la surveillance sur des populations vulnérables ou sur des secteurs avec de fortes expositions et pour lesquels la connaissance et l'information sont actuellement peu disponibles.

## APPORT DES CENTRES DE CONSULTATION DE PATHOLOGIE PROFESSIONNELLES ET DES DONNÉES DU RNV3P

**V. Bonneterre, Département de médecine et santé au travail, Centre hospitalo-universitaire, Grenoble**

Avec le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), coordonné par l'ANSES, la France dispose d'un maillage national qui est un atout du système de soins français. Depuis 2001, il a regroupé progressivement les 32 centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) de France métropolitaine, et un échantillon de neuf services de santé au travail. Les CCPP sont financés pour partie par les caisses d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT), et 60 % des consultants y sont adressés par les médecins du travail.

Le RNV3P enregistre de façon standardisée, grâce à un système d'information partagée, les données de chaque consultation

1. Loi n° 2013-316 du 16 avril 2013 relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte.

## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

au sein d'une base de données commune. Les variables telles que la maladie, le métier, le secteur d'activité et les expositions sont codées au moyen de codes nationaux. Le lien avec le dossier médical reste possible dans chaque CCPP grâce à un double système d'identification garantissant la protection des données. Les informations ainsi collectées sont utilisées pour produire des connaissances et à des fins de vigilance (détection d'événements nouveaux, inhabituels ou graves) ou de prévention des pathologies professionnelles. En 2012, l'ensemble des 28 000 consultations a conduit au repérage de 16 562 problèmes de santé, dont 13,9 % relatifs à des pathologies cancéreuses. Concernant ces dernières, le rôle clé du CCPP est mis en évidence. En effet, grâce aux modalités de traitement des informations, l'établissement d'un lien éventuel entre pathologie et travail est rendu possible, aussi bien pour des situations d'exposition inhabituelle que pour des situations complexes.

### REPÉRAGE DE L'ORIGINE PROFESSIONNELLE DES TUMEURS DE VESSIE

*M. Garin, Caisse nationale de l'assurance maladie - Direction des risques professionnels (CNAMTS-DRP), Paris*

Une étude de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) réalisée en 2003 en Haute-Normandie a mis en évidence une sous-déclaration des maladies professionnelles, notamment des cancers de vessie. En 2008, la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a décidé de mener une expérimentation en ré-

gions Normandie et Nord-Picardie, en vue d'améliorer le repérage de l'origine professionnelle des cancers et informer ses assurés de leurs droits à bénéficier d'une éventuelle réparation. Cette action s'est ensuite étendue à la Bourgogne - Franche-Comté et l'Île-de-France en 2010, puis aux régions Sud-Est et Nord-Est en 2011.

À l'occasion de la prise en charge en affection longue durée (ALD) pour tumeur de vessie, une information est adressée aux bénéficiaires leur proposant de rechercher une possible origine professionnelle à cette pathologie. En cas d'accord du salarié, un membre du service médical le contacte par téléphone pour reconstituer sa carrière professionnelle à l'aide d'un questionnaire. Après analyse des réponses, il peut être proposé à l'assuré de demander la reconnaissance de sa pathologie au titre d'une maladie professionnelle (MP). Le médecin traitant est informé de la démarche par courrier. Si l'assuré demande la reconnaissance de la pathologie au titre de MP, celle-ci est traitée selon les modalités habituelles. Au 30 juin 2013, pour les 6 régions participantes, 32 247 ALD ont été attribuées pour cancer de vessie, dont 1855 (6 %) présentaient une origine professionnelle qualifiée de possible. Parmi ces cas, 961 ont fait une demande de reconnaissance en MP parmi lesquelles 569 (60 %) ont été reconnues. Le nombre de déclarations de MP a été multiplié par 4,6 après 2 ans d'expérimentation. Il a tendance à se stabiliser actuellement. Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 mars 2013, ces 6 régions représentaient 49 % des ALD accordées en France entière et 84 % des tumeurs de vessie reconnues en MP, avec un taux de reconnaissance de 77 %.

L'étude, jugée pertinente par la Commission des ATMP, sera généralisée à toutes les régions en 2015.

### DISPOSITIF DE SURVEILLANCE NATIONALE DES MÉSOThÉLIOMES

*L. Chérié-Challine, Département santé travail de l'Institut de veille sanitaire (DST-InVS), Saint-Maurice*

Le mésothéliome est un indicateur fiable pour surveiller les conséquences des expositions. Le suivi de son incidence est important pour le repérage aussi bien qualitatif que quantitatif des situations à risque. L'amiante et ses conséquences sur la santé restent des enjeux importants pour les pouvoirs publics.

Le Programme national de surveillance des mésothéliomes (PNSM) est un système expert, mis en place en 1998 et actuellement en fonctionnement dans 21 départements, qui cible exclusivement les mésothéliomes de la plèvre. Il permet d'en suivre l'incidence, d'avoir une estimation nationale de l'incidence et des tendances, de connaître les expositions et de suivre le processus de reconnaissance médicosocial. Chez l'homme, une exposition professionnelle est retrouvée dans 92 % des cas (contre 40 % chez la femme), aucune exposition n'est retrouvée chez la femme dans 28 % des cas et 26 % des sujets présentant un mésothéliome ne font aucune démarche d'indemnisation.

Depuis 2012, à la demande du ministère de la Santé et pour renforcer la surveillance des mésothéliomes sur le territoire national, le diagnostic de cette maladie est soumis à une déclaration obligatoire (DO). Celle-ci concerne tous les sites de mésothéliome

et s'applique à tout le territoire métropolitain et ultramarin. Elle permet de décrire les cas déclarés, diagnostiqués depuis 2012, de développer la connaissance des expositions dans trois populations cibles (femmes, hommes de moins de 50 ans et mésothéliomes hors plèvre) et d'évaluer le taux d'exhaustivité pour les mésothéliomes de la plèvre dans les départements couverts par le PNSM. Ainsi, 1 282 cas incidents ont été déclarés en 2012 et 2013. La possibilité d'évaluer le taux d'exhaustivité montre des variations importantes selon les régions. En moyenne ce taux est de 50-60 % au niveau national. Le plan cancer 2014-2019 demande de « *soutenir la surveillance épidémiologique et la recherche pour améliorer la connaissance sur les cancers professionnels* » (action 12-4), ce qui va se traduire, pour ce qui concerne les mésothéliomes, par un dispositif de surveillance unique à partir de ces deux systèmes complémentaires (PNSM et DO). Il permettra de poursuivre la surveillance et de s'intéresser à des populations particulières, d'approfondir la connaissance des expositions professionnelles, notamment pour ces populations, et de travailler sur l'évaluation de la reconnaissance médicosociale de façon plus généralisée. L'objectif, en collaboration avec les systèmes experts (Mesoclin, Mesopath, Renape), est de gagner en visibilité et en efficacité, d'apporter de nouvelles connaissances aux décideurs et de mettre des données à disposition des chercheurs.

### QUELS APPORTS, QUELLES PISTES D'AMÉLIORATION DE CES DISPOSITIFS ?

À cette table ronde participaient G. Benoist de l'INRS, C. Buisson de l'InVS, M. Colonna du Registre du cancer de l'Isère, G. Lasfargues de l'ANSES et E. Henry de l'université Paris Dauphine. Chacun a présenté ce que sa structure peut apporter à la prévention des cancers d'origine professionnelle.

Ainsi l'InVS est chargé de fournir des indicateurs concernant les pathologies et les expositions professionnelles. À côté des rapports remis aux décideurs, toutes les informations recueillies sont disponibles sous forme de bases de données accessibles aussi bien aux médecins du travail qu'au grand public. Le recueil et l'analyse se font en réseau notamment avec celui des médecins inspecteurs du travail, des CCPP et les agences régionales de santé. Actuellement, environ la moitié des signaux remontés à l'InVS concerne les cancers.

Pour l'ANSES, il importe qu'il y ait une bonne complémentarité entre les différents systèmes nationaux et internationaux, notamment en ce qui concerne les effets différés qui demandent à la fois des études épidémiologiques de grande envergure et des dispositifs de vigilance produisant des signaux de façon à impulser des actions immédiates en entreprise. Il est donc important qu'il y ait un lien entre la remontée des signaux, leur expertise et les actions de prévention ou de précaution pouvant être mises en œuvre dans les entreprises. Ainsi, par exemple, un des intérêts du RNV3P est le lien fort entre les CCPP, les médecins du travail et les services préven-

tion des CARSAT, permettant la mise en place quasi immédiate d'actions dans les secteurs où des problèmes sont mis en exergue. Le point difficile actuellement est la remontée des signaux relatifs aux effets différés, que ce soit par les médecins du travail ou par les médecins généralistes, notamment du fait du défaut de formation de ces acteurs aux problématiques de santé publique en général et de santé au travail en particulier.

Les **registres de cancer** sont regroupés dans le réseau FRANCIM qui couvre environ 20 % de la population française. Ces registres sont inscrits dans un système de surveillance, financés par l'InVS et l'Institut national du cancer (INCa). Les premiers registres ont été créés au milieu des années 70. L'objectif est de collecter tous les cas de cancers parmi les habitants de zones géographiques délimitées, quels que soient le lieu et le type de prise en charge médicale dans cette zone. L'exhaustivité est quasiment atteinte grâce à un système multisource (données médico-administratives, anatomo-cytopathologiques et celles des dossiers médicaux). Toutefois, dès que le patient quitte la zone géographique couverte par le registre, il sort de ce dernier. Dans ce cadre, les registres n'ont jamais de lien avec les patients sauf exception comme dans le cadre du PNSM. Les informations disponibles sont surtout des données médicales relatives au stade de la maladie, au type de prise en charge thérapeutique... qui peuvent être très précises. Les informations professionnelles sont celles figurant dans le dossier médical, c'est-à-dire souvent peu contributives en termes d'expositions puisque, dans plus de la moitié des cas, la

## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

seule information disponible est que le malade est « retraité ».

À côté des missions d'information et de formation, l'INRS a une mission d'assistance auprès des services de santé au travail et des différents acteurs de l'entreprise. Ainsi plus de 30 000 demandes par an permettent de voir émerger des signaux ou des alertes pouvant être à l'origine d'études et de recherche, lesquelles fourniront des publications scientifiques, des outils... L'INRS participe à la vigilance également par le biais de la collecte des données d'exposition telle la base COLCHIC qui recueille, depuis 1976, les données issues des interventions en entreprise relatives au risque chimique des différents laboratoires des CARSAT. Parmi les 800 000 données, 10 % environ concernent les agents cancérigènes mutagènes et reprotoxiques (CMR). La base SCHOLA stocke les données relatives aux substances chimiques ayant des VLEP contraignantes. D'autres bases existent pour les risques biologiques ou physiques. L'INRS participe aussi à la veille technologique. Ces données sont partagées avec d'autres organismes pour apporter des éléments en termes de prévention primaire.

Au total, il est indispensable que les données puissent être accessibles à l'ensemble de ces institutions et que celles-ci travaillent directement les unes avec les autres. Chacune, dans sa spécificité, dispose d'éléments pouvant servir aux autres pour élaborer des stratégies et des propositions de mise en œuvre d'actions de prévention primaire afin de prévenir les cancers de demain liés aux expositions d'aujourd'hui.

En tant que **sociologue, E. Henry** se demande ce que tous ces outils

peuvent avoir comme rôle dans une optique de prévention des risques professionnels. Produire, stabiliser, durcir des connaissances est essentiel dans un contexte où, globalement les risques professionnels, les pathologies liées au travail sont insuffisamment visibles. En même temps, ces outils sont imparfaits car le rythme de la production scientifique n'est pas toujours adapté à celui de la santé publique qui relève d'une certaine urgence ou à celui des évolutions industrielles. Les décisions politiques ne sont pas toujours prises en fonction des connaissances scientifiques ce qui crée un climat conflictuel, avec des échelles de temps différentes selon les acteurs.

## RÉSULTATS D'ÉTUDES ET BILANS RÉCENTS

### PART ATTRIBUABLE DE CANCERS À CERTAINES NUISANCES PROFESSIONNELLES

#### A. *Gilg-soit-Ilg, DST-InVS, Saint-Maurice*

La part ou fraction attribuable (FA) est la proportion de cas qui aurait pu être évitée si l'exposition n'avait pas existé. Spécifique d'une population et d'une période, elle est fonction du risque relatif (RR) associé à l'exposition et de la prévalence de l'exposition. Cette dernière peut être approchée en croisant les matrices emplois-expositions développées dans le cadre du projet Matgéné et l'échantillon d'histoires professionnelles.

Le programme Matgéné développe des matrices emplois-expositions, adaptées à la population générale française, et qui évaluent les expositions professionnelles

des travailleurs à certaines nuisances de manière exhaustives depuis 1950 jusqu'à aujourd'hui.

L'échantillon d'histoires professionnelles a été élaboré en 2007 par le DST-InVS. Constitué par sondage téléphonique, il est stratifié par sexe, âge, catégorie socio-professionnelle et région pour être représentatif de la population française. L'ensemble de l'histoire professionnelle a été recueilli et codé selon les nomenclatures CITP (classification internationale type des professions) et NAF (nomenclature d'activité française) permettant le croisement avec les matrices existantes. Cet échantillon compte environ 10 000 sujets de 25 à 75 ans.

Pour estimer la prévalence d'exposition carrière entière de la population, la probabilité d'exposition de chacun des sujets de l'échantillon a été calculée à partir des probabilités d'exposition associée à chacun de ses emplois. Du fait du temps de latence de survenue des cancers, considéré à 10 ans, les expositions professionnelles entre 1997 et 2007 n'ont pas été prises en compte car non contributives pour l'apparition des pathologies étudiées. Un niveau moyen d'exposition a été évalué pour chacun des emplois.

Les cancers étudiés ont été ceux pour lesquels les expositions aux nuisances considérées constituent pour la plupart un risque avéré selon le CIRC :

- *Amiante* : mésothéliome pleural, cancer du poumon, du larynx, de l'ovaire ;
- *Silice* : cancer du poumon, du larynx ;
- *Ciment* : cancer des voies aérodigestives supérieures ;
- *Benzène* : leucémies ;
- *Trichloroéthylène* : cancer du rein.



Une revue de la littérature nationale et internationale a permis d'établir des intervalles de RR de façon à recouvrir l'ensemble des intervalles de confiance des estimations de RR disponibles. Le nombre de cas incidents d'une pathologie attribuable à une nuisance est obtenu en multipliant la FA par le nombre total de cas incidents. Ces derniers ont été estimés à partir des données de l'année 2012 du PNSM, pour les mésothéliomes, et du réseau FRANCIM, pour les autres cancers. Ainsi par exemple, la FA des cancers du poumon chez l'homme attribuables à l'amiante est de 4,5 % à 17,5 %, ce qui représente entre 1 270 et 4 940 cas.

Malgré les nombreuses limites méthodologiques et par conséquent les interprétations prudentes des résultats, ces derniers montrent le poids considérable des expositions professionnelles dans la survenue de certains cancers dans la population française. Il serait nécessaire de développer des méthodes prenant en compte la dimension plurifactorielle des expositions.

### EXPOSITIONS AUX PRODUITS CHIMIQUES CANCÉROGÈNES DANS L'ENQUÊTE SUMER

**M. Léonard, Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (DIRECCTE), Lorraine**

En 2010, 2400 médecins du travail ont été volontaires et 48000 questionnaires de salariés ont été analysés (représentant 22 millions de salariés français suivis). La répétition des enquêtes dans le temps permet de suivre l'évolution des expositions des salariés et des agents des trois fonctions pu-

bliques sur les contraintes organisationnelles, physiques, les expositions aux produits chimiques, aux agents biologiques et, à travers un auto-questionnaire, sur le vécu des salariés au travail.

Seule l'exposition de la dernière semaine travaillée est retracée pour les agents chimiques. Cela offre une bonne évaluation de l'exposition récente, facilement mesurable et vérifiable mais ne permet pas d'évaluer les expositions ponctuelles. Les agents chimiques retenus sont les cancérogènes classés groupe 1 ou 2A par le CIRC et catégorie 1 ou 2 par la directive européenne. La classification CLP (*Classification, Labeling, Packaging*) sera intégrée pour l'enquête 2016-2017, actuellement en préparation. En 2010, près de 10 % de l'ensemble des salariés, soit environ 2,2 millions de salariés, ont été exposés à au moins un produit chimique cancérogène au cours de la dernière semaine travaillée. L'exposition aux produits mutagènes concerne 0,9 % de l'ensemble des salariés. Pour l'exposition à des produits reprotoxiques (1,1 % des salariés), une forte augmentation de l'exposition aux phalates est à noter entre 2003 et 2010 (+64%).

Entre 2003 et 2010, une baisse de 3 % de l'exposition de l'ensemble des salariés apparaît mais des inégalités fortes existent selon les produits et les catégories socio-professionnelles. Deux tiers de l'ensemble des ouvriers (qualifiés et non qualifiés) sont exposés à au moins un produit cancérogène alors qu'ils ne correspondent qu'à 29 % de l'ensemble des salariés. Les salariés les plus exposés sont les hommes (16 %), ceux travaillant dans des activités de maintenance (43 %), les jeunes de moins de 25 ans (16 %)

et les apprentis (24 %). Les intérimaires sont également surexposés (14 %) mais ce chiffre est probablement sous-estimé en raison de la méconnaissance des expositions par les médecins du travail et les intérimaires eux-mêmes. La proportion de salariés exposés est également plus fréquente dans les établissements de moins de 9 salariés (13 %).

La multiexposition (exposition à au moins 3 produits chimiques cancérogènes) concerne 1 % de l'ensemble des salariés. Les mêmes catégories de travailleurs sont touchées à l'exception des apprentis et stagiaires.

Les produits les plus fréquemment cités sont surtout ceux de dégradation ou de transformation libérés par les procédés utilisés : gaz d'échappement diesel, huiles minérales entières, poussières de bois, silice cristalline.

Une protection collective localisée existe dans seulement 20 % des cas et une ventilation générale dans 19 % des cas. Dans 35 % des situations, aucune protection collective n'est mise en place.

### EXISTE-T-IL DES SIMILITUDES DANS LES PROFILS MUTATIONNELS DES CANCERS THORACIQUES LIÉS À L'AMIANTE ?

**P. Andujar, Service de pneumologie et de pathologie professionnelle, Créteil**

Des études épidémiologiques ont montré que la fraction de risque attribuable de l'exposition professionnelle à l'amiante dans la survenue de cancers bronchiques était d'environ 5 % et celle du tabagisme de 90 %. Bien que le tabagisme soit un facteur de risque majeur dans le cancer bronchique, les fibres d'amiante constituent

## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

le principal facteur de risque professionnel pour le cancer bronchique et le mésothéliome pleural. Le développement de nouvelles thérapies et l'identification de biomarqueurs d'exposition comme des facteurs de susceptibilité reposent sur la connaissance des altérations génétiques dans le cancer chez l'homme pour mieux comprendre les mécanismes d'oncogénèse de l'amiante sur les cellules bronchiques et mésothéliales. L'étude s'intéresse aux altérations moléculaires liées à l'exposition à l'amiante. Des analyses des gènes TP53, KRAS, EGFR2 et NF2 ont été effectuées par séquençage de l'ADN génomique dans 100 cancers bronchiques non à petites cellules, chez 50 patients non exposés à l'amiante et chez 50 patients antérieurement exposés à l'amiante sur leur lieu de travail. Les mêmes analyses génétiques ont été effectuées chez 34 patients atteints de mésothéliome pleural, complétées par une étude du TP53 pour 25 patients supplémentaires. Les résultats soulignent qu'il existe des altérations génétiques spécifiques à ces deux types de tumeurs. De plus, les résultats vont dans le sens d'altérations génétiques spécifiques de l'amiante commune à ces deux tumeurs thoraciques.

### PESTICIDES ET CANCERS : APPORT DE L'EXPERTISE INSERM

*G. Van Maele, Université catholique de Louvain, Belgique*

Commanditée par la Direction générale de la santé, l'expertise collective de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) sur les pesticides avait pour objectifs de :

- évaluer le lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides, en

particulier dans le secteur agricole, et la survenue d'une pathologie chronique ;

- évaluer les effets sanitaires d'une exposition précoce chez le fœtus et le jeune enfant ;

- identifier des familles ou substances actives pouvant être impliquées, à partir des données de la littérature scientifique.

Cette évaluation s'est basée sur l'expologie, l'épidémiologie et la toxicologie ; mais seule l'approche épidémiologique est abordée ici. Cette dernière soulève des difficultés liées aux pesticides (exposition rarement unique, variable dans le temps, et ni les niveaux précis d'exposition ni les facteurs de confusion ne sont connus), liées aux effets sur la santé parfois difficiles à définir (généralement peu de détails de la maladie, difficultés de diagnostic, pathologies souvent hétérogènes au niveau clinique, évolution dans le temps des classifications des pathologies). Cette expertise est principalement basée sur la plus grande cohorte américaine, *Agricultural Health Study (AHS)*, qui suit des agriculteurs et applicateurs de pesticides depuis 1993, et des revues systématiques (RS) suivi de méta-analyses (MA). On observe une diminution globale du risque de cancer chez les agriculteurs par rapport à la population générale, une nette diminution des cancers liés au tabac (tabagisme moindre) et un excès de risque de cancers hématopoïétiques et de la prostate. L'exposition professionnelle aux pesticides comprend plusieurs groupes de travailleurs : agriculteurs, applicateurs de pesticides et travailleurs industriels.

Pour les lymphomes non-hodgkinien (LNH), 7 MA ont été publiées

entre 1992 et 2009, incluant entre 6 et 47 études. Elles rapportent toutes un excès de risque (dont 5 statistiquement significatives) de LNH, tous travailleurs confondus. Chez les agriculteurs, 3 MA sur 5 rapportent un excès de risque statistiquement significatif ; l'AHS rapporte un excès de risque significatif de l'incidence et de la mortalité relative des LNH chez les applicateurs. L'expertise conclue à l'existence d'une présomption forte entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de LNH.

Pour le myélome multiple (MM), 6 MA ont été publiées entre 1992 et 2009, incluant entre 2 et 32 études. Chez l'ensemble des professionnels, 3 MA sur 6 montrent une augmentation statistiquement significative du risque et 2 sont à la limite de la significativité. Chez les agriculteurs, 3 MA sur 4 ainsi qu'une grande étude de cohorte dans les pays nordiques montrent un excès de risque significatif. L'AHS montre un excès de risque significatif de l'incidence et la mortalité relative de MM chez les applicateurs. Pour les travailleurs de l'industrie, 1 MA montre un excès de risque non significatif. L'expertise conclue à l'existence d'une présomption forte entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de MM. Pour les leucémies, 7 MA ont été publiées entre 1992 et 2009, incluant entre 5 et 30 études. Elles rapportent toutes un excès de risque chez l'ensemble des professionnels, mais 3 seulement sont statistiquement significatives et 2 à la limite de la significativité. Deux MA sur 3 montrent un excès de risque significatif chez les agriculteurs. L'AHS montre uniquement un excès de risque de

mortalité chez les applicateurs ; 1 MA sur 2 montre un excès de risque significatif chez les salariés de l'industrie de production. Il y a de nombreuses données significatives, mais les résultats ne sont pas convergents d'une MA à l'autre (leucémie lymphoïde chronique -LLC-, leucémie lymphoïde aiguë -LLA-, leucémie myéloïde chronique -LMC-...). L'expertise conclue à l'existence d'une présomption moyenne entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de leucémies.

La maladie de Hodgkin (MH) n'a fait l'objet que de très peu d'études : 4 MA ont été publiées entre 1992 et 2009, incluant entre 12 et 30 enquêtes. Chez tous les professionnels, 2 MA rapportent une augmentation significative du risque. Chez les agriculteurs, 2 MA sur 3 rapportent un excès de risque significatif. Aucun effet n'a été observé au sein de la cohorte AHS chez les applicateurs. Pour les salariés de l'industrie de production ; 1 MA sur 2 montre un excès de risque non significatif. L'expertise conclue à l'existence d'une présomption faible entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de MH.

Pour le cancer de la prostate, 3 MA ont montré un excès de risque significatif en population agricole, 1 MA un excès de risque significatif chez tous les professionnels, et 1 MA un excès de risque significatif chez les applicateurs. L'AHS montre également un excès de risque chez les agriculteurs et les applicateurs ; 1 MA a montré un excès de risque chez les salariés de l'industrie de production. L'expertise conclue à l'existence d'une présomption forte entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de cancer de prostate.

En conclusion, il y a une présomption forte entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les LNH et pour le cancer de la prostate toutes populations concernées, une présomption forte pour les MM sauf pour les salariés de l'industrie de production de pesticides ; une présomption moyenne pour les leucémies et une présomption faible pour la MH. Néanmoins, il est important de souligner que la présomption d'un lien ne signifie pas qu'il y a une preuve de causalité, et que toutes les MA ne sont pas nécessairement indépendantes : certaines sont des réactualisations d'autres et lorsque des MA sont faites sur un même sujet, des études vont se retrouver dans chacune d'entre elles.

## TRAVAIL DE NUIT ET CANCER

*A. Metlaine, Centre du sommeil et de la vigilance, Hôtel Dieu, Paris*

Il n'existe pas de définition consensuelle du travail de nuit. En France, il comprend tout travail effectué entre 21 h et 6 h du matin, au moins 3 nuits deux fois par semaine ou 270 h annuellement. Vingt pour cent de la population active française est concernée, soit environ 3 millions de personnes. Ce sont principalement des hommes bien que depuis les lois sur l'égalité professionnelle, la part des femmes dans les travailleurs de nuit augmente. S'il est pris en compte le travail entre 20 h et 24 h, alors 38 % des hommes et 24 % des femmes sont concernées. La tranche d'âge des hommes est plus élevée que celle des femmes (40-49 ans *versus* 20-29 ans). En Europe, 27 % des travailleurs sont concernés par cette modalité de travail. Le secteur de la santé est celui le plus représenté.

Dès 1995, une publication fait état

d'une relation possible entre le cancer du sein et le travail posté chez des hôtesses de l'air. En 2007, le CIRC classe le travail de nuit comme cancérigène probable pour l'homme (groupe 2 A). En 2008, l'exposition à la lumière la nuit est suspectée comme facteur de risque dans un rapport de l'INSERM. En 2009, le Danemark reconnaît dans ce cadre le cancer du sein comme maladie professionnelle. En 2010-11, le CIRC, tout en confirmant la classification de 2007, fait état d'une grande hétérogénéité dans les méthodologies d'approche du travail posté et formule des recommandations pour conduire des enquêtes épidémiologiques « exploitables ». En 2012, sont publiées, en France, des recommandations de bonne pratique pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit.

Les premiers travaux ont porté sur les personnels navigants, incriminant les voyages et le franchissement de fuseaux horaires comme explication à l'excès de risque de cancer du sein. En population générale ou chez les infirmières, la diminution du taux de mélatonine urinaire chez les travailleurs postés ou de nuit serait en lien avec l'augmentation du risque de cancer du sein.

Depuis 2004, bien que montrant un risque relatif en diminution (1,48 en 2004, 1,21 en 2013 et 1,14 en 2014), les méta-analyses mettent quand même en évidence une association. La dernière méta-analyse porte sur 1,7 millions de travailleurs à travers 18 études cas-témoins et 10 études de cohorte. La durée réduite de sommeil ne semble pas associée à un excès de risque de cancer du sein alors que c'est la modification chronobiolo-



## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

gique la plus importante chez les travailleurs de nuit.

En termes de recherche fondamentale, la surexposition à la lumière la nuit, les modifications de la sécrétion de la mélatonine agissant sur celle des œstrogènes et les perturbations du sommeil semblent être les facteurs principaux de cancérogénicité pour le sein. Paradoxalement, les études épidémiologiques ne retrouvent pas aussi nettement ces facteurs. Une étude de cohorte prospective incluant 79 932 infirmiers, pour un suivi de 10 ans, vient de débiter aux Pays-Bas et devrait permettre une meilleure exploration des effets du travail posté/de nuit et de la relation dose-exposition, avec la possibilité d'études génétiques, notamment sur les polymorphismes et les gènes de l'horloge biologique.

### ARDCO, ARDCO-NUT : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES CONCERNANT LE RISQUE DE DIFFÉRENTS CANCERS APRÈS EXPOSITION À L'AMIANTE DANS UN PROGRAMME DE SUIVI POST-PROFESSIONNEL MULTIRÉGIONAL FRANÇAIS

*J.C. Pairon, Unité fonctionnelle de pathologie professionnelle, Créteil ; C. Paris, Centre de consultation de pathologie professionnelle, Nancy*

La conférence de consensus de 1999 sur le suivi médical avait fait un certain nombre de recommandations, notamment dans le champ de l'évaluation des expositions et la pratique du scanner thoracique. À la suite de celle-ci, une étude expérimentale multirégionale a été mise en place, le programme SPPA (suivi post professionnel amiante), relayé par le programme ARDCO (*Asbestos related disease cohort*) développé

en Aquitaine, Haute- et Basse-Normandie et Rhône-Alpes. La cohorte ARDCO est constituée de 16 885 répondants avec 91 % d'hommes et une majorité de sujets entre 60 et 74 ans. Les volontaires de la cohorte ARDCO ont répondu à un questionnaire standardisé et les hygiénistes ont pu définir un « groupe d'exposition carrière » et calculer un index d'exposition cumulée (IEC) pour chaque métier exercé durant la vie professionnelle. Un sous-groupe de cette population (n = 4 200) a bénéficié d'une enquête nutritionnelle (ARDCO-NUT). Une autre sous-population (APEXS) est représentée par les sujets ayant bénéficié d'un scanner thoracique.

D'abondantes données existent entre l'exposition à l'amiante et la survenue de nombreuses pathologies : plaques pleurales, asbestose, cancers du poumon, du larynx ou des ovaires, mésothéliome. En revanche, des questions demeurent sans réponse : lien entre plaques pleurales et cancers respiratoires, entre exposition à l'amiante et différents cancers digestifs, opportunité ou non de proposer un dépistage du cancer du poumon dans ces populations...

La population APEXS comprend 5 287 sujets masculins avec un scanner interprétable. Parmi eux, un peu plus de 20 % présentent des plaques pleurales, considérées comme « typiques » dans la majorité des cas (bilatérales, épaisseur > 2 mm et étendue > 1 cm). Dix-sept cas incidents de mésothéliome pleural ont été identifiés. Les résultats montrent, après ajustement sur la latence et l'IEC, que le fait d'avoir des plaques pleurales au scanner est associé à un surrisque significatif (*hazard risk* = 6,8 [2,2-21,4]) de développer un méso-

théliome pleural. La présence de plaques pleurales apparaît donc être un facteur de risque indépendant pour la survenue du mésothéliome pleural. En analyse multivariée, le fait d'avoir des plaques pleurales pariétales ou diaphragmatiques, après prise en compte du tabagisme et de l'IEC, est également associé à un surrisque de décès par cancer bronchique.

Des résultats récents indiquent une relation dose-effet significative entre l'incidence du cancer colique et l'exposition à l'amiante, notamment pour les sujets ayant moins de 40 ans de latence. Cette relation est ajustée sur les facteurs de risque du cancer colique. Une relation significative est également retrouvée avec la présence de plaques pleurales. Là encore, l'effet est majoré quand une latence inférieure à 40 ans est prise en compte (ajusté sur l'IEC).

### PROJET NET-KEEP – EVALUATION PAR QUESTIONNAIRE DES EXPOSITIONS À DES CANCEROGÈNES BRONCHIQUES PROFESSIONNELS

*C. Paris, Centre de consultation de pathologie professionnelle, Nancy*  
Alors que les cancers bronchiques attribuables aux expositions professionnelles ont été estimés entre 2 713 et 6 051 par l'InVs en 1999, le nombre de ceux indemnisés au titre d'une MP en France varie entre 1 000 et 1 200 cas par an depuis plusieurs années. Les raisons de la sous-déclaration sont multiples mais une des principales est l'absence d'identification des expositions du passé professionnel. Par ailleurs, en dehors des CCPP, les praticiens généralistes ou spécialistes ne peuvent avoir

qu'une vision partielle des conditions d'exposition professionnelles anciennes à des cancérigènes. Il est donc nécessaire de développer des outils de repérage de celles-ci, applicables à une large échelle avec des conditions définies de sensibilité et de spécificité. À partir d'approches complémentaires que sont l'analyse du *cursus laboris*, les questionnaires par tâches, le repérage par branche d'activités, deux questionnaires ont été conçus et testés : un « tâches » et un autre « métiers/secteurs d'activités ». Sept nuisances professionnelles ont été retenues pour cette évaluation (amiante, hydrocarbures aromatiques polycycliques -HAP-, silice, chrome et travaux de peinture). Chacun de ces questionnaires a été décliné en version auto-questionnaire et interview. Cinq centres de recrutements ont inclus 1 032 sujets. Les résultats de cette première étude en France montrent que le questionnaire « tâches » présente des avantages pour le repérage rétrospectif des expositions professionnelles et peut être une base pour la proposition de déclaration en maladie professionnelle. Ces questionnaires sont accessibles à l'adresse : [https://enquetes.inrs.fr/netkeep/accueil\\_netkeep/accueil.htm](https://enquetes.inrs.fr/netkeep/accueil_netkeep/accueil.htm)

## ÉVALUER ET GÉRER LES RISQUES LIÉS À DES EXPOSITIONS COMPLEXES

**G. Lasfargues, ANSES, Maisons-Alfort**

Les expositions professionnelles sont très souvent caractérisées par une complexité rendant difficile l'évaluation précise des risques qui peuvent en découler. Deux expertises collectives réalisées par l'ANSES en 2013 et 2014, concernant les bitumes et les nanomaté-

riaux, illustrent bien cette problématique actuelle.

Les produits bitumeux sont utilisés aujourd'hui dans 90 % des cas par le secteur de la construction et l'entretien des routes (5 000 à 85 000 salariés) et dans 10 % des cas par le secteur de l'étanchéité des toitures/terrasses (7 000 à 8 000 salariés). Depuis l'an 2000, les liants bitumineux ont progressivement pris la place des dérivés de la houille, goudrons, brais et huiles. Ils peuvent être classés selon leurs propriétés physico-chimiques ou selon les propriétés mécaniques attendues du revêtement final. La composition des produits bitumeux est très complexe, on considère qu'il y a plus de 10 000 composés : HAP (dont le benzo[a]pyrène), HAP méthylés, S-HAP, A-HAP, composés organiques volatils (COV)... sans compter les nombreux additifs (fluxants, dopes d'adhésivité, métaux et agents captant le sulfure d'hydrogène, polymères, fibres, émulsifiants...) intégrés pour conférer les propriétés physico-chimiques et mécaniques attendues. En pratique, il est impossible d'identifier de manière exhaustive et de quantifier l'ensemble des constituants. L'évaluation des dangers et des risques sanitaires *via* une analyse des données doit donc considérer la substance « bitume » dans sa globalité. De plus, au niveau réglementaire, il n'y a aucune classification harmonisée au niveau européen pour les substances bitumineuses, cependant certains additifs utilisés sont classés « dangereux » (CLP).

En 2011, le CIRC a évalué la cancérogénicité de l'exposition des travailleurs de différents groupements professionnels aux émissions de bitumes, et a considéré que la pose

de produits d'étanchéité à base de bitumes oxydés était probablement cancérigène pour l'Homme (2A), et que l'asphaltage à base de bitumes durs et la pose d'enrobés à base de bitumes routiers étaient possiblement cancérigènes pour l'Homme (2B). Le CIRC a conclu à l'observation d'une association positive entre les expositions professionnelles aux liants bitumineux et à leurs émissions, et l'apparition de cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures chez les travailleurs lors de la pose de produits d'étanchéité ou lors de l'asphaltage. L'évaluation des expositions est limitée du fait de l'absence de consensus international concernant les méthodes de mesure atmosphérique, l'exposition cutanée aux HAP est difficile à quantifier. Considérant que les voies d'exposition sont l'inhalation, le contact cutané et éventuellement l'ingestion par le contact mains-bouche, il faudrait identifier des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) ; la plupart des études actuelles sont centrées sur les métabolites des HAP, sans relation dose-effet mise en évidence. Pour caractériser l'exposition, les experts ont retenu l'approche comparative qui vise à retenir la confrontation des procédés avec les postes de travail, en recensant les paramètres les plus influents : la distance du travailleur par rapport à la source des émissions bitumineuses, la température d'application des produits, le débit ventilatoire lié à l'activité du travailleur, la durée-fréquence d'exposition des travailleurs. D'autres paramètres sont considérés comme influents (substances, technologies, météo...) mais ne peuvent être qualifiés, faute de données disponibles.

## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

Certains postes ressortent comme étant *a priori* les plus concernés par des niveaux d'exposition importants : conducteurs-finisseries, tireurs au râteau et régleurs pour les enrobés ; gravillonneurs, opérateurs-lances pour les enduits superficiels ; aide-asphalteurs, asphalteurs et régleurs-finisseries pour l'asphaltage ; brouetteurs, ratisseurs d'enrobés à chaud et préparateurs de fissures pour les réfections et petits chantiers ; étancheurs, aide-étancheurs pour l'étanchéité. Les opérations de rabotage et le recyclage des produits bitumineux sont à ce jour des sources de préoccupation dans la mesure où de l'amiante ou d'autres fibres ou composés chimiques seraient remis en circulation atmosphérique au moment des opérations.

La prévention collective consiste à encourager la mise en place, sur le chantier, de systèmes d'aspiration des fumées et/ou de ventilation adéquats lors de travaux en espace confiné et à préconiser l'utilisation d'engins de chantier avec systèmes intégrés de captage de fumées. Elle consiste également à sélectionner les produits et procédés d'application les moins exposants (au regard des connaissances disponibles) ; respecter les consignes de température propres à l'utilisation de chaque produit bitumineux ; privilégier les émulsions de bitume permettant la réduction des fumées émises en travaillant « à froid » en dessous de 60 °C ; privilégier les températures d'application d'asphalte les plus faibles (inférieures à 200 °C) ; substituer les produits de nettoyage des outils et/ou des mains dangereux (par exemple les solvants de type gasoil) ; éviter de mettre en œuvre le procédé de collage au bitume

fondu dans le cadre des travaux d'étanchéité et privilégier l'utilisation des membranes collées à froid (auto-adhésives). Les autres recommandations de prévention sont : l'adaptation de l'organisation du travail (tels le décalage des horaires pour minimiser la co-exposition entre le rayonnement solaire et les produits bitumineux, la rotation des postes de travail permettant aux travailleurs d'alterner entre différentes tâches...) ; la prévention individuelle (tels que le renouvellement des vêtements de travail et la prise de douche sur le lieu du chantier, l'adaptation des équipements de protection individuelle...).

Actuellement, de plus en plus d'articles paraissent sur les nanomatériaux (NM), mais beaucoup concernent les effets environnementaux et assez peu la toxicité humaine. Dans la pratique, chaque cas est particulier et l'approche pluridisciplinaire est indispensable pour améliorer la connaissance des risques. Pour une même espèce chimique, la toxicité des NM varie selon la structure dans laquelle ils sont insérés, mais aussi selon leur taille et la distribution des tailles, l'état d'agrégation/agglomération, la morphologie, la surface spécifique/surface disponible, la composition (impuretés, phases cristallines...), l'état et la charge de surface, la solubilité et la dispersibilité. Il est donc nécessaire de caractériser les paramètres physicochimiques du NM. Concernant les dangers, des études récentes confirment les propriétés de biopersistance de certains NM dans l'organisme humain et leur capacité à traverser les barrières alvéolo-capillaire, intestinale et cutanée. Des effets génotoxiques *in vitro* et *in vivo* sont rapportés pour certains NM (nanotubes de carbone

-NTC-, dioxyde de titane -TiO<sub>2</sub>), ou des effets cancérigènes chez l'animal pour certaines nanoparticules métalliques ou NTC. Des effets sur le système immunitaire sont également rapportés (inflammation, immunosuppression, effets adjuvants). Des expositions *in utero* et postnatales sont possibles.

En France, l'obligation de déclaration permet, *via* la base R-Nano, une meilleure connaissance des NM sur le marché national. En 2013, 3409 déclarations ont été déposées (68 % provenant de distributeurs, 22 % d'importateurs, 6 % de producteurs, et 4 % d'acteurs « autres ») qui représentent 400 000 tonnes de substances à l'état nanoparticulaire mises sur le marché français cette année-là. La grande majorité est le noir de carbone, mais également le dioxyde de silicium, le carbonate de calcium et le TiO<sub>2</sub>. Ces substances sont très présentes dans les usages de la vie courante (bâtiments, agro-alimentaire, textiles...). Les trois enquêtes réalisées jusqu'à maintenant sur l'état des lieux des marchés sont peu fiables. Des études *a priori* parmi les populations les plus exposées sont nécessaires, de même que l'organisation des conditions d'une gestion graduée des risques en milieu de travail, ou « *control banding* ». Cet outil d'évaluation, d'aide à la décision et à la traçabilité des dangers et des expositions est également un élément du processus global d'amélioration continue de la gestion de la sécurité au travail. Mais il ne s'agit pas d'une garantie de la protection effective des travailleurs, ni d'un substitut aux obligations réglementaires de l'employeur, ni d'une méthode figée dans le temps, et ne peut être adaptée à toutes les situations. Il consiste à

croiser des données de bandes de dangers avec des bandes d'expositions disponibles.

Une évaluation de risque au cas par cas apparaît difficile à appliquer sur une large échelle. Il semble donc nécessaire de rassembler les NM par famille en fonction de leurs effets ; d'évaluer la pertinence de nouvelles approches (*safer by design*, *Quantitative nanostructure – activity relationship -QNAR*, arbre décisionnel en fonction des étapes du cycle de vie...) ; d'évaluer les risques suivant une approche pragmatique pour mieux orienter la maîtrise des risques pour la population générale et professionnelle ; d'élaborer des fiches de données de sécurité spécifiques aux NM. Les différentes recommandations en matière de réglementation sont : caractériser l'apport des données issues de la déclaration obligatoire en matière de connaissance ; abaisser les seuils de déclenchement pour l'enregistrement des NM dans le règlement REACH (en cours de réflexion) ; réfléchir à la pertinence d'un étiquetage des produits contenant des NM ; engager des études de faisabilité de classification réglementaire de familles de NM manufacturés...

## AGIR EN PRÉVENTION

### VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE : ÉVOLUTION DES MÉTHODES D'ÉVALUATION POUR LES CANCÉROGÈNES

*M. Falcy, INRS, Paris*

La métrologie atmosphérique et la surveillance biologique sont deux approches complémentaires pour

évaluer les niveaux d'exposition des professionnels à des substances. Même dans le cas de substances cancérigènes, dont la plupart est jugée actuellement sans seuil d'action, il est important que les préventeurs puissent disposer de valeurs limites atmosphériques pour guider leurs actions préventives.

L'élaboration des VLEP est réalisée depuis plusieurs années sur requête de la Direction générale du travail (DGT). Le dispositif français comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (phase confiée à l'ANSES) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de VLEP contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'orientation sur les conditions de travail (COCT) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture (CNS-HTA). L'objectif de cette phase est de discuter de la possibilité de mettre en place les valeurs limites conseillées et de déterminer d'éventuels délais d'application en fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des VLEP a été confiée à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) (devenue ANSES) dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST). Pour réaliser cette mission, l'Agence a créé un Comité d'experts spécialisés (CES) composés de spécialistes de diverses disciplines (toxicologues,

médecins, analystes, épidémiologistes...). Dans sa configuration actuelle, le CES tient des réunions plénières pour évaluer les rapports fournis notamment par d'autres CES ou groupes de travail de l'Agence, mais également élaborer des documents méthodologiques. Au niveau atmosphérique, trois types de valeurs sont recommandés par le CES :

- une valeur limite d'exposition 8 heures (VLEP-8h) ;
- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) ;
- une valeur plafond, valeur à ne dépasser à aucun moment de la période de travail.

En ce qui concerne les cancérigènes, la première tâche est de déterminer si le mécanisme de cet effet est considéré à seuil ou sans seuil. Cette étape est fondamentale pour établir le mode de calcul de la VLEP. Les substances cancérigènes à seuil sont celles qui n'ont pas d'action génotoxique directe dans une série d'études explorant les différents mécanismes de la génotoxicité. En cas de résultat douteux ou d'une évaluation insuffisante, c'est l'hypothèse du cancérigène sans seuil qui est retenue.

Pour des substances considérées comme **cancérigènes ayant un seuil d'effet**, le CES VLEP élaborera une VLEP-8h selon les mêmes modalités que pour des effets toxiques non cancérigènes (hépatiques, rénaux, neurologiques...). Une dose (ou concentration) sans effet sera recherchée dans les études expérimentales ou épidémiologiques pour l'effet cancérigène, et cette valeur sera pondérée par des facteurs d'ajustement (ou

## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

facteurs de sécurité ou d'incertitude). La valeur de ces facteurs tiendra compte de la gravité de l'effet évalué.

Pour des substances considérées comme **cancérogènes sans seuil d'effet**, la manière d'aborder le problème varie selon les pays. Les 4 attitudes le plus souvent rencontrées sont :

- le refus d'établir une valeur réglementaire pour une substance sans seuil du fait de la gravité de l'effet. Cette attitude prive néanmoins les préventeurs d'un jalon dans la mise en place des mesures de prévention ;

- l'élaboration d'une valeur basée uniquement sur les possibilités techniques en matière de prévention. Cette attitude est pratique mais ne tient aucun compte des résultats quantifiés sur la substance considérée et peut ne pas inciter à améliorer la prévention ;

- élaboration d'une VLEP pragmatique basée sur un effet critique différent de l'effet cancérogène. Le calcul se fait en prenant en compte la dose (ou concentration) sans effet et en lui appliquant des facteurs d'ajustement. Cette méthode est retenue dans certains cas où les données sur l'effet cancérogène ne permettent pas une évaluation chiffrée ;

- calcul d'une VLEP basée sur un niveau de risque. Pour ce faire, il est indispensable que les études (expérimentales ou épidémiologiques) aient fourni des résultats chiffrés permettant un calcul de la relation dose/effet. Le résultat sera alors donné sous la forme d'un excès de risque à  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$ .

Le CES VLEP élabore des valeurs à partir des 2 dernières attitudes. L'établissement de ces valeurs nécessite naturellement une

étude complète et détaillée de la littérature et des études réalisées. Les résultats ne sont pas figés et peuvent être modifiés par la publication de nouveaux éléments mécanistiques ou toxicologiques. Il faut enfin noter que dans de nombreux cas, il n'est pas possible d'élaborer une VLEP pour un cancérogène du fait de l'absence de données chiffrées fiables, notamment météorologiques, permettant de déterminer une relation dose/réponse.

### ÉTABLISSEMENT DE VALEURS LIMITES BIOLOGIQUES : LE CAS DES CANCÉROGÈNES

*F. Pillière, INRS, Paris*

L'évaluation des niveaux d'exposition des travailleurs à des substances chimiques passe par différentes approches complémentaires pouvant impliquer la mesure des substances dans l'atmosphère de travail, la mesure de la contamination surfacique des postes de travail et la surveillance biologique des travailleurs. Cette dernière a pour caractéristique d'intégrer l'ensemble des voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (inhalatoire, cutanée, digestive) et des sources d'exposition.

La surveillance biologique consiste à mesurer, dans les matrices biologiques (tissus, excréments, sécrétions ou air expiré) de travailleurs exposés à des substances chimiques, des indicateurs biologiques d'exposition (IBE). Ceux-ci peuvent être la substance mère et/ou ses métabolites.

Les scientifiques des CES de l'ANSES ont souhaité, pour certaines substances étudiées dans le cadre du programme de travail élaboré avec le Ministère chargé du travail, compléter les recom-

mandations de valeurs limites atmosphériques par la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et/ou de valeurs biologiques de référence (VBR). Il s'agit d'identifier les IBE pertinents dans le cadre d'un suivi biologique des expositions en milieu professionnel et de leur associer ou non des VLB (ou concentrations limites des IBE pertinents pour les professionnels exposés). Le CES a élaboré une méthodologie pour la construction de ces valeurs qui, en fonction des données disponibles, n'ont pas la même signification.

Les VLB sont développées à l'ANSES à partir de la littérature scientifique publiée<sup>2</sup>. Si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose-réponse, les VLB seront construites à partir de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérogènes sans seuil). En l'absence de telles données pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h recommandée par l'ANSES. Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un effet différent du cancer, qu'une VLB sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières ne garantissent pas l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Les experts recommandent également, lorsque cela est possible, des VBR. Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préféren-

2. Les recommandations de VLB sont disponibles en libre accès sur le site internet de l'ANSES : [www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2009sa-0339Ra.pdf](http://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2009sa-0339Ra.pdf)



tiellement pour les IBE) ou dans une population de professionnels non exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effet). Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'IBE mesurées chez des professionnels exposés

Deux exemples permettent d'illustrer la méthodologie.

Dans le cas de l'acrylamide, le manque de données a limité le choix des indicateurs biologiques recommandés aux aduits de l'acrylamide à l'hémoglobine. Lors de l'évaluation des effets, les experts ont considéré l'acrylamide comme un cancérigène sans seuil d'effet (mésotéliome testiculaire). Les données de la littérature scientifique ne permettaient pas de relier des concentrations de biomarqueurs d'exposition aux données de cancérigénicité pour l'acrylamide. Les études de neurotoxicité (effet critique retenu à défaut de données permettant de relier les concentrations d'IBE et le niveau de risque de mésotéliome testiculaire) ont été écartées dans la mesure où elles présentaient des limites méthodologiques. Ainsi, il n'a pas été jugé pertinent de recommander de VLB sur la base d'un autre effet que le cancer. En population générale, une grande enquête européenne (5 686 adultes) a été retenue pour proposer des VBR (en distinguant le statut tabagique).

Le cadmium (Cd) sanguin, reflet de l'exposition récente, peut être utilisé comme indicateur biologique dans le cadre du suivi médical pour le contrôle des expositions.

Le Cd urinaire, reflet de l'exposition chronique, est plutôt retenu comme indicateur biologique afin de prévenir la toxicité tubulaire du Cd à long terme. Bien que le Cd soit considéré comme un agent cancérigène, il n'a pas été possible de relier cet effet aux concentrations d'IBE. À défaut, c'est la néphrotoxicité du Cd qui a été retenue comme effet critique à long terme. Deux marqueurs précoces de néphrotoxicité, la  $\beta$ 2-microglobuline et la protéine transporteuse de rétinol urinaires, ont été retenus comme indicateurs biologiques d'effet. Les études épidémiologiques permettent d'établir une relation dose-réponse entre les marqueurs de tubulopathie et les concentrations urinaires et sanguines de Cd. Des VLB pragmatiques ont pu être recommandées. En population générale, l'Étude nationale nutrition santé (ENNS), dont les résultats ont été publiés en 2009 par l'InVS, permet d'avoir des données concernant quasiment 2 000 adultes (métaux ou métalloïdes, pesticides, polychlorobiphényles...). Elle a permis de recommander des VBR pour le Cd sanguin et le Cd urinaire (en distinguant le statut tabagique). Des VBR ont également pu être calculées pour les marqueurs de néphrotoxicité à partir d'études de terrain.

Afin d'aider le médecin du travail qui souhaite mettre en place une surveillance biologique des expositions pour les salariés exposés à des produits chimiques, et notamment à des cancérigènes, un outil a été développé à l'INRS depuis 2003 : la base de données Biotox ([www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox))<sup>3</sup>. Elle met à disposition des informations scientifiques régulièrement mises à jour sur les substances et les IBE

correspondants et donne des informations pratiques concernant les dosages (modalités de prélèvement, de transport...) et les laboratoires susceptibles de les réaliser. Les valeurs de référence pour chaque IBE, quand elles existent, sont mentionnées et sont revues annuellement. Une trentaine de substances ou familles de substances considérées comme cancérigènes est recensée dans Biotox. La poursuite des travaux du CES VLEP de l'ANSES pour l'élaboration de recommandations de VLB est indispensable ; cela passe entre autre par l'amélioration des connaissances épidémiologiques, toxicologiques et toxicocinétiques, point central des besoins pour l'élaboration de ces valeurs biologiques. En effet, les expertises sont souvent limitées par l'absence de données, que ce soit pour établir une relation dose-réponse mais aussi pour caractériser la relation entre les concentrations atmosphériques et celles de biomarqueurs ou même pour extrapoler des données de toxicologie chez l'animal à des concentrations attendues chez l'Homme. À cet effet, une réflexion est en cours sur la pertinence de constituer une base de données nationale centralisant les résultats des examens biométriologiques prescrits par les médecins du travail qui permettrait une exploitation collective des données à des fins de prévention. De nombreuses pistes doivent être abordées, en concertation avec différents acteurs de la recherche, de terrain ou institutionnels, afin d'améliorer les connaissances concernant les biomarqueurs (études en milieu professionnel intégrant des mesures de biomarqueurs d'exposition mais aussi d'effet, études expérimentales, dé-

3. Voir dans le même numéro l'Info à retenir pp. 9-11

## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

veloppement de modèles toxicocinétiques à base physiologiques...)). Le développement de VBR pour la population générale permet d'apprécier la part de l'exposition liée à l'activité professionnelle. Pour cela, les enquêtes nationales sont indispensables afin d'avoir un aperçu des imprégnations de la population générale pour de nombreuses substances ou familles de substances. D'autres pays disposent d'ailleurs de données rapportées de grandes enquêtes nationales depuis plusieurs décennies (*National Health and Nutrition Examination Survey -NHANES- aux États-Unis, German Environmental Survey -GerES- en Allemagne*).

### **ACTION DES PRÉVENTEURS DE L'ASSURANCE MALADIE-RISQUES PROFESSIONNELS. POINT D'ÉTAPE ET PERSPECTIVES**

*M. Haberer, CARSAT Alsace-Moselle, Strasbourg*

Les préventeurs de l'Assurance maladie-risques professionnels ont parmi leurs actions prioritaires la prévention de l'exposition des salariés à des agents CMR. Le Plan national d'actions coordonnées 2009-2012, établi pour l'ensemble des caisses, avait comme objectif commun l'accompagnement de 5000 entreprises pour soustraire 50000 salariés aux risques chimiques. L'action des CARSAT sur cette même période a permis de réaliser 5400 actions de prévention en entreprise touchant 76000 salariés exposés à au moins un agent CMR. Le bilan de ce plan est contrasté puisqu'il varie en fonction du secteur d'activité et de l'engagement des branches professionnelles. L'identification des freins et des leviers interve-

nant dans les mécanismes de la prévention du risque chimique devrait permettre la progression de la démarche à l'avenir. Quatre secteurs d'activité ont été retenus pour la période 2014-2017 afin de les accompagner dans la diffusion et la mise en place des préconisations en matière de prévention des agents CMR. Il s'agit des pressings avec l'utilisation du perchloréthylène, de la chaudronnerie avec l'émission des fumées de soudage, de la plasturgie et du nautisme avec le styrène et du contrôle technique des véhicules légers et poids lourds avec l'émission de fumées de moteur diesel. L'objectif sera d'harmoniser, au niveau national, les approches et la démarche de prévention et d'évaluer les actions au regard de la mobilisation des secteurs concernés et des modifications durables de la prévention du risque CMR. En fonction des constats faits régionalement, les caisses continueront à travailler, localement, sur d'autres secteurs d'activité et d'autres nuisances.

### **QUELLE STRATÉGIE POUR PROMOUVOIR LA SUBSTITUTION : EXEMPLES FRANÇAIS ET ÉTRANGERS ; IMPACT DES RÉGLEMENTATIONS**

*H. Bastos, ANSES, Maisons-Alfort*

Au sens du Code du travail et des différentes directives européennes, la substitution est l'une des principales mesures de prévention à mettre en œuvre. Cependant, il existe peu d'informations sur l'effectivité de cette disposition. Une étude de 2010 avait constaté que la substitution n'était pas la première mesure mise en place dans les entreprises, du fait, notamment, de la complexité de sa mise en œuvre.

Toutefois, les principales motivations évoquées pour agir étaient les facteurs économiques (coûts, ressources, concurrence...) pour 39 % des répondants puis les facteurs réglementaires (législation, normes...) pour 28 %.

Les outils disponibles pour donner de l'information sont nombreux (site [www.substitution-cmr.fr](http://www.substitution-cmr.fr) en France, [www.Catsub.eu](http://www.Catsub.eu) au Danemark, les fiches d'aide à la substitution de l'INRS). D'autres sont plus spécialisés tels Basta pour les professionnels de la construction, les bases de données de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), *Risctox* ou *eChemPortal* de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) qui donnent des informations sur les dangers des substances chimiques. Des outils méthodologiques existent également, mais sont souvent plus compliqués à utiliser dans les TPE/PME si les compétences ne sont pas disponibles. Ces outils permettent d'identifier des substituts potentiels sur la base de similitudes chimiques ou proposent des méthodes d'analyse comparatives de substances chimiques au regard de leur toxicité pour l'environnement, la santé humaine ou leurs caractéristiques physico-chimiques. Enfin, des outils existent afin de promouvoir la substitution, tels que la taxation, la commande publique, les aides à la recherche (programme *liveplus* au niveau européen par exemple), les programmes d'incitations financières (par les CARSAT ou Agences de l'eau par exemple), les conventions de l'État avec les partenaires institutionnels et les fédérations professionnelles, sans oublier le rôle des normes, labels... Au niveau de la réglementa-

tion européenne sur l'évaluation et le contrôle des substances chimiques, « REACH », l'enregistrement obligatoire des substances et l'information à l'intérieur de la chaîne d'approvisionnement sont des éléments importants. Enfin, la mise en place de la procédure d'autorisation vise à assurer que les risques générés par les substances extrêmement préoccupantes sont valablement maîtrisés, et que celles-ci sont progressivement remplacées par des solutions appropriées, tout en assurant le bon fonctionnement du marché intérieur de l'Union européenne. En pratique, lorsqu'un État membre identifie une substance préoccupante, il peut faire un dossier en vue de l'inscrire sur une liste des substances candidates à autorisation. Elle peut alors être inscrite à l'annexe XIV et ne pourra plus être utilisée sauf si autorisation. Celle-ci nécessite que l'industriel ait fourni un état des lieux des solutions de substitution (analyse des risques, faisabilité technique et économique) et, si ces dernières existent, un plan de substitution contenant un échéancier.

## « AMIANTE META » : PROJET POUR LA PRÉVENTION DES MALADIES LIÉES AUX EXPOSITIONS À L'AMIANTE

*A. Roméro-Hariot, INRS, Paris*

En 2013, 1 400 cancers liés à l'amiante ont été reconnus, représentant 83 % des cancers professionnels, pour les travailleurs du régime général. Il y a, à ce jour, environ 2 millions de travailleurs susceptibles d'être exposés.

Les critères dimensionnels, définis par l'OMS, des fibres d'amiante réglementaires sont : Longueur (L) > 5 µm, Diamètre (D) < 3 µm et rapport L/D > 3. La microscopie

à contraste de phase (MOCP) mesure les fibres dans l'air, mais ne permet ni de distinguer spécifiquement les fibres d'amiante, ni de comptabiliser les fibres les plus fines. Le comptage des fibres fines d'amiante (FFA) (D < 0,2 µm) nécessite le recours à la microscopie électronique en transmission analytique (META), tandis que les fibres courtes d'amiante (FCA) (L < 5 µm) ne sont actuellement pas comptabilisées. L'expertise réalisée en 2009 par l'ANSES confirme le caractère cancérigène des FFA et n'a pas pu exclure la toxicité des FCA. Elle préconise l'utilisation de la META pour intégrer les FFA en milieu de travail et préconise de réduire la VLEP-8h à 10 f.L<sup>-1</sup>.

Une campagne de mesurage sur 71 chantiers a recueilli 265 mesures. Elle a permis de valider la faisabilité du prélèvement en milieu professionnel en vue d'intégrer la META pour le contrôle de la VLEP, de déterminer les niveaux d'empoussièrement générés par le « matériau-technique » afin d'adapter les mesures de prévention et établir la distribution granulométrique des fibres d'amiante dans les échantillons.

À partir de l'exploitation des résultats de cette campagne, l'INRS a établi des préconisations : adopter la méthode META, former les laboratoires, mettre en place une procédure de contrôle de la VLEP en milieu de travail, mettre à disposition des évaluations des processus, mettre en place un programme de choix des appareils de protection respiratoire (APR), limiter les entrées en zones polluées et certains travaux, développer des techniques moins émissives et des APR plus performants, réévaluer le facteur de protection assigné (FPA) des APR, acquérir des données pour

la sous-section 4 (intervention sur matériel amianté). Certaines de ces préconisations sont prises en compte progressivement dans la réglementation : suppression de la notion d'amiante friable-non friable et prise en compte de la VLEP par META en 2012, obligation de certification étendue à toutes les entreprises du bâtiment en juillet 2013, puis aux entreprises de génie civil en juillet 2014, abaissement de la VLEP à 10 f.L<sup>-1</sup> prévu pour juillet 2015.

Le projet amiante-META, lancé en 2012, fait suite à ces préconisations. Les objectifs sont d'améliorer la prévention des risques professionnels liés aux expositions à l'amiante, produire des connaissances nouvelles sur l'amiante, publier des articles et guides pour améliorer la connaissance et accompagner dans leur démarche de prévention les entreprises, les maîtres d'ouvrage, le réseau prévention CNAMTS-CARSAT, les services de santé au travail, les pouvoirs publics et les collectivités. Ce projet s'articule autour de 6 axes :

- une étude visant à affiner la comparaison META-MOCP et confirmant la sous-estimation du nombre de fibres par MOCP ;
- la création d'une application Scol@miante alimentée par les données de mesurage réglementaire issues de la base SCOLA, permettant à tout public de disposer de niveaux d'empoussièrement selon le processus mis en œuvre, à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2015 ;
- une étude pour vérifier les FPA des APR en milieu de travail selon la méthode META ;
- la mise en place d'une formation obligatoire des laboratoires dans le cadre de leur accréditation (stratégie-prélèvement-analyse) ;
- l'accompagnement des fabri-

## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

cants et entreprises dans l'amélioration des matériels et techniques de traitement de l'amiante en développant des outils moins émissifs ;

● enfin, l'acquisition de connaissances pour les activités de sous-section 4 afin d'améliorer la démarche d'évaluation de leurs processus.

### CANCERS CUTANÉS : PRÉVENTION ET DÉPISTAGE

*M.T. Le Cam, Unité fonctionnelle de pathologie professionnelle, Créteil*

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents dans les populations blanches. Pour 90 %, ce sont des carcinomes développés au dépend des kératinocytes, facilement opérables et guérissables grâce à une détection précoce. Les mélanomes, développés au dépend des mélanocytes, avec une incidence croissante dans le monde entier et un taux de mortalité stable ou en baisse, sont beaucoup plus agressifs du fait de leur fort potentiel métastatique et peuvent survenir chez de jeunes adultes.

De nombreuses études montrent que l'exposition solaire est la principale cause environnementale retrouvée responsable, aussi bien de l'apparition des mélanomes que des cancers cutanés épithéliaux. L'exposition précoce et intense, les coups de soleil reçus dans l'enfance, l'utilisation de lampes à bronzer, les changements d'habitude de vie (voyage, habillement, mode du bronzage), l'allongement de la durée de vie sont autant d'éléments favorisant.

Concernant le **mélanome**, d'autres facteurs de risque ont été identifiés :

● les personnes de phototype clair I et II ;

● des antécédents personnels ou familiaux de mélanome ;

● le syndrome des naevi multiples (> 50 à 100) et/ou dysplasique (> 5 naevi atypiques) ;

● un naevus congénital ;

● l'immunosuppression (principalement les greffés d'organe) multiplie par 1,6 à 3,5 le risque de mélanome chez les européens.

D'un point de vue professionnel, l'incidence des mélanomes a été retrouvée plus élevée chez les soudeurs et chez les pilotes de ligne et le personnel navigant.

Diagnostiqué à tous les âges, avec un pic entre 40 et 50 ans, il reste exceptionnel avant la puberté. Il atteint principalement la peau mais peut également siéger sur l'œil (choroïde et conjonctive) ainsi que sur toutes les muqueuses. Seuls 20 % des mélanomes naissent à partir d'un naevus. La majorité apparaît en peau saine, sans lésion préexistante.

Le dépistage repose avant tout sur la clinique, la dermatoscopie et la surveillance. L'éducation de la population à l'auto-dépistage (dans 70 % des cas c'est le patient qui a détecté la lésion) et la formation des médecins au diagnostic précoce constituent la phase clé de la stratégie thérapeutique. Pour les patients à risque élevé de mélanome, le dépistage doit être réalisé régulièrement par un dermatologue. L'ensemble du tégument doit être examiné, y compris les zones « cachées ». Il faut repérer le grain de beauté différent des autres, la tache pigmentée d'apparition récente ou le naevus qui s'est modifié récemment et appliquer la règle ABCDE :

● Asymétrie de la lésion ;

● Bords irréguliers ;

● Couleurs inhomogènes (nuances du brun au noir, +/- zones dépigmentées) ;

● Diamètre supérieur à 6 mm ;

● Évolutivité (changement de taille, de forme, de relief et/ou de couleur).

Le pronostic, quel que soit le type anatomo-clinique, est lié à l'épaisseur tumorale, donc à la précocité du diagnostic, et à l'invasion ou non du ganglion sentinelle. La dissémination des métastases se fait à la fois par voie lymphatique et hémotogène.

Se protéger des rayons ultraviolets (UV) reste la meilleure prévention. En milieu de travail, la prévention collective comprend la quantification de l'exposition aux UV artificiels pour en déterminer le risque, la limitation des expositions par les mesures d'organisation du travail, l'utilisation d'écran, l'information du personnel sur les dangers du soleil et des UV.

Le mélanome ne figure dans aucun tableau de maladie professionnelle. **Les carcinomes cutanés** (aussi appelés épithélioma primitif) comprennent : le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde ou spinocellulaire.

Le *carcinome basocellulaire (CBC)* est le plus fréquent de tous les cancers. Sa malignité est essentiellement locale. Il doit être pris en charge tôt pour éviter une chirurgie mutilante. Ils surviennent sur les peaux claires, après 40 ans, prédominant sur les zones photoexposées (visage...) et sont corrélés à l'irradiation solaire cumulée. Les muqueuses sont épargnées. Il s'agit cliniquement d'ulcération chronique de croissance progressive présentant une bordure érythémateuse perlée. Le risque de nouvelle lésion après un diagnostic de CBC est estimé à 30 à 45 % à 5 ans. Le traitement est avant tout chirurgical.

Le *carcinome épidermoïde* se développe au dépend des kératinocytes de l'épiderme. Il peut apparaître spontanément ou être précédé d'une lésion cutanée « précancéreuse » avec une évolution en plusieurs phases chez le sujet de plus de 60 ans. Les facteurs étiologiques reconnus classiquement sont les expositions solaires cumulées, les radiations ionisantes, les dermatoses chroniques, l'immunosuppression. Certaines professions sont particulièrement exposées (agriculteurs, marins, ouvriers du bâtiment...) sans oublier les expositions à certains cancérogènes connus comme l'arsenic et les HAP présents dans les produits dérivés de la houille (goudron) et du pétrole (bitume). Il existe plusieurs formes cliniques :

- **La maladie de Bowen** cutanée correspond à un carcinome épidermoïde *in situ*. D'évolutivité lente, la lésion est souvent unique, survient plus volontiers chez le sujet de plus de 60 ans, sur les parties découvertes. Elle se présente sous forme d'une tache rouge sombre plus ou moins infiltrée, aux contours nets et irréguliers ayant tendance à s'accroître progressivement. Le traitement est chirurgical.

- **Le carcinome spinocellulaire (CSC)** peut survenir sur une lésion préexistante ou *de novo* sur la peau ou sur les muqueuses. Il associe un bourgeonnement, une ulcération et une infiltration cutanée sur une lésion chronique. La biopsie confirme le diagnostic. Sur le plan évolutif, le CSC a un potentiel métastatique, essentiellement ganglionnaire, estimé autour de 0,5 à 10 % pour les CSC des zones photo-exposées. La survie à 5 ans de ces CSC métastatiques est de 29 à 36 %. La chirurgie d'exérèse

large est le traitement de première intention. Le suivi consiste en une surveillance clinique rapprochée des récurrences et de l'apparition de nouvelles lésions.

Une reconnaissance en maladie professionnelle peut être obtenue pour les épithéliomas cutanés primitifs après exposition à l'arsenic (tableau n° 20D du régime général ou n° 10F du régime agricole), aux dérivés du charbon (tableau n° 16bis du régime général ou n° 35bis du régime agricole), aux huiles minérales dérivés du pétrole (tableau n° 36bis du régime général ou n° 25bis du régime agricole). Pour l'ensemble des cancers épithéliaux, il faut avant tout traiter et dépister des lésions précancéreuses et appliquer des mesures de protection solaire chez les sujets à risque.

Les kératoses actiniques (KA) sont les lésions précancéreuses les plus fréquentes. Très souvent rencontrées, elles sont les précurseurs des carcinomes épidermoïdes mais aussi des marqueurs de risque de CBC. Le risque d'invasivité est faible. Prédominant sur les régions découvertes, elles sont associées aux signes d'héliodermie. Elles peuvent apparaître sur une radiodystrophie ou sur une cicatrice chronique et atteindre les muqueuses. Le diagnostic est clinique. Elles débutent par des taches multiples jaunes ou brunes, planes ou légèrement surélevées. Elles se recouvrent d'un enduit kératosique gris ou brunâtre rugueux sec, dur et adhérent. La taille est souvent inférieure à 1 cm. Le traitement repose sur la cryothérapie ou sur l'application de traitements locaux. En cas d'hyperkératose exubérante, ces lésions peuvent prendre l'aspect de cornes cutanées.

## RECOMMANDATIONS EN SANTÉ AU TRAVAIL RELATIVES AU RISQUE CANCÉROGÈNE : STRATÉGIE D'ÉLABORATION

*C. Nisse, CHRU-Université de Lille 2 et Société française de médecine du travail (SFMT)*

Durant de nombreuses années, la surveillance médicale en médecine du travail était guidée par des dispositions réglementaires, mais l'obsolescence de certains textes au regard des données de la science a conduit le législateur à abroger, lors de la réforme de la médecine du travail, certaines dispositions relatives à la surveillance médicale renforcée (SMR). Le décret de janvier 2012 permet la modulation de la périodicité du suivi des salariés et laisse le « *médecin du travail juge des modalités de la SMR en tenant compte des recommandations de bonne pratique (RBP) existantes* », en accord avec le Code de déontologie médicale applicable à tout médecin qui, « *compte-tenu des données acquises de la science, est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées* ».

Selon la Haute autorité de santé (HAS), mandatée pour élaborer des RBP ou assurer leur diffusion, les recommandations s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et la sécurité des soins, constituent à un moment donné des synthèses rigoureuses des données scientifiques (pouvant évoluer dans le temps), sans dispenser le professionnel de santé d'adapter sa décision en fonction des circonstances. Elles permettent d'homogénéiser les pratiques. Les RBP doivent donc refléter les données acquises de la science et être élaborées selon une méthode rigoureuse ; dans le



## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

cas des RBP relatives aux cancers la co-labellisation HAS et INCa est sollicitée. L'indépendance des experts impliqués est nécessaire. Les 3 principales méthodes d'élaboration décrites par la HAS sont la méthode des *recommandations par consensus formalisé* synthétisant l'information et confrontant les avis contradictoires afin de déterminer un certain degré d'accord ; celle des *recommandations pour la pratique clinique*, méthode de référence, visant à rédiger un nombre restreint de recommandations concises et non ambiguës, gradées selon les niveaux de preuve scientifique ou, en leur absence, selon un accord d'expert ; et l'audition publique pour les thèmes donnant lieu à un débat social ou à forte composante en politique de santé. La SFMT s'est impliquée dans l'élaboration de recommandations en santé au travail relatives au risque cancérigène, en répondant à la sollicitation de la DGT, après enquête auprès des médecins inspecteurs du travail sur les besoins des médecins du travail. Plusieurs recommandations ont été élaborées depuis 2010<sup>4</sup>. Des « *recommandations pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes pulmonaires* » sont actuellement en cours d'élaboration.

4. Les recommandations en santé au travail sont disponibles notamment sur le site [www.rst-sante-travail.fr](http://www.rst-sante-travail.fr) (NDLR)

### FAIRE CIRCULER L'INFORMATION SUR LA PRÉVENTION DES CANCERS PROFESSIONNELS : L'EXEMPLE DE CANCERS PRO ACTU ET CANCERS PRO DOC

*C. Chauvet, P. Jordan, INCa, Boulogne Billancourt*

Devant la multitude d'informations sur la prévention des cancers professionnels et l'absence de

mutualisation, l'INCa a pris une initiative visant à l'amélioration de la circulation et de la diffusion de cette information. Il s'agit de l'élaboration et de la diffusion de 2 outils documentaires : un bulletin de veille trimestrielle *Cancers Pro Actu* et une base de ressources documentaires *Cancers Pro Doc*. Ces 2 outils sont à destination des médecins du travail et plus généralement des professionnels de la santé au travail et ont pour objectif de leur permettre d'être informé régulièrement sur la publication sur Internet de nouveaux outils, de documents utiles à la prévention des cancers professionnels et donc *in fine*, d'accéder rapidement et gratuitement à une information pertinente et actualisée. Les informations sont issues d'organismes de référence publics ou associatifs, et de sources essentiellement en français mais également quelques sources internationales en anglais. En 2010, l'INCa a réalisé une enquête auprès de 600 médecins du travail. Les résultats montraient l'intérêt de ces derniers pour la prévention des cancers professionnels puisque 93 % se déclaraient confrontés au risque de cancer en milieu professionnel et à leur prévention, et disposant d'informations régulières sur les outils utiles à celle-ci. Mais seulement 64 % des médecins interrogés se disaient satisfaits de leur possibilité d'actualiser leur connaissance sur cette thématique.

Depuis 2010, un groupe interinstitutionnel rassemblant les principaux organismes travaillant sur la prévention des cancers professionnels s'est mis en place. En 2011, une veille documentaire a été instaurée pour recenser l'existant en matière de documentation et ce qu'il était possible d'élaborer. En 2011-2012,

a commencé l'élaboration des 2 outils documentaires *Cancers Pro Doc* et *Cancers Pro Actu* qui ont été évalués en 2012 auprès de 40 professionnels de la santé au travail. En 2013, les premières versions sous format pdf ont été diffusées sur Internet et en février 2014 les versions web définitives ont été mises en ligne. Ces outils ont été réalisés dans le cadre d'un groupe de travail restreint pluridisciplinaire et pluri-institutionnel rassemblant médecins du travail, documentalistes, chargés de mission en prévention. Le choix a été fait de cibler uniquement des outils, des documents destinés concrètement à la pratique des professionnels de la santé au travail (brochures d'information, pages web spécifiques, bases de données, avis, recommandations...). Sont exclus les articles scientifiques et les informations juridiques.

Le bulletin de veille *Cancers Pro Actu* est élaboré de la façon suivante. Un logiciel de veille permet d'automatiser la surveillance des sources internet sélectionnées et la collecte des documents. Puis une équipe de l'INCa effectue une première sélection des documents collectés et rédige une fiche de présentation appelée notice. Cette première sélection est envoyée à un groupe de travail qui ajoute, complète, supprime des documents et sélectionne ceux qui seront intégrés dans le bulletin de veille et la base *Cancers Pro Doc*.

Sur la page d'accueil du site <http://cancerspros.e-cancer.fr>, un système d'onglets permet de basculer de *Cancers Pro Doc* à *Cancers Pro Actu*. Les documents sont classés selon 4 thématiques : facteurs de risque, gestion des risques, métiers, pathologies/organes. Chaque document est caractérisé en fonc-

tion de son niveau de synthèse, de la cible (médecin, autre préventeur, grand public), du niveau d'approfondissement des thématiques (cancers professionnels / cancers généralités / expositions professionnelles). Le bulletin de veille est disponible au format html et peut être téléchargé au format pdf. Il existe également un archivage de ces bulletins de veille. Le site dispose aussi d'un moteur de recherche simple ou avancée. La recherche peut s'effectuer dans le titre, le résumé des documents et les résultats peuvent être filtrés en fonction de la source, la langue et la date de parution...

Depuis 2013, 8 numéros de *Cancers Pro Actu* ont été diffusés. La base de données *Cancers Pro Doc* comporte plus de 300 références de documents. Actuellement, il y a plus de 1 000 abonnés au bulletin de veille, 50 % étant des médecins du travail. En 2016 est prévue une évaluation de ces 2 outils qui s'effectuera à partir d'une enquête auprès des utilisateurs et à partir des données de consultation du bulletin de veille et du site Internet.

## **CANCERS CUTANÉS ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX UV SOLAIRES – UN SUJET BRÛLANT**

*D. Vernez, Institut universitaire romand de santé au travail (IST), Lausanne, Suisse*

Les UV reçus au niveau de la surface terrestre sont essentiellement des UV A et B, les UV C étant filtrés dans les strates supérieures de l'atmosphère. L'irradiance ambiante est difficile à analyser. En effet, elle n'est pas seulement composée des rayonnements directs mais également de ceux venant de la diffusion dans l'atmosphère et de la

réflexion du sol. Les travailleurs en extérieur sont largement exposés et ces expositions sont difficiles à évaluer en raison de la variabilité des conditions d'exposition et de la variabilité anatomique. Il existe un lien entre la survenue de CSC et CBC et l'exposition professionnelle de certains travailleurs en extérieur.

Des mesures ont été réalisées sur une centaine de salariés du bâtiment travaillant en altitude et en extérieur. Les résultats ont mis en évidence de fortes expositions pouvant aller jusqu'à 50 ou 70 doses érythémales journalières (SED) (valeur limite de 0,3 SED). Les limites de ces métrologies sont nombreuses (variabilité anatomique avec nécessité d'un grand nombre de capteur, vérification des moments d'exposition...) et les messages de prévention restent généraux et bien peu adaptés aux expositions professionnelles chroniques. Un outil d'évaluation de l'exposition au rayonnement solaire (SimUVEx) a été développé grâce à une collaboration entre l'IST, le Centre universitaire informatique de l'université de Genève, l'Office fédéral de météorologie et de climatologie (MétéoSuisse) et l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive. Le but était de calculer une dose reçue via des mannequins numériques et d'établir le profil d'exposition annuel, représentant la dose journalière distribuée sur l'année. Cet outil différencie la part de la dose directe, de la dose diffuse et de la dose due à la réflexion, montrant que la dose reçue provient majoritairement de la source diffuse. Les messages de santé publique visent essentiellement à éviter la source directe, ce qui n'est pas adapté pour ces périodes d'exposi-

tions beaucoup plus longues. Cela est d'autant plus vrai pour l'exposition du visage avec seulement 15 % de la dose annuelle due au rayonnement direct.

Pour essayer de généraliser ces résultats à l'échelle populationnelle, un questionnaire téléphonique a été réalisé sur environ 1 000 travailleurs en extérieur en France dans le cadre du projet UVPro<sup>5</sup>. Ce questionnaire permettait d'identifier les populations concernées et de définir les modalités d'exposition. En parallèle, des données satellitaires d'irradiance au sol ont été recueillies. L'ensemble a permis d'établir un classement des professions les plus à risque d'une exposition chronique et d'évaluer des doses présumées moyennes annuelles.

Les perspectives de ce type d'approche sont nombreuses, notamment pour la prévention primaire : identifier les populations et les zones anatomiques à risque, cibler les messages de prévention. L'étape suivante dans le domaine de la recherche serait de croiser les informations avec les registres des tumeurs. Enfin, se pose la question de la reconnaissance des cancers cutanés professionnels liés aux UV.

## **ACCOMPAGNEMENT DES ENTREPRISES : ACTIONS DES POUVOIRS PUBLICS ET DES INSTITUTIONNELS**

Cette table ronde regroupait P. Courtès, secrétaire de CHSCT chez Sanofi-Aventis, Y. Créau de la CNAMTS-DRP, V. Dieu, médecin du travail, M. Gagey de la Direction santé sécurité travail de la CCMSA, S. Pimbert de l'INRS, F. Taieb de la Fédération française des pressings

5. Boniol M, Koechlin A, Boniol M, Valentini F et al. – Occupational UV Exposure in French Outdoor Workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2015;57 (3) : 315-20

## Cancers professionnels : nouveaux enjeux pour la prévention

et blanchisserie et B. Legrand-Jung de la DGT. Chacun a fait part des besoins sur le terrain et des attentes de la part des instances et des pouvoirs publics pour traiter de la prévention des risques professionnels.

Pour prévenir les risques professionnels, la France dispose d'un **corpus réglementaire très prescriptif**. L'exigence de celui-ci est à l'image du défi concernant la protection de la santé des salariés comme de l'environnement. À partir de ce socle législatif, l'objectif commun des préventeurs est d'accompagner les entreprises dans l'identification des agents CMR puis dans la démarche de substitution.

Sur le terrain les services de santé au travail ont **besoin de pluridisciplinarité** dans leurs équipes afin d'améliorer la prévention des risques professionnels et des conditions de travail tel que cela est prévu par les Contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens (CPOM). La prévention des expositions aux agents CMR est une priorité pour l'ensemble des acteurs de la santé au travail. Des actions de formations sont menées auprès de publics ciblés comme les personnels des ongleries. Mais sont aussi développés des partenariats avec les rectorats pour agir plus en amont au niveau de la formation afin de sensibiliser les jeunes et leurs formateurs au risque CMR.

Les entreprises, elles, ont **besoin du soutien financier** apporté par les institutions. En effet, en dehors des problèmes techniques, la substitution d'une substance chimique passe souvent par les modifications du procédé de production. Celles-ci obligent les entreprises à des investissements budgétaires importants. L'aide des institutions

trouve, là, toute sa justification comme l'illustre le renouvellement en cours du matériel dans les pressings grâce à l'« aide financière simplifiée » (AFS).

La prévention a aussi **besoin de moyens humains**. Sur le terrain la CARSAT est un acteur essentiel compte tenu des effectifs dont elle dispose. De plus, ces huit laboratoires de chimie travaillent au quotidien dans les entreprises, en complémentarité avec les services de santé au travail, en réalisant des analyses de métrologie.

Pour la mutualité sociale agricole (MSA), le **besoin concerne l'amélioration du niveau de connaissances** des acteurs de prévention. Celle-ci est incontournable pour leur permettre d'accompagner au mieux les exploitants agricoles dans l'évaluation du risque chimique puis vers la substitution. Au total, les intervenants doivent œuvrer en complémentarité dans l'entreprise pour lui permettre de répondre, **aux besoins d'appropriation du corpus des savoirs par l'ensemble de ses salariés**. C'est une condition *sine qua non* pour que tous, préventeurs, salariés et encadrants, fassent avancer la prévention au travail. Cette prévention est aussi la mission de l'INRS qui conjugue au quotidien recherche, formation et diffusion des informations. L'Institut propose une rencontre dans 5 ans pour faire le point sur les avancées en matière de réduction de l'exposition aux agents CMR dans les entreprises.

**En conclusion**, le ministre chargé du Travail, F. Rebsamen, a insisté sur la nécessité de la prévention pour éviter autant les coûts humains qu'économiques. La veille et la recherche sont des outils

indispensables pour aider aux décisions des pouvoirs publics. De plus, la France joue un rôle moteur au niveau européen dans l'évolution d'une réglementation efficace. Les accords de branches pour la suppression des expositions à risque d'effets différés sont des outils essentiels. « *La santé au travail est l'affaire de tous, il faut agir ensemble et décloisonner la santé publique, la santé au travail et la santé environnementale* ».