

Dossier de presse
> 22 mars 2006

**L'ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE
SUR LE CANCER (ARC)
ET LA FNATH, ASSOCIATION
DES ACCIDENTÉS DE LA VIE
PRÉSENTENT LES PREMIERS RÉSULTATS
D'UN IMPORTANT PROGRAMME SUR LES
CANCERS PROFESSIONNELS**

CONTACT PRESSE ARC

Valérie ISTACE

Service de presse

presse@arc.asso.fr

Tél. : 01 45 59 59 45

CONTACT PRESSE FNATH

François VERNY

francois.verny@fnath.com

Tel : 01 45 35 31 87

INTRODUCTION.....	3
I PESTICIDES ET PRODUITS PHYTO-SANITAIRES	4
1) Etat des lieux	4
2) Les travaux de recherche sur les pesticides financés par l'Association pour la Recherche sur le Cancer	4
a) Impact des pesticides sur les tumeurs cérébrales :étude Céréphy	5
b) Estimation de l'exposition aux pesticides : étude PESTEXPO	5
II- AMIANTE ET FIBRES DE SUBSTITUTION.....	6
1) Etat des lieux	6
2) Les travaux de recherche sur l'amiante financés par l'Association pour la Recherche sur le Cancer	7
a) Impact de l'amiante et des fibres de substitution sur les cancers du poumon et de la plèvre : étude Icare	7
b) Apport des nouvelles techniques pour le dépistageprécoce des cancers provoqués par l'amiante.....	8
III POUSSIÈRES DE BOIS	9
1) Etat des lieux et éléments du contexte	9
2) Les travaux de recherches sur les poussières de bois finan- cés par l'Association pour la Recherche sur le Cancer	9
a) Constitution d'une matrice emplois-expositions Matgéné.....	10
b) Impact des poussières de bois dans les cancers naso-sinusiens.....	10
ANNEXES	
Annexe 1 : Les cancers professionnels.....	12
Annexe 2 : Le résultat de trois ans d'études épidémiologiques du pôle ARECA « Epidémiologie des cancers professionnels ».....	13
Annexe 3 : L'Association pour la Recherche sur le Cancer.....	14
Annexe 4 : La FNATH, association des accidentés de la vie.....	16
Annexe 5 : Les 8 centres de recherche du pole d'études épidémi- logiques sur les cancers professionnels.....	18

INTRODUCTION

Près de 10 % des cancers sont d'origine professionnelle (environ 20 000 cas par an), ce domaine de recherche est peu développé dans notre pays. Face à ce constat alarmant, l'Association pour la Recherche sur le Cancer a mis sur pied en 2002 en concertation avec la FNATH, association des accidentés de la vie, le pôle ARECA Epidémiologie des cancers professionnels.

- **Les cancers professionnels : des maladies fréquentes mais mal connues**

Poussières de bois, amiante, fibres de substitution, produits chimiques, pesticides... Un quart des travailleurs ont été exposés à des agents cancérigènes dans leur univers professionnel sur les quatre dernières années. **Les toxiques professionnels sont à l'origine de plus de 8 % des cancers en France, soit plus de 20 000 nouveaux cas de cancer chaque année dans notre pays.** Pratiquement tous les types de cancer peuvent être concernés, les cancers des voies respiratoires étant les plus fréquents, à la fois en raison de la voie de pénétration par inhalation de toxiques environnementaux, de leur éventuelle interaction avec le tabac et de la fréquence relative des cancers broncho-pulmonaires. Cependant, **les cancers professionnels restent à ce jour en France méconnus et mal pris en charge.**

- **Les travailleurs exposés, une « population sentinelle » dont l'étude est fondamentale pour déterminer les agents cancérigènes**

Sur le plan scientifique, **les cancers d'origine professionnelle sont d'un intérêt fondamental pour l'identification de substances cancérigènes.** La plupart des cancérogènes humains ont été identifiés au sein de populations professionnelles. Les travailleurs exposés jouent un rôle de « population sentinelle » vis-à-vis de la population générale en raison d'expositions plus élevées et de longue durée, possibilité de mesure précise des expositions, meilleure accessibilité et possibilité de suivi de longue durée.

- **Une priorité pour l'Association pour la Recherche sur le Cancer**

L'Association pour la Recherche sur le Cancer a alloué un **budget de près d'un million et demi d'euros** à son pôle de recherche en épidémiologie des cancers professionnels lancé en 2002 dans le cadre du réseau ARECA en partenariat avec la FNATH, association des accidentés de la vie.

- **Des résultats probants déjà obtenus**

Les équipes de recherche ont d'ores et déjà obtenu des résultats importants pour trois agents cancérogènes majeurs :

- Pesticides et produits phyto-sanitaires
- Amiante et fibres de substitution
- Poussières de bois.

I PESTICIDES ET PRODUITS PHYTO-SANITAIRES

1) Etat des lieux

- **La France, deuxième utilisateur mondial en quantité de pesticides utilisés**

La France se situe au 2ème rang, après les Etats-Unis, des utilisateurs de pesticides avec près de 100.000 tonnes de pesticides (ou produits phytosanitaires) utilisées chaque année en milieu agricole, auxquels s'ajoutent les produits à usage domestique ou de loisir.

La population exposée est très nombreuse : 664.000 exploitations agricoles, correspondant à une population active familiale de 1.155.000 personnes employant environ 154.000 salariés permanents, plus les jardiniers occasionnels.

Les produits sont très divers : 9000 produits sont commercialisés en France ce qui représente environ 900 substances actives.

- **Un pouvoir cancérigène mal identifié**

- Les effets sur la santé sont bien connus pour les intoxications aiguës, mais mal connus pour les expositions modérées ou prolongées.

- Trois effets potentiels ont déjà été identifiés par des études épidémiologiques : cancers, troubles neurologiques chroniques et troubles de la reproduction.

- Dans le cadre de l'homologation avant mise sur le marché, les études toxicologiques chez l'animal ont mis en évidence le pouvoir cancérigène de certains pesticides, entraînant alors un étiquetage particulier.

- L'évaluation du risque pour l'homme n'a été réalisée par le Centre International de Recherche sur le Cancer que pour une soixantaine de produits à partir des données disponibles : 1 est classé en cancérigène certain (dérivés arseniés, interdits en France depuis 2002), 2 en cancérigènes probables (captafol interdit en France depuis 1992 et dibromure d'éthylène, réglementé) et 18 en cancérigènes possibles.

- **Les agriculteurs plus touchés par certains cancers**

Si des études menées en Amérique du Nord et en Europe du Nord montrent que la mortalité par cancer, tous cancers confondus, est moins élevée chez les agriculteurs que dans le reste de la population, très peu d'études ont été menées en France sur les cancers en milieu agricole.

- **Certains cancers seraient plus fréquents : hémopathies malignes (leucémies, lymphomes malins, myélomes...), cancers cutanés, sarcomes des tissus mous, cancers de la prostate, cancers gastriques et cancers cérébraux.**

2) Les travaux de recherche sur les pesticides financés par l'Association pour la Recherche sur le Cancer

L'Association pour la Recherche sur le Cancer soutient actuellement deux recherches essentielles sur la nocivité des pesticides :

- **Une étude sur l'impact des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales** dont la fréquence est 30% supérieure chez les agriculteurs.

- La mise au point d'outils fiables de mesure de l'exposition aux pesticides dans les grandes cultures et la viticulture (80% des cultures en France).

a) Impact des pesticides sur les tumeurs cérébrales : étude Céréphy

• Objectifs

- Comparer la fréquence d'exposition à des facteurs de risque professionnels et environnementaux, plus particulièrement les pesticides, chez des patients atteints de tumeurs cérébrales et chez des témoins de la population générale.
- Étudier la relation entre la survenue de tumeurs cérébrales et l'utilisation de pesticides dans l'agriculture, le jardinage et l'utilisation domestique.

• Intérêt de cette recherche

Le nombre de personnes atteintes de tumeurs cérébrales augmente dans la plupart des pays industrialisés, sans explication pour l'instant : actuellement il y a 2 800 décès annuels par cancer cérébral en France soit 3% des décès par cancer entre 35 et 64 ans.

Des tumeurs avec un pronostic défavorable : moins de 50% de survivants à 5 ans.

Une élévation du risque de 30% chez les agriculteurs.

L'absence d'étude en France et un faible nombre au niveau international sur les facteurs de risque environnementaux et professionnels suspectés : expositions aux pesticides, champs électromagnétiques, solvants, huiles, résines...

• Population étudiée

Localisation : la Gironde, une région agricole utilisant de grandes quantités de pesticides.

- 221 personnes de 16 ans et plus atteintes de tumeurs cérébrales

- 442 témoins indemnes de tumeur cérébrale, tirés au sort en Gironde.

• Résultats déjà obtenus

- Les sujets les plus exposés professionnellement aux pesticides ont 2,6 fois plus de risque d'être atteint de tumeur cérébrale (parmi les tumeurs cérébrales, le risque de développer un gliome est multiplié par 3,2).

- Par ailleurs, les sujets déclarant traiter régulièrement les plantes d'intérieur ont un risque 2,6 fois plus élevé : des analyses complémentaires sont en cours pour expliciter ces résultats.

• Retombées scientifiques et sanitaires attendues

- Connaître la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de tumeurs cérébrales.

- Etablir des pistes pour la recherche de pesticides susceptibles d'entraîner la survenue de tumeurs cérébrales.

b) Estimation de l'exposition aux pesticides : étude PESTEXPO

• Objectifs

Développer des index permettant de mesurer l'exposition aux pesticides pour les contextes agricoles les plus fréquents, dans le cadre d'études épidémiologiques, afin de :

- Mieux connaître les expositions réelles des utilisateurs au cours d'une journée, d'une saison et d'une vie professionnelle, en fonction des types de culture, des périodes et des zones géographiques.

- Déterminer les facteurs influençant le niveau d'exposition externe et interne des sujets aux pesticides.
- Progresser dans la connaissance des effets à long terme des pesticides sur la santé et notamment sur la survenue de certains cancers.
- Aider à l'établissement de valeurs limites d'exposition.

• **Intérêt de cette recherche**

- Comblent le manque de données fiables sur les expositions aux pesticides des populations agricoles.
- Compléter les données sur l'exposition contenues dans les dossiers d'homologation des nouvelles molécules qui ne rendent pas compte des conditions réelles d'utilisation.

• **Population étudiée**

Des agriculteurs à la fois de grandes exploitations agricoles et de polyculture-élevage dans le Calvados, des exploitations viticoles de tailles variées en Gironde, pour refléter l'ensemble des conditions de traitement existantes.

• **Retombées scientifiques et sanitaires attendues**

- Disposer d'outils fiables et utilisables dans les différentes études pour quantifier l'exposition instantanée ou cumulée de chaque agriculteur au cours de sa vie professionnelle.
- Identifier les paramètres faisant varier les expositions ainsi que les corrélations entre doses internes, doses externes et niveaux de génotoxicité.
- Mieux identifier les situations à risque afin de mieux cibler les actions de prévention des effets à long terme sur la santé et notamment des risques cancérogènes.
- Aider à l'établissement de valeurs limites d'exposition sans risque majeur pour l'utilisateur.
- Faire progresser les recherches dans le domaine des expositions à très faibles doses dues à des contaminations environnementales (utilisation des pesticides pour le jardinage et les plantes d'intérieur notamment).

• **Résultats déjà obtenus**

Près de 200 personnes utilisatrices de pesticides ont été observées, ce qui représente plus de 8000 dosages sur les tenues de travail. Les pesticides sont dosés sur les différentes parties du corps. Les paramètres principaux identifiés sont, par ordre décroissant : la phase d'exposition, le type de matériel utilisé et la protection individuelle.

II- AMIANTE ET FIBRES DE SUBSTITUTION

1) Etat des lieux

• **Le cancérogène professionnel le plus fréquent dans les pays industriels.**

L'accroissement de la production et de l'utilisation des fibres d'amiante en France a été considérable durant le 20ème siècle et en particulier dans les années 60 et 70, jusqu'à l'interdiction du flocage des bâtiments en 1978 et l'interdiction totale de sa commercialisation en 1997. Il reste encore de très importantes quantités d'amiante en place et les expositions continuent d'être fréquentes. Environ 25% des hommes actuellement retraités ont été exposés à l'amiante durant leur vie professionnelle.

- **L'amiante est responsable d'environ la moitié des cancers d'origine professionnelle.**

Les professions touchées sont très nombreuses : les salariés des industries de production et de transformation de l'amiante, mais aussi les métiers du bâtiment, les chauffagistes, les travailleurs des chantiers navals et des chemins de fer, les carrossiers industriels, les mécaniciens automobiles, les tôliers-chaudronniers, les plombiers, les électriciens, les charpentiers, les soudeurs, les ajusteurs...

- **Un risque cancérigène mal évalué pour les fibres de substitution**

De plus, depuis son interdiction, l'amiante a été remplacée par de nombreuses fibres de substitution. Les études les plus récentes ne permettent pas d'écarter complètement une augmentation du risque de cancer du poumon avec les fibres de laine de roche et de laine de verre. Il est donc important d'être vigilant sur l'exposition à ces matériaux.

2) Les travaux de recherche sur l'amiante financés par l'Association pour la Recherche sur le Cancer

L'Association pour la Recherche sur le Cancer soutient deux recherches essentielles pour préciser le rôle cancérigène de l'amiante et des fibres de substitution :

- **Évaluation du rôle des expositions professionnelles d'une vingtaine d'agents** potentiellement cancérigènes et tout particulièrement **l'amiante et les fibres de substitution** dans les **cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures**. (6 000 atteints de cancers et 3 000 témoins tirés au sort).

- **Surveillance de retraités** ayant été **exposés à l'amiante** pour **améliorer les techniques de dépistage** des cancers respiratoires.

a) Impact de l'amiante et des fibres de substitution sur les cancers du poumon et de la plèvre : étude Icare

- **Objectifs de cette recherche**

Estimer l'impact des expositions professionnelles dans les cancers des voies respiratoires : l'inhalation représente en effet la voie de pénétration privilégiée de nombreuses substances présentes en milieu de travail.

Différencier les effets dus à l'amiante et aux fibres de substitution sur des travailleurs ayant souvent été exposés successivement aux deux.

Identifier de nouveaux facteurs de risque professionnels, en particulier parmi les fibres de substitution.

Étudier les interactions entre les expositions professionnelles et les deux facteurs de risque majeurs de cancer respiratoire : le tabac et l'alcool.

- **Population étudiée**

- 3 000 cas de cancers primitifs du poumon, plus 3 000 cas de tumeurs primitives des voies aéro-digestives supérieures (cavité buccale, pharynx, larynx et cavités nasosinusiennes),

- 3 000 témoins tirés au sort dans les listes électorales.

- **Ampleur du projet**

Cette étude en cours va observer environ 30.000 épisodes professionnels, en évaluant à chaque fois le risque et l'intensité d'exposition à des facteurs de risque comme l'amiante et les fibres : **c'est la plus vaste étude cas/témoins sur ce thème jamais initiée sur le plan international.**

Elle permettra de détecter des augmentations modérées de risque de cancer, associées à des expositions relativement rares et/ou dispersées à certaines fibres de substitution.

- **Retombées scientifiques et sanitaires attendues pour l'ensemble des cancers voies respiratoires**

Retombées directes :

- Identifier les fibres de substitution et d'autres facteurs soupçonnés potentiellement cancérigènes,
- Préciser pour chaque fibre la relation entre la dose cumulée et le risque de cancer respiratoire.
- Identifier les métiers les plus exposés.
- Estimer la part et le nombre des cancers du poumon, de la plèvre et des voies aéro-digestives supérieures provoqués en France par une exposition professionnelle à l'amiante et/ou aux fibres de substitution.
- Tenter d'identifier le processus de mutation génétique à l'origine de la survenue des cancers provoqués par l'amiante et/ou par les fibres de substitution, afin de mieux comprendre les mécanismes de cancérisation.

Retombées indirectes :

- Inciter les pouvoirs publics et les entrepreneurs à prendre les mesures supplémentaires de prévention qui s'imposent pour les populations exposées à l'amiante et/ou aux fibres de substitution.
- Faire évoluer si nécessaire la législation sur les valeurs limites d'exposition.

- **Résultats déjà obtenus**

Le recueil des données est actuellement en cours dans 10 départements. 2500 cas de cancer du poumon, 1700 cas de cancer des voies aéro-digestives supérieures et 1500 témoins ont déjà été interrogés. Le recueil des données est prévu jusqu'à la fin 2006, les premières analyses statistiques débiteront en 2007 et les premiers résultats seront disponibles en 2008.

b) Apport des nouvelles techniques pour le dépistage précoce des cancers provoqués par l'amiante

- **Objectifs de cette recherche**

Évaluer l'intérêt d'inclure **deux nouvelles techniques de dépistage du cancer broncho-pulmonaire** (quantification morphologique de l'ADN et scanner thoracique faiblement irradiant) dans le protocole de surveillance de 2 000 retraités **ayant été exposés à l'amiante** pour améliorer leur prise en charge. Il s'agit de préciser l'efficacité de ces techniques par rapport à l'examen clinique et à la radiographie pulmonaire qui sont habituellement effectués.

- **Population étudiée**

2 000 travailleurs anciennement exposés à l'amiante dans des régions particulièrement touchées (Basse-Normandie et Haute-Normandie).

- **Retombée sanitaire attendue**

Amélioration de l'efficacité du dépistage du cancer broncho-pulmonaire qui, avec les examens actuellement pratiqués, n'a pas entraîné de diminution significative de la mortalité.

- **Résultats à aujourd'hui**

Sur les 2000 patients initialement prévus, 1497 ont été inclus dans l'étude radiologique jusqu'à présent. Le suivi régulier de l'ensemble des sujets a permis de repérer 4 cancers pulmonaires qui ont échappé aux dépistages et sont apparus entre les bilans médicaux. Cette surveillance sera poursuivie au-delà de l'entrée du dernier patient dans cette étude, et c'est la connaissance de tous les cas dépistés et non dépistés qui permettra de quantifier et de comparer l'efficacité de la radiographie pulmonaire et du scanner thoracique pour le dépistage des cancers broncho-pulmonaires.

Un crachat préparé pour analyse est actuellement disponible pour 1141 patients. L'examen au microscope par le médecin cytologiste n'a retrouvé qu'un seul cas suspect de cancer, non encore confirmé, ce qui illustre bien la faible efficacité de cette technique traditionnelle. La mise au point de l'analyse automatisée des noyaux cellulaires, effectuée au centre anti-cancéreux François Baclesse de Caen, en relation avec une équipe canadienne, est en cours d'achèvement, et les analyses vont pouvoir commencer.

Les données, analysées en comparant les sujets indemnes de cancer et ceux qui en auront été atteints (cancers dépistés ou non par le scanner), permettront de vérifier si cette technique est plus efficace que l'œil humain pour un dépistage précoce.

III POUSSIÈRES DE BOIS

1) Etat des lieux

- **Poussières de bois : une exposition professionnelle très fréquente.**

Près de 53 millions de m³ de bois sont récoltés chaque année en France, dont 35 millions sont destinés à être transformés et 18 millions utilisés comme bois de chauffage. Environ 1% de la population active française (près de 200.000 travailleurs) est exposée quotidiennement aux poussières de bois.

- Les hommes dans leur ensemble (2,5%) et les ouvriers en particulier (3,5%) sont les plus exposés.

- Environ 15% des hommes et 5% des femmes ont occupé durant leur vie au moins un emploi exposé aux poussières de bois.

- 70% des salariés exposés travaillent dans les industries du bois et du papier, les fabriques de meubles, la construction et l'exploitation forestière.

- **Un pouvoir cancérigène certain**

Le risque de cancers naso-sinusiens (du nez et des sinus) est 40 fois plus élevé chez les ébénistes et les menuisiers que chez les travailleurs non exposés aux poussières de bois.

Les risques sont plus élevés chez les ébénistes et les menuisiers que dans les secteurs de l'exploitation forestière, les scieries et la charpenterie, notamment en cas d'utilisation de bois durs (chêne, hêtre, frêne, bouleau, acajou, teck...), par opposition aux bois tendres (pin, sapin, épi-



Association
pour la Recherche
sur le Cancer

Reconnue d'utilité publique

Dossier de presse

> 22 mars 2006



EFFICACES SOLIDAIRES
*L'association
des accidentés de la vie*

céa, cèdre...). La taille des particules constituant la poussière de bois, élément important pour la pénétration dans l'organisme, peut également être en cause : le sciage utilisé dans l'exploitation forestière, les scieries et la charpenterie produit des particules d'un volume plus important que le ponçage, employé dans l'ébénisterie et les industries du meuble.

2) Les travaux de recherche sur les poussières de bois financés par l'Association pour la Recherche sur le Cancer

L'Association pour la Recherche sur le Cancer soutient actuellement deux recherches essentielles pour préciser le rôle cancérigène des poussières de bois en France :

- constitution d'une **base de données associant chaque emploi à un niveau d'exposition aux substances cancérigènes**, dont les poussières de bois.
- évaluation du **rôle des expositions professionnelles comme les poussières de bois dans les cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures**, dont les cancers naso-sinusiens.

a) Constitution d'une matrice emplois-expositions MATGÉNÉ

• Objectifs de cette recherche

Constituer une base de données appelée "MATGÉNÉ" associant l'ensemble des emplois en France (environ 13.500 recensés) à leur niveau d'exposition aux différentes substances cancérigènes avérées, probables ou éventuelles, et ce sur plusieurs décennies.

Commencer par les métiers exposés aux deux substances cancérigènes les plus fréquentes en France : l'amiante et les poussières de bois.

• Résultats déjà obtenus

Avancement

Environ **7 500 sujets représentant plus de 25 000 épisodes professionnels différents ont d'ores et déjà été étudiés depuis 2002** pour définir la matrice emplois-expositions.

Les métiers exposés aux poussières de bois ont été identifiés et inclus dans la matrice.

Retombées scientifiques et sanitaires concernant l'exposition aux poussières de bois.

MATGÉNÉ a déjà permis d'évaluer le nombre de travailleurs exposés aux poussières de bois en France.

Cette base de données représente un préliminaire indispensable pour étudier l'impact des poussières de bois dans les cancers naso-sinusiens.

Retombées scientifiques et sanitaires pour l'ensemble des recherches sur les cancers professionnels

Le soutien de l'Association pour la Recherche sur le Cancer a permis la constitution d'un réseau d'équipes, la mise au point d'une méthode et l'obtention de premiers résultats. Ce projet est soutenu et coordonné par le département santé-travail de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

CONTACT PRESSE ARC

Direction de la communication

Valérie ISTACE

presse@arc.asso.fr

9. rue Guy Moquet

94803 Villejuif Cedex

Tél. : 01 45 59 59 453

Fax : 01 45 59 59 27

MATGÉNÉ, matrice emplois-expositions "multi-nuisances" représente un outil indispensable pour mener à bien des études épidémiologiques de grande ampleur. Elle va permettre aux chercheurs d'identifier rapidement les emplois exposés à des substances potentiellement cancérigènes, d'associer chaque épisode professionnel à un type et un niveau d'exposition et de

reconstituer l'exposition cumulée d'une personne, notamment aux poussières de bois.

b) Impact des poussières de bois dans les cancers naso-sinusiens

C'est la plus vaste étude cas/témoins sur ce thème jamais initiée sur le plan international : plus de 35.000 épisodes professionnels, en évaluant à chaque fois le risque et l'intensité d'exposition à une substance cancérigène comme les poussières de bois. Une étude d'une telle ampleur n'aurait pas été possible sans la matrice MATGÉNÉ qui permet de présélectionner les sujets potentiellement exposés à des substances cancérigènes et de mesurer leur niveau d'exposition en fonction de leurs emplois.

• Objectifs

- Évaluer l'impact des expositions professionnelles dans les cancers des voies respiratoires : l'inhalation représente la voie de pénétration de nombreuses substances présentes en milieu de travail.
- Évaluer en particulier l'impact des expositions professionnelles aux poussières de bois dans les cancers naso-sinusiens.

• Ampleur du projet

- 3 000 cas de cancers du poumon et 3 000 cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (cavité buccale, pharynx, larynx et cavités nasosinusiennes), identifiés dans les registres départementaux des cancers.
- 3 000 témoins tirés au sort dans les listes électorales

• Retombées scientifiques et sanitaires attendues concernant l'exposition aux poussières de bois

Retombées directes :

- **Identifier les métiers les plus exposés** et les plus touchés par les cancers naso-sinusiens.
- **Estimer la part et le nombre des cancers naso-sinusiens** provoqués en France **par une exposition professionnelle aux poussières de bois.**
- Comparer la nocivité respective des poussières de bois durs et des poussières de bois tendres.
- Évaluer la dose cumulée au-delà de laquelle le risque de cancer s'accroît significativement.
- Tenter d'identifier le processus de mutation génétique à l'origine de la survenue de ces cancers, afin de **mieux comprendre les mécanismes de cancérisation.**

Retombées indirectes :

- **Inciter les pouvoirs publics et les entrepreneurs à prendre les mesures supplémentaires de prévention** qui s'imposent pour les emplois les plus exposés aux poussières de bois.
- **Faire évoluer** si nécessaire la législation sur les **valeurs limites d'exposition.**
- Ouvrir la voie à la **mise au point de traitements plus efficaces** contre les cancers naso-sinusiens.

ANNEXE 1 : LES CANCERS PROFESSIONNELS

15 000 décès provoqués chaque année par des cancers d'origine professionnelle
15 à 20 000 nouveaux cas de cancers par an sont d'origine professionnelle.

Près d'**1** cancer sur **10** en France est d'origine professionnelle, soit 8% de tous les cancers, hommes et femmes confondus.

Parmi les catégories ouvrières, **1** cancer sur **5** est d'origine professionnelle.

Les ouvriers sont **2 à 3 fois** plus victimes de cancers du poumon que les cadres.

Les cancers d'origine professionnelle représente **15%** des cancers chez les hommes.

15 à 30 % des cancers du poumon chez les hommes auraient des origines professionnelles, provoquant entre 3 000 et 6 000 décès par an.

Exposition à des substances cancérigènes

1 million de personnes est exposé chaque jour à des substances cancérigènes.

1 travailleur sur **4** a été exposé à des produits potentiellement cancérigènes dans son univers professionnel

Environ **1 %** de la population active, soit près de 200 000 personnes (dont les salariés des industries du bois et du papier, ceux des fabriques de meubles et de tonneaux), respire et inhale très régulièrement des poussières de bois. Ces particules représentent, après l'amiante, le cancérigène professionnel le plus fréquent en France.

Il s'écoule **15 à 40 ans** entre l'exposition à un agent cancérigène sur le lieu de travail et l'apparition d'une tumeur.

Amiante

Dans les 20 prochaines années, **50 000 à 100 000** personnes risquent de décéder d'un cancer dû à l'amiante.

L'amiante est responsable d'**1** cancer du poumon sur **6**.

L'amiante est responsable de **90%** des cancers de la plèvre (enveloppe qui entoure les poumons).

25% des hommes actuellement retraités ont été exposés à l'amiante au cours de leur vie professionnelle. L'amiante a été interdite en France en 1996.

L'amiante est responsable d'environ **la moitié** des cancers d'origine professionnelle.

L'exposition à l'amiante associée à la consommation de tabac multiplie le risque de cancer du poumon.

ANNEXE 2 : LE RÉSULTAT DE TROIS ANS D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DU PÔLE ARECA « ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS PROFESSIONNELS »

Le bilan de trois années de recherche sur les cancers professionnels

Ces résultats ont été obtenus dans le cadre du pôle ARECA Épidémiologie des cancers professionnels de l'**Association pour la Recherche sur le Cancer**, coordonné par le professeur **M. Goldberg**, de l'unité 687 de l'Inserm. Ce pôle a été créé en 2002 en concertation avec la **FNATH**, association des accidentés de la vie. Il associe les meilleures équipes de recherche françaises pour étudier le rôle de diverses nuisances vis-à-vis de plusieurs cancers, et mettre au point de nouvelles méthodes d'évaluation des expositions professionnelles. **De nombreuses retombées sont attendues pour la prévention et la prise en charge des malades.** Quelques trois ans plus tard, un bilan d'ensemble de l'activité du pôle a été présenté à l'occasion d'une Journée d'information scientifique, le 22 mars à Paris.

Les études épidémiologiques, indispensables pour une meilleure compréhension des origines des cancers

Sur le plan scientifique, les cancers d'origine professionnelle sont d'un intérêt particulier pour la connaissance de la cancérogenèse. On sait en effet que l'exposition à des facteurs de l'environnement, professionnel et/ou général, joue un rôle majeur dans la survenue de la plupart des cancers. L'observation de l'homme dans son environnement naturel, c'est-à-dire l'étude épidémiologique, est donc une nécessité, en complément des disciplines biologiques et expérimentales. La recherche épidémiologique tient une place incomparable et nécessaire pour l'identification des cancérogènes environnementaux et pour la définition des effets pathogènes éventuels de certaines situations de travail ou nuisances professionnelles. Elle permettra la mise en place d'une prévention plus efficace.

Sur le plan scientifique, le pôle de recherche permettra d'atteindre des objectifs de nature diverse :

- définir le rôle de diverses nuisances vis-à-vis de plusieurs cancers ;
- meilleure connaissance des mécanismes de la cancérogenèse liée à des expositions exogènes
- mise au point de méthodes d'évaluation des expositions professionnelles.

Le financement de l'Association pour la Recherche sur le Cancer

L'Association pour la Recherche sur le cancer a attribué un budget total de 1.417.775 euros à ce pôle.

Les équipes

Le Pôle est consacré aux approches épidémiologiques, et regroupe des équipes de recherche spécialisées dans cette discipline. La nécessaire pluridisciplinarité des approches scientifiques des cancers d'origine professionnelle amène à l'établissement de liens avec d'autres équipes, afin de prendre en compte simultanément des déterminants de nature diverse, environnementale et biologique dans le cadre de projets conjoints, ainsi que la participation d'équipes de disciplines biologiques expérimentales.

Le Pôle est constitué des Unités INSERM 687 (M. Goldberg, D. Luce, Hôpital National de Saint Maurice), et U170 (J. Clavel, P. Guénel, I. Stucker, Hôpital Paul Brousse, Villejuif), de l'E99.09 INSERM (JC Pairon, Créteil), du GRECAN EA 1772 - Université Caen auquel sont associés les Registres du cancer du Calvados (G. Launoy, M. Letourneux, P. Lebailly, F. Galateau-Sallé), du Département Santé Travail de l'InVS, du Laboratoire Santé Travail Environnement (P. Brochard, I. Baldi, ISPED - Université Bordeaux 2), de l'Institut Universitaire de Médecine du Travail de Lyon (A. Bergeret, J. Févotte, Université Lyon 1), de l'Unité de Pathologie Professionnelle du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (JC Pairon, Créteil), de l'Institut Inter-Universitaire de Médecine du Travail de Paris Ile de France (IIUMTPIF).

ANNEXE 3 : L'ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Historique

L'Association pour la Recherche sur le Cancer a été créée en 1962 pour « favoriser la lutte contre le cancer sous toutes ses formes, notamment recherche, prévention..., en apportant un soutien financier aux recherches scientifiques bio médicales et aux études dans le domaine des sciences sociales » (extrait des statuts). Elle a été reconnue d'Utilité publique le 10 novembre 1966. Sa vocation est de récolter des fonds auprès du grand public pour aider au financement de la recherche sur le cancer. Le 9 mai 1996, l'assemblée générale a élu un nouveau conseil d'administration et clos définitivement les pages liées aux agissements de son ancien président

Une reconstruction exemplaire

La Cour des Comptes a souligné en 2005 combien la reconstruction de l'association a été exemplaire : « le nouveau conseil d'administration mis en place en 1996 et particulièrement son président ont accompli un travail considérable pour bâtir une association fonctionnant sur des bases entièrement nouvelles, marquées par la rigueur de la gestion, la transparence des actions, la qualité des procédures suivies » extrait du rapport de la Cour des Comptes rendu public en février 2005. L'Association pour la Recherche sur le Cancer est présidée depuis juin 2005 par Jacques Raynaud.

Une seule mission : la recherche

Au sein des organismes caritatifs de lutte contre le cancer en France, l'Association pour la Recherche sur le Cancer est la principale association dont la seule finalité est la recherche sur le cancer. Elle ne reçoit aucune subvention publique, tous les fonds qu'elle perçoit proviennent de la générosité de donateurs privés. Plus de 70% de ses ressources sont directement consacrées au financement des recherches.

L'Association pour la Recherche sur le Cancer a défini 5 axes de recherche prioritaires :

- Comprendre comment une cellule devient cancéreuse.
- Diagnostiquer les cancers de plus en plus tôt grâce à de nouvelles techniques.
- Améliorer les traitements existants.
- Découvrir de nouveaux traitements.
- Se donner la capacité de prévenir les cancers.

Organisation

Association régie par les dispositions de la loi de 1901, l'ARC est administrée par un **Conseil d'Administration** élu par l'Assemblée Générale. Le Conseil comprend 20 membres bénévoles et un membre désigné par le Comité d'Entreprise. Il élit chaque année au scrutin secret un Bureau composé de 6 à 8 membres

Instances scientifiques

Les instances scientifiques, composés de 150 chercheurs bénévoles, comprennent un Conseil Scientifique, 5 commissions nationales (définies par thématique) et 5 commissions régionales réparties géographiquement.

Le Conseil Scientifique a pour rôle de proposer au Conseil d'Administration les grandes orientations de la politique de soutien à la recherche. Il organise l'expertise et la sélection des projets de recherche qui seront soumis au Conseil d'Administration pour financement. Il est présidé par le professeur Jean-Marc Egly. Le Conseil Scientifique est composé de 12 membres.

Actions période 1996-2005

Le Conseil d'Administration a voté le financement de 8 900 projets de recherche en cancérologie pour un montant total de 284 millions d'euros avec l'avis favorable des instances scientifiques de l'association.



Association
pour la Recherche
sur le Cancer

Reconnue d'utilité publique

Dossier de presse

> 22 mars 2006



EFFICACES SOLIDAIRES
*L'association
des accidentés de la vie*

Ces 284 millions d'euros se répartissent de la façon suivante :

- 159 M€ pour 3700 subventions destinées à maintenir un tissu de recherche fondamentale indispensable à l'émergence de thématiques, d'outils et de produits nouveaux utilisables en cancérologie
- 80 M€ pour 4500 Allocation de formation à de jeunes chercheurs (soit la 50% des projets en nombre et près de 30% en montant) pour insuffler une dynamique et une productivité accrue à la recherche d'aujourd'hui et de demain
- 32 M€ pour 700 cofinancements d'équipements scientifiques de recherche en région

12 millions d'euros engagés dans le réseau ARECA. 1 million d'euros dans le programme d'un partenariat avec l'INSERM pour le programme INSERM Avenir.

Le réseau Areca (Alliance des Recherches sur le Cancer)

Le **réseau ARECA** a été conçu et mis en place par l'Association pour la Recherche sur le Cancer dès l'an 2000 pour répondre aux ambitions et aux contraintes de la recherche aujourd'hui : cibler et conjuguer les travaux de recherche. Son objectif est de **fédérer des compétences et d'optimiser l'utilisation des moyens**, grâce à une stratégie offensive qui permet d'accélérer l'avancée des recherches.

15,2 millions d'euros ont été affectés au réseau ARECA. Concrètement, au travers des pôles ARECA, des chercheurs de haut niveau, dont certains travaillaient sur d'autres pathologies, **collaborent ensemble sur le cancer**, autour d'une dizaine de "pôles" inter-régionaux et multidisciplinaires, chacun organisé autour d'une thématique précise. Les thèmes des pôles ARECA, **véritables précurseurs des cancéropôles du Plan Cancer**, ont été définis par l'ARC qui a également identifié les coordonnateurs scientifiques parmi les plus compétents. Enfin, l'ARC a conclu pour chacun de ces pôles, des partenariats avec des organismes privés ou publics, organismes de recherche, fédérations nationales.

À ce jour, **9 pôles ARECA** ont été créés et rassemblent une centaine d'équipes et de laboratoires de recherche. Il s'agit des pôles biologie structurale et cancer, protéomique et cancer, micro-environnement tumoral, optimisation thérapeutique in vivo, fonction des gènes, épidémiologie des cancers professionnels, immunothérapie allogénique du cancer, hépatite C et cancer, épigénétique et cancer. Une instance extérieure, totalement indépendante, est chargée d'évaluer leurs travaux en fin de parcours.

Le réseau ARECA se situe résolument dans l'ère du post-génome et étudie, entre autres, des cancers à forte incidence sur la santé publique (cancers gynécologiques, du sein, du poumon, du côlon, leucémies...).

ANNEXE 4 : LA FNATH, ASSOCIATION DES ACCIDENTÉS DE LA VIE

Créée en 1921, sous l'appellation Fédération des Mutilés du Travail.

200 000 adhérents pour la plupart accidentés de la vie ; 20 000 bénévoles.

80 groupements départementaux ou interdépartementaux. 1 500 sections locales.

Association reconnue d'utilité publique en 2005.

1er prix de la qualité sociale délivré par Espace Social Européen en 2000.

La FNATH siège notamment au Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA), au conseil supérieur de prévention des risques professionnels, aux conseils de l'assurance maladie, de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la santé (INPES) et de l'Institut de veille sanitaire (INVS).

Historique : de la défense des mutilés à la protection de tous

L'histoire de la FNATH, association des accidentés de la vie, témoigne du chemin parcouru, du regroupement d'une poignée d'ouvriers à l'ampleur d'une association indissociable du paysage social français. D'origine syndicale et d'esprit mutualiste, sa valeur première, la solidarité, ne s'est jamais démentie. Au fil des ans, c'est avec l'énergie de l'espoir qu'elle mène les combats pour aboutir aux lois améliorant la condition de tous les accidentés, malades, handicapés.

Agir au quotidien avec et pour les accidentés de la vie

La FNATH, association des accidentés de la vie, rassemble 200 000 personnes qui ont été victimes d'un accident de la vie (travail, route, vie domestique, loisirs). Elle agit pour améliorer leur quotidien. Présente sur l'ensemble du territoire français, la FNATH, association des accidentés de la vie, propose :

- **Une écoute des accidentés de la vie**

Il y a la vie. Et un jour, il y a l'accident, la maladie. Alors la vie éclate en morceaux. Morceaux de souffrance, de désespoir, regards différents... La FNATH, association des accidentés de la vie, offre aux personnes accidentées de la vie un espoir et une écoute.

- **Une action revendicative**

Agir auprès des institutions pour faire évoluer les droits des accidentés de la vie, améliorer leur insertion sociale et professionnelle ; pour cela, la FNATH, association des accidentés de la vie, représente les accidentés de la vie dans de nombreuses instances locales, nationales et européennes et auprès du gouvernement et du parlement.

- **Un soutien juridique et social**

Accueillir et défendre les accidentés de la vie pour faire reconnaître leurs droits et faciliter leur réinsertion. C'est la tâche quotidienne des bénévoles et des permanents de la FNATH, association des accidentés de la vie.

- **Un accompagnement vers l'autonomie**

La FNATH, association des accidentés de la vie, accompagne ses adhérents vers une réinsertion sociale et professionnelle. Elle propose une vie associative active et conviviale afin de briser l'isolement des accidentés de la vie et de leurs familles.

- **Une priorité donnée à la prévention**

Parce que gérer les conséquences ne suffit pas, la FNATH, association des accidentés de la vie, s'engage pour prévenir les accidents de la vie et éduquer aux risques (travail, route, sport, vie courante...).

Les cancers professionnels

Parce qu'en France au moins un cancer sur dix trouve son origine dans l'activité professionnelle, la FNATH, association des accidentés de la vie, a souhaité s'associer au pôle ARECA de l'Association pour la Recherche sur le Cancer afin de mieux connaître et prévenir ce fléau. Les cancers professionnels concernent un large éventail de professions et de secteurs d'activités. Sous-déclarés, méconnus, mal pris en charge, ils doivent aujourd'hui être mieux prévenus.



Association
pour la Recherche
sur le Cancer

Reconnue d'utilité publique

Dossier de presse

> 22 mars 2006



EFFICACES SOLIDAIRES
*L'association
des accidentés de la vie*

La FNATH compte parmi ses adhérents de nombreuses victimes de cancers professionnels liées à l'amiante et aux poussières de bois par exemple. Si la FNATH les aide pour obtenir réparation, elle agit également afin de développer l'information autour des produits cancérigènes. En effet, le manque d'information et de formation de l'ensemble des acteurs – des travailleurs eux-mêmes aux médecins généralistes – est patent et nuit à la prévention.

Une brochure distribuée à plus de 300 000 exemplaires

« Cancers professionnels : des clés pour agir »

Dans le cadre du réseau ARECA, la FNATH a édité un document d'information simple et accessible à tous à destination prioritairement des travailleurs exposés ou qui ont été exposés à des produits cancérigènes. Risques, prévention, réglementation, interlocuteurs, suivi médical, obligations de l'employeur, reconnaissance : en 20 pages, la brochure aborde l'ensemble des thématiques liées aux cancers professionnels.

La brochure est disponible gratuitement auprès de 7000 médecins généralistes, pharmacies et laboratoires, et auprès des groupements départementaux de la FNATH, association des accidentés de la vie.

Une version électronique de la brochure est également disponible sur le site www.fnath.org.

**ANNEXE 5 : LES 8 CENTRES DE RECHERCHE DU POLE D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES
SUR LES CANCERS PROFESSIONNELS**

ARECA

PÔLE DE RECHERCHE EN ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS PROFESSIONNELS

**PRESENTATION ET AVANCEMENT
(MARS 2006)**

**COORDONNATEUR : MARCEL GOLDBERG,
INSERM UNITE 687**

OBJECTIFS, COMPOSITION ET ORGANISATION DU PÔLE - PRINCIPAUX AXES DE RECHERCHE

Le Pôle de recherche « épidémiologie des cancers professionnels » s'inscrit dans le programme ARECA de l'ARC. Mis en place en 2003 à l'initiative du Conseil Scientifique de l'ARC, il associe plusieurs équipes de recherche, dans le cadre d'un partenariat entre l'ARC et l'Association des accidentés de la vie (FNATH).

OBJECTIFS - RETOMBÉES ATTENDUES

Les objectifs du Pôle concernent à la fois l'amélioration des connaissances scientifiques et celle de la prévention et de la prise en charge des malades.

Sur le plan scientifique, le Pôle de recherche cherche à atteindre des objectifs de nature diverse :

- contribution aux connaissances étiologiques, concernant spécifiquement le rôle de diverses nuisances vis-à-vis de plusieurs cancers
- meilleure connaissance des mécanismes de la cancérogenèse liée à des expositions exogènes et des interactions gène – environnement
- mise au point de méthodes d'évaluation des expositions professionnelles

Diverses retombées sont attendues pour la prévention et la prise en charge des malades : amélioration des outils de surveillance épidémiologique des cancers professionnels, de contrôle des expositions dans le milieu de travail, meilleure information des médecins traitants sur les facteurs professionnels de certains cancers, meilleure information des salariés exposés à des substances cancérigènes, et des malades atteints de cancer dont l'origine est potentiellement professionnelle.

Au delà de la réalisation des divers travaux de recherche qui sont résumés dans ce document, le Pôle d'Épidémiologie des cancers professionnels, qui réunit les meilleures équipes françaises spécialisées, qui couvre un large champ scientifique et de santé publique, qui développe des méthodes destinées à être largement diffusées et utilisées dans le monde de la recherche, de la surveillance et de la prévention, constitue une véritable structure nationale de veille scientifique et de recherche consacrée aux différents aspects de l'épidémiologie des cancers professionnels, qui n'a pas d'équivalent dans notre pays.

COMPOSITION DU POLE

Le Pôle associe des équipes appartenant à des institutions diversifiées (INSERM, Instituts Universitaires de Médecine du Travail, Registres de cancer, InVS, ISPED) et constitue un réseau couvrant différentes parties du territoire. Ces équipes sont les suivantes :

- INSERM : U687 (ex U88), U754 (ex U170), EMI 03-37 (ex E99.09), ERI 3
- InVS : Département Santé Travail
- Cancers&Populations, Equipe Soutenue par la Région et l'INSERM (ESPRI, Caen)
- Instituts Universitaires de Médecine du Travail : Lyon, Paris IdF, Caen, Nancy et Grenoble
- ISPED : Laboratoire Santé Travail Environnement (LSTE)
- Centre F. Baclesse : Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer (GRECAN)

On distingue deux types d'activités : (i) les activités « transversales », communes à plusieurs projets du Pôle : il s'agit du développement de méthodes d'évaluation rétrospective des expositions professionnelles, qui constitue une activité commune à pratiquement tous les projets de recherche, conditionnant la réalisation de certains d'entre eux et impliquant la plupart des équipes ; (ii) les projets de recherche épidémiologique « classiques » aux objectifs spécifiques.

PROJETS DE RECHERCHE DU PÔLE « ÉPIDÉMILOGIE DES CANCERS PROFESSIONNELS »

N°	Équipes	Coordinateurs	Projets
Tr* I	DST-InVS, IUMT, LSTE, INSERM U687 et U754	J. Févotte	Développement de méthodes d'évaluation rétrospective des expositions professionnelles.
1	INSERM U687, U754	D. Luce, I. Stucker	Exposition aux fibres minérales artificielles et autres facteurs de risque professionnels des cancers du poumon et des voies aéro-digestives supérieures
2	INSERM U754	J. Clavel	Facteurs de risque professionnels, environnementaux et génétiques des hémopathies malignes lymphoïdes de l'adulte
3	INSERM U687	P. Guénel	Facteurs de risque professionnels des cancers du sein
4	LSTE	I. Baldi	Tumeurs du système nerveux central et exposition professionnelle aux pesticides.
5	INSERM EMI 03-37	JC Paireon	Évaluation des étiologies professionnelles des cancers broncho-pulmonaires
6	INSERM EMI 03-37	JC Paireon, D. Chopin	Facteurs professionnels et paramètres clinico-biologiques du cancer vésical
7	Cancers&Populations (Equipe ESPRI, Caen)	M. Letourneux, G. Launoy	Dépistage cancer du poumon (travailleurs de l'amiante)
8	GRECAN, LSTE	P. Lebailly, I. Baldi	Mise au point d'un index cumulé d'exposition aux pesticides

TR* : Axe transversal

MATGENE : LE PROGRAMME DE CONSTRUCTION DE MATRICES EMPLOIS-EXPOSITIONS DE L'AXE TRANSVERSAL « ÉVALUATION DES EXPOSITIONS » DU PÔLE ARECA

Coordination : Joëlle Févotte, Danièle Luce, Marie Arslan, Laurène Delabre, Stéphane Ducamp, Loïc Garras, Ewa Orłowski, Corinne Pilorget, Anne Thuret, Marcel Goldberg, Ellen Imbernon
Département Santé Travail, Institut de veille sanitaire

OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

L'objectif principal de l'Axe transversal « évaluation des expositions » coordonné par le Département Santé travail (DST) de l'Institut de Veille Sanitaire, est le développement d'outils et de méthodes d'évaluation rétrospective des expositions professionnelles à des agents potentiellement cancérigènes, destiné à l'amélioration des outils de la surveillance des risques professionnels en France, et à faciliter l'analyse des enquêtes des équipes de recherche du Pôle. Un tel programme, qui doit nécessairement être mis en œuvre sur le long terme, implique de mettre en place une équipe dédiée.

Le Département Santé Travail de l'Institut de Veille Sanitaire (DST-InVS), qui coordonne l'Axe transversal, a réuni les différentes équipes du Pôle concernées directement par cette activité, et défini avec eux un programme de travail et les ressources nécessaires à sa réalisation. Le Pôle ARECA a contribué à l'initialisation de cette équipe, aujourd'hui entièrement intégrée au Département Santé Travail qui en assure la pérennité ; elle comprend plusieurs hygiénistes industriels, une statisticienne et une épidémiologiste, afin de prendre en compte aussi bien les aspects techniques qu'épidémiologiques de l'évaluation des expositions en population générale.

Le soutien aux équipes de recherche du Pôle s'est concrétisé sous la forme d'aide à la préparation de questionnaires professionnels spécialisés, de formation des enquêteurs et des codeurs, et d'évaluations individualisées d'expositions professionnelles de certains sujets inclus dans ces projets.

L'activité majeure de l'Axe transversal du Pôle est le projet Matgéné, dont le but est la réalisation d'un ensemble de « Matrices Emplois-Expositions » prenant en compte, pour l'ensemble des emplois existant ou ayant existé depuis environ 50 ans, des expositions professionnelles potentiellement cancérigènes.

Une Matrice Emplois-Expositions se présente sous la forme d'une « table de conversion » permettant d'attribuer à des intitulés de métiers (mouleur dans une fonderie, par exemple), des expositions à des agents potentiellement toxiques (exposition aux poussières de silice ou au formaldéhyde, etc.). La construction de ces matrices est un travail multidisciplinaire et demande des coopérations avec l'ensemble des acteurs de terrain en santé au travail, qui se sont mises progressivement en place : Instituts Universitaires de Médecine du Travail, équipes INSERM, INRS, réseaux de médecins du travail notamment.

Une méthodologie de réalisation des Matrices Emplois-Expositions a été élaborée pour Matgéné. Pour chaque

matrice spécifique d'une nuisance (comme la silice) ou d'un groupe de nuisances (comme les solvants), différents critères sont définis : échelles d'intensité, de fréquence et de probabilité d'exposition, modalités d'évaluation (qualitative, semi-quantitative, avec définition de niveaux minimum). Les matrices sont organisées selon les nomenclatures nationales et internationales de métiers et d'activités (avec des tables de conversion entre elles), et les experts affectent à chaque emploi ainsi défini les indicateurs d'exposition établis à partir de sources diverses (données de métrologie publiées, données issues des enquêtes en cours dans le Pôle, etc.).

Les Matrices Emplois-Expositions peuvent être utilisées pour des objectifs diversifiés. Croisées avec les intitulés d'emploi de sujets issus d'échantillons de la population générale (recensement, projets de recherche ou de surveillance), elles permettent de décrire les expositions de la population : fréquence et niveau d'exposition selon les métiers et les secteurs d'activité, selon les zones géographiques. Croisées avec les historiques de carrière des sujets d'une enquête, les Matrices Emplois-Expositions permettent de reconstituer l'exposition cumulée « vie entière » et d'étudier ainsi le lien éventuel avec le risque d'une maladie. Elles peuvent enfin être utilisées comme des « guides techniques » pour mieux orienter les actions de prévention, ou identifier la présence d'une exposition dans une vie professionnelle et faciliter ainsi la reconnaissance d'une maladie professionnelle.

ETAT D'AVANCEMENT ET PRINCIPAUX RESULTATS

Actuellement, des matrices concernant des poussières organiques (cuir, farine, céréales) ou inorganiques (ciment, silice), des fibres (amiante, laines minérales, fibres céramiques) et les solvants pétroliers (benzène, carburants, ...) sont terminées ou en fin de réalisation.

Les solvants oxygénés (cétones, éthers de glycols,...) et chlorés (trichloréthylène, ...), les hydrocarbures aromatiques polynucléaires (en collaboration avec le réseau NATEXPO) et le formaldéhyde sont les prochaines nuisances planifiées.

Enfin, une matrice « cultures-exposition aux phytosanitaires » est en préparation en collaboration avec divers acteurs du monde agricole. À terme, les principaux cancérigènes avérés ou suspectés feront l'objet de matrices.

Un document ayant trait à la méthodologie est en cours de publication ; une réflexion sur la mise en forme des matrices et leur mise à disposition pour différents utilisateurs (chercheurs, médecins du travail, préventeurs) sous une forme facilement accessible et utilisable est en cours.

ETUDE ICARE (INVESTIGATIONS SUR LES CANCERS RESPIRATOIRES ET L'ENVIRONNEMENT PROFESSIONNEL)

EXPOSITION AUX FIBRES MINERALES ARTIFICIELLES ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE PROFESSIONNELS DES CANCERS DU POUMON ET DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

Coordination : Danièle Luce et Isabelle Stucker, INSERM Unités 687 et 754 (ex U88 et U170)

OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

L'objectif général est d'étudier l'ensemble des facteurs de risque professionnels actuellement suspectés d'être à l'origine de cancers respiratoires. Plus précisément, les objectifs sont :

- d'étudier le rôle sur la survenue de cancers du poumon ou des voies aéro-digestives supérieures de certains facteurs de risque professionnels suspectés, notamment les fibres minérales artificielles, et d'identifier de nouveaux facteurs de risque professionnels.
- d'estimer les fractions de risque attribuables aux différents facteurs professionnels mis en évidence par l'étude.
- d'étudier les interactions entre expositions professionnelles et facteurs de risque génétiques
- d'étudier les expositions conjointes à différents facteurs professionnels, en évaluant l'effet propre de chacun d'eux et en étudiant leurs éventuelles interactions.
- d'examiner les interactions entre des expositions professionnelles et les facteurs de risque majeurs du cancer du poumon ou des voies aéro-digestives supérieures (tabac, alcool).

L'étude mise en place est une étude cas-témoins en population générale et doit à terme inclure un groupe de 3 000 cas de cancer du poumon, un groupe de 3 000 cas de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) et un groupe témoin de 3 000 sujets témoins commun à ces 2 localisations.

Les cas de cancer du poumon ou des voies aéro-digestives supérieures sont identifiés avec la collaboration des registres français du cancer. Les témoins sont tirés au sort dans les mêmes départements.

Les sujets sont interrogés en face à face, à l'aide d'un questionnaire standardisé portant en particulier sur l'histoire professionnelle. Un prélèvement de cellules buccales pour la constitution d'une banque d'ADN est également effectué lors de l'entretien, par les sujets eux-mêmes sous le contrôle de l'enquêteur.

L'évaluation des expositions professionnelles sera réalisée par des experts en hygiène industrielle à partir du questionnaire et de matrices emplois-expositions.

ETAT D'AVANCEMENT ET PRINCIPAUX RESULTATS

Il était envisagé à l'origine de mettre en place l'étude simultanément dans tous les registres acceptant de participer. Ceci n'a pas été possible, à la fois parce que certains registres ont préféré retarder leur participation et parce que la mise en place de l'étude dans chaque département était plus longue et plus difficile que prévu. Les différents registres ont donc été inclus successivement entre novembre 2001 et avril 2005. Le recueil de données est actuellement en cours dans 10 départements.

Fin février 2006, environ 2500 cas de cancer du poumon, 1700 cas de cancers des VADS et 1500 témoins avaient été interrogés. Les prélèvements de cellules buccales ont été acceptés par 79 % des cas et 87 % des témoins.

Il est prévu de poursuivre le recueil des données jusqu'à la fin de 2006. Le codage des histoires professionnelles, la saisie des données et l'évaluation des expositions sont réalisés parallèlement au recueil des données. Un décalage de trois mois est cependant à prévoir entre la fin du recueil et la fin du codage et de la saisie. Les évaluations des expositions professionnelles se poursuivront jusqu'à la fin de 2007, mais les expositions concernant un premier sous-groupe de substances seront évaluées en juin 2007. Les premières analyses statistiques débiteront donc au 3ème trimestre de 2007, et les premiers résultats seront disponibles en 2008.

FACTEURS DE RISQUE PROFESSIONNELS, ENVIRONNEMENTAUX ET GENETIQUES DES HEMOPATHIES MALIGNES LYMPHOÏDES DE L'ADULTE.

Coordination : Jacqueline Clavel, INSERM Unité 754 (ex U170)

OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

Le projet soutenu par l'ARC concerne une enquête cas-témoins multicentrique sur les facteurs de risque professionnels, environnementaux et génétiques des hémopathies malignes lymphoïdes de l'adulte. Les objectifs spécifiques de cette enquête sont les suivants :

- étudier le rôle des expositions professionnelles chimiques, physiques, virales (expositions aux solvants, aux pesticides, aux poussières organiques – radiations ionisantes – contacts avec des animaux – travail avec des enfants en collectivité),
- étudier le rôle des antécédents infectieux (recherche les pathologies virales, bactériennes et parasitaires survenus au cours de l'enfance et de la vie adulte – une étude sérologique et une recherche de génome viral dans les cellules malignes complètent cette recherche),
- étudier le rôle de certaines expositions extraprofessionnelles et du mode de vie (utilisation de solvants et de pesticides, exposition aux UV, consommation de tabac, contacts avec des animaux),
- rechercher des facteurs constitutionnels prédisposant au risque (gènes du métabolisme, HLA, gènes de la réparation), L'étape soutenue spécifiquement dans le cadre du pôle ARECA concerne l'expertise des expositions professionnelles dans cette enquête. Il s'agit d'assurer une codification standardisée au cas par cas des histoires professionnelles, plus particulièrement ciblée sur les expositions aux solvants organiques, aux pesticides, et à certaines poussières organiques. Il s'agit aussi d'assurer un codage fiable des métiers permettant l'utilisation éventuelle de matrices emplois-exposition. Ce travail est fait en liaison avec l'Axe transversal « évaluation rétrospective des expositions » du Pôle.

ETAT D'AVANCEMENT ET PRINCIPAUX RESULTATS

Recrutement des cas et des témoins - Interviews et prélèvements

Le recueil de données, actuellement terminé, s'est principalement déroulé à Bordeaux, Brest, Caen, Lille, et Toulouse, et a été complété pendant quelques mois par un petit contingent de région Parisienne.

	Cas	Témoins	TOTAL
Bordeaux	178	158	336
Brest	152	143	295
Caen	117	102	219
Nantes	154	135	289
Lille	78	73	151
Toulouse	142	140	282
Paris (Avicenne)	7	7	14
Total	828	758	1586

De l'ADN constitutionnel a été conservé chez 84% des cas et 77% des témoins, et du sérum pour 76% des cas et 67% des témoins. Les cellules tumorales ont été conservées pour 74% des leucémies lymphoïdes chroniques et 13% des lymphomes, et des lames ont été conservées pour 57% des lymphomes.

Standardisation des diagnostics

Les diagnostics ont été examinés et classés de façon consensuelle par X. Troussard, P. Fenaux, A. Monnereau, P. Soubeyran et I. Soubeyran.

Évaluation des expositions professionnelles

L'objectif de cette évaluation était de classer les cas et les témoins de l'enquête de façon aussi standardisée que possible en fonction de plusieurs expositions, avec notamment un intérêt pour les solvants organiques, les radiations ionisantes, les pesticides, les polychlorobiphényles (PCB) et les poussières organiques. L'interview a été conçue de façon à préparer une évaluation individualisée de l'histoire professionnelle complète de chaque sujet. Elle s'appuie sur un auto-questionnaire reprenant l'ensemble de la carrière et sur 11 questionnaires complémentaires spécifiques.

L'évaluation des expositions est réalisée par 2 experts, l'un du milieu industriel, l'autre du milieu agricole, dans le cadre de l'Axe transversal du pôle ARECA. Une hygiéniste industrielle embauchée dans le cadre du pôle ARC a assuré le suivi et la standardisation des expertises, en lien avec l'équipe épidémiologique. Ce travail se prolonge dans le cadre de l'axe transversal du pôle sur l'évaluation rétrospective des expositions professionnelles aux pesticides.

L'analyse des données

L'analyse des facteurs de risque professionnels fait l'objet d'un mémoire de Master 2ème année (L. Orsi). Une thèse est également en cours sur le rôle des facteurs de risque infectieux, familiaux et environnementaux (A. Monnereau).

FACTEURS DE RISQUE PROFESSIONNELS DES CANCERS DU SEIN

Coordination : Pascal Guénel, INSERM Unité 754 (Ex Unité 170)

OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

Ce projet est destiné à mettre en évidence des facteurs de risque professionnels et environnementaux dans les cancers du sein chez la femme qui représentent en France 40 000 nouveaux cas chaque année. L'existence de tels facteurs de risque est suspectée du fait de l'augmentation constante de l'incidence des cancers du sein en France et dans de nombreux pays.

Les principales hypothèses qui sont envisagées portent sur les perturbateurs endocriniens comme les pesticides organochlorés, les polychlorobiphényles (PCB), certains plastifiants comme les phtalates et les alkylphénols. Les expositions étudiées comprennent également les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA), les solvants organiques, les champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence, le travail de nuit pouvant induire des perturbations hormonales à l'origine de cancers du sein. D'autres substances chimiques ou d'autres facteurs physiques seront également examinés.

Enfin, la constitution d'une banque de matériel biologique permettra l'étude des interactions gène-environnement.

Une étude cas-témoins en population générale est réalisée.

• Inclusion des cas de cancer du sein

Les cas sont les femmes résidant dans les départements de l'Ille-et-Vilaine et de la Côte d'Or, et ayant un premier diagnostic de cancer du sein au cours de la période d'étude de 24 mois. Seuls les cas de cancers confirmés histologiquement concernant des femmes de 25 à 75 ans au moment du diagnostic sont inclus dans l'étude. Le choix de ces départements est lié à la forte proportion de femmes vivant en milieu agricole et à l'intérêt particulier du projet pour les pesticides, ainsi qu'à la diversité des situations environnementales possibles entre l'Est et l'Ouest de la France.

• Inclusion des témoins

Les témoins sont des femmes de même âge que les cas de cancers du sein (25 à 75 ans), résidant dans les mêmes départements, et n'ayant jamais eu de cancer du sein au moment de leur inclusion dans l'étude. Les témoins sont identifiés à partir des annuaires téléphoniques. Un système de quotas est utilisé permettant d'avoir chez les témoins une distribution identique des âges et une distribution socio-professionnelle comparable.

• Recueil des données

Les cas et les témoins sont sollicités pour un entretien en face-à-face à l'aide d'un questionnaire standardisé, ainsi que pour un prélèvement sanguin, ou à défaut un prélèvement de cellules buccales. Le questionnaire permet d'évaluer soit

directement, soit par expertise, soit par matrice emplois-expositions les expositions professionnelles et environnementales. Le prélèvement sanguin est utilisé pour des dosages des principaux pesticides organochlorés et polychlorobiphényles dans le sérum. Enfin, une banque d'ADN est constituée à partir des prélèvements sanguins ou des prélèvements de cellules buccales.

ETAT D'AVANCEMENT ET PRINCIPAUX RESULTATS

• Cas de cancer du sein

Nous avons identifié à ce jour (mars 2006) 719 femmes de moins de 75 ans ayant eu un cancer du sein diagnostiqué depuis le début de l'étude dans les départements participants. Parmi ces femmes, 331 (46%) ont déjà fait l'objet d'un interrogatoire complet et 54 (8%) ont refusé de participer. Les contacts ont été pris pour les autres femmes pour solliciter leur participation à l'étude. Parmi les 331 cas interrogés, 300 (91%) ont eu un prélèvement sanguin et 27 (8%) un prélèvement de cellules buccales.

• Témoins de population

522 femmes ont accepté, en première intention, de recevoir une enquêtrice à domicile pour participer à l'étude. Parmi elles, 283 (54%) ont déjà effectué l'entretien et 124 (24%) ont finalement refusé. Pour les 115 autres femmes, des contacts sont pris pour obtenir un rendez-vous. Parmi les 283 témoins déjà interrogés, 206 (73%) ont accepté le prélèvement sanguin et 69 (24%) n'ont accepté que le prélèvement de cellules buccales.

Enfin, pour l'ensemble des cas et des témoins, des dosages de pesticides et de PCB ont déjà été pratiqués chez 88 femmes.

PERSPECTIVES

Le recrutement des cas et des témoins doit se poursuivre pendant 18 mois environ afin de pouvoir inclure au total 1500 cas et 1500 témoins.

Cette étude permet de constituer une base de données extrêmement riche sur les facteurs environnementaux et professionnels dans les cancers du sein, dont les analyses débiteront fin 2007. Les analyses statistiques seront poursuivies en 2008 et 2009.

Un génotypage sera également pratiqué à partir de la banque d'ADN afin d'étudier les facteurs génétiques et les interactions gène-environnement.

TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PESTICIDES ÉTUDE CEREPHY : TUMEURS CÉRÉBRALES ET PRODUITS PHYTOSANITAIRES

Coordination : Isabelle Baldi, ISPED-LSTE

OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

L'étude CEREPHY a pour objectif d'étudier l'association entre la survenue des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte et des expositions professionnelles ou environnementales, notamment aux pesticides.

Il s'agit d'une étude épidémiologique de type cas-témoins. Les patients sont des adultes âgés de 16 ans et plus, domiciliés en Gironde, atteints de tumeur cérébrale primitive bénigne ou maligne, dont le diagnostic a été porté entre le 1er mai 1999 et le 30 avril 2001. Pour chaque cas identifié et enquêté, deux témoins indemnes de la pathologie étudiée, domiciliés en Gironde et de même âge et même sexe, ont été sélectionnés en population générale à partir des listes électorales de la préfecture de la Gironde.

L'historique professionnel, les antécédents médicaux et familiaux, les habitudes de vie, ainsi que les facteurs d'expositions environnementales ont été recueillis lors de questionnaires posés en face à face par des enquêtrices, le plus souvent au domicile de la personne.

L'exposition aux pesticides a été caractérisée :

- d'une part par l'exposition professionnelle (secteur d'activités, type de culture, fréquence d'exposition, conditions d'utilisation des pesticides et moyens de protection).
- d'autre part, l'exposition environnementale notamment l'utilisation d'insecticides à l'intérieur des domiciles ou dans les activités de jardinage et la durée de résidence en zone rurale ou à proximité de cultures traitées)

Un index d'exposition a ainsi pu être calculé pour chaque individu en combinant d'une part la probabilité et la fréquence et l'intensité d'exposition.

ETAT D'AVANCEMENT ET PRINCIPAUX RESULTATS

• Les sujets

Entre mai 1999 et avril 2001, 221 cas incidents de tumeurs cérébrales et 442 témoins tirés au sort dans les listes électorales de la Gironde ont accepté de participer à l'étude. Sexe, l'âge et le lieu de résidence des témoins sont comparables aux sujets ayant développés des tumeurs cérébrales.

Parmi les 221 personnes atteintes de tumeurs cérébrales, on dénombrait 126 femmes et 95 hommes. L'âge moyen était de 57 ans.

• Exposition professionnelle aux pesticides

Sur l'ensemble de la population de l'étude (663), 232 personnes avaient été exposées aux pesticides au cours de leur vie professionnelle, soit 34,9%. Parmi ces sujets, 113 (17,0%) n'avaient réalisé que des travaux saisonniers en milieu agricole (vendanges,...). Il n'y avait pas de différence significative entre les cas et les témoins concernant les opérations de traitement avec des pesticides.

• Exposition environnementale aux pesticides

L'exposition environnementale aux pesticides a été évaluée par

5 indicateurs :

- Le fait d'avoir vécu dans une commune rurale,
- le fait de résider dans une commune viticole,
- l'utilisation de pesticides dans les activités de jardinage,
- l'utilisation d'insecticides au domicile
- le fait de traiter des plantes d'intérieur.

Une majorité de cas (64,7%) et de témoins (71,7%) avaient habité dans une commune rurale au cours de leur vie. Le délai moyen d'exposition des cas et des témoins ayant résidé en zone rurale était d'environ 25 années. La proportion de sujets vivant dans une commune dite « viticole », ne différait pas significativement entre les cas (12,7%) et les témoins (14,2%).

Une faible proportion de cas et de témoins (respectivement 8,9% et 4,1%) traitaient leurs plantes d'intérieur. La différence entre ces proportions étant statistiquement significative.

• Analyses

Les analyses ont été menées afin d'étudier le lien entre l'exposition aux pesticides (exposition professionnelle aux pesticides, résidence en milieu rural et traitement des plantes d'intérieur) et la survenue des tumeurs cérébrales primitives dans leur ensemble et spécifiquement pour certains types histologiques, notamment les gliomes.

On observe une augmentation non significative du risque lorsqu'on considère l'exposition professionnelle, de l'ordre de 14% pour les tumeurs cérébrales en général et de l'ordre de 47% pour les gliomes.

En revanche, lorsqu'on considère les expositions environnementales, on observe une augmentation du risque significative dans la catégorie des sujets les plus exposés (élévation du risque de l'ordre de 2,58 pour les tumeurs cérébrales globalement, dont 3,21 pour les gliomes).

La résidence en milieu rural n'apparaissait pas associée au risque de tumeur cérébrale, et montrait même une diminution du risque lorsqu'on considérait isolément les gliomes.

Une élévation du risque était observée chez les sujets qui déclaraient traiter leurs plantes d'intérieur, de l'ordre de 2,6.

PERSPECTIVES

Les données de l'étude CEREPHY ont conduit à la réalisation de deux DEA. Les résultats concernant l'exposition aux pesticides a donné lieu à un manuscrit accepté pour publication dans *Epidemiology*.

Par ailleurs, des analyses ont été réalisées et sont en cours de valorisation, également à partir des données de CEREPHY : d'une part concernant les champs électromagnétiques, d'autre part concernant le rôle du gène TP53 (article soumis à *Carcinogenesis*).

A noter qu'une extension de ce projet à d'autres départements disposant de registres de cancers est en cours (notamment dans le Calvados, la Manche et l'Hérault), afin de permettre une étude par type histologique, réaliser une collection biologique qui permettra la recherche de facteurs de sensibilité individuels.

ÉVALUATION DES ETIOLOGIES PROFESSIONNELLES DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

Coordination : Jean Claude Pairon, Soizick Chamming's, INSERM E03-37 et Institut Interuniversitaire de Médecine du Travail de Paris Ile de France (IIIMTPIF)

OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

Une étude cas-témoin a été menée en Ile de France, qui vise d'une part à évaluer la fréquence de l'exposition à des cancérogènes professionnels chez des sujets atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif de façon à calculer l'excès de risque lié à chacun de ces facteurs à partir de la comparaison de l'exposition chez les cas et les témoins ; d'autre part, ce projet doit être l'occasion de mettre en place dans des Services de Pneumologie un dispositif d'aide à la déclaration en maladie professionnelle des cancers broncho-pulmonaires professionnels.

L'étude porte sur des cas incidents de cancer broncho-pulmonaire primitif recrutés dans 4 hôpitaux d'Ile de France : CHI Créteil, Hôtel-Dieu de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Hôpital Avicenne à Bobigny.

Les témoins sont appariés aux cas recrutés, sur l'âge (± 3 ans), le sexe et l'hôpital. Chaque sujet inclus fait l'objet d'un questionnaire médico-professionnel standardisé permettant de recueillir des informations en vue d'une évaluation des expositions aux agents cancérogènes et d'une proposition le cas échéant de déclaration en maladie professionnelle indemnisable.

Deux experts en hygiène industrielle évaluent l'exposition aux agents ou procédés cancérogènes pulmonaires certains du Centre International de Recherche sur le Cancer (amiante, poussières et gaz radioactifs, arsenic, certains dérivés du chrome, certains dérivés du nickel, activité dans les mines de fer, bischlorométhyléther, hydrocarbures aromatiques polycycliques, silice cristalline, béryllium, cadmium) ainsi que d'autres nuisances dont le pouvoir cancérogène vis à vis du poumon est moins bien établi, voire seulement suspecté ou à évaluer (brouillards d'acides forts, fibres minérales artificielles, formaldéhyde, activité de soudage, poussières de bois, certains pesticides, fumées Diesel, certains métaux). Les experts se prononcent en aveugle vis-à-vis du statut cas ou témoin sur la probabilité, l'intensité et la fréquence de l'exposition à chaque agent cancérogène considéré, pour l'ensemble des emplois de chaque sujet inclus.

A partir de leur évaluation et de la durée des emplois exposés l'exposition cumulée aux différents agents est estimée.

ETAT D'AVANCEMENT ET PRINCIPAUX RESULTATS

Parmi les 1802 patients recrutés entre 1999 et 2005 (901 cas, 901 témoins), 78.1% (n= 1408) sont des hommes. La moyenne d'âge des cas et des témoins est respectivement de 61.4 ans et 63.1 ans. Globalement 93% des cas sont fumeurs ou ex-fumeurs contre 65.8% des témoins avec une différence significative.

L'évaluation des expositions professionnelles retrouve une différence significative dans la distribution des probabilités d'exposition (après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme) et un excès de risque significatif pour l'amiante et le cadmium. Certaines professions sont sur représentées chez les cas par rapport aux témoins : les électroplastiques et ouvriers assimilés des revêtements métalliques, certains ouvriers de la production et du traitement des métaux, les ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux en particulier les conducteurs d'appareils à surfacer, polir et affûter le métal, les plombiers tuyautiers, les peintres en construction, charpentiers, menuisiers, parqueteurs, manouvres ; les conducteurs d'engins de manutention et de terrassement, de grue et d'autres appareils de levage ; les boulangers, pâtisseries confiseurs ; les tailleurs, couturiers, couseurs, tapissiers et ouvriers assimilés et les conducteurs de véhicules à moteur.

Suite à l'évaluation des expositions, il a été proposé une démarche de déclaration chez 155 sujets (17,3% de l'effectif des cas). Cette proportion varie selon les centres hospitaliers de 7% à 23% ($p < 0,05$). L'essentiel des déclarations proposées dans cette série concerne la nuisance amiante (146 des 155 cas), la plupart du temps au titre du tableau 30bis (134 cas). Seuls 49% des cas « déclarables » ont fait une démarche de déclaration. En revanche, 73,7 % des cancers bronchiques déclarés ont été pris en charge au titre de maladie professionnelle.

Ce projet a été réalisé avec le soutien de : l'ARC de la FNATH, du Ministère du Travail, la Société de Pneumologie de Langue Française, et la CRAMIF.

FACTEURS PROFESSIONNELS ET PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES DU CANCER VESICAL

Coordination : Jean Claude Pairon, Dominique Chopin, Soizick Chamming's, INSERM E03-37, Créteil, et Institut Interuniversitaire de Médecine du Travail de Paris Ile de France (IIMTPIF)

OBJECTIFS, PATIENTS ET METHODES

L'objectif principal de cette étude cas-témoin est d'étudier la fréquence des étiologies professionnelles impliquées dans le développement des tumeurs vésicales et les caractéristiques des tumeurs vésicales d'origine professionnelle sur le plan des critères anatomopathologiques et moléculaires.

L'étude porte sur des cas incidents de cancers épithéliaux de vessie, de sexe masculin, âgés de 20 à 75 ans recrutés dans 5 hôpitaux d'Ile de France : Hôpital Henri Mondor, CHI Créteil, Hôpital Bichat, Hôpital Ambroise Paré, Hôpital Tenon. Les témoins sont appariés aux cas sur l'âge (± 3 ans) et l'hôpital et sont porteurs d'adénomes de prostate ou d'affections urologiques bénignes, relevant d'un traitement endoscopique. Des prélèvements sont réalisés à chaque fois que possible (prélèvement sanguin chez les cas et les témoins, et prélèvement tumoral congelé à -80°C chez les cas).

Chaque sujet fait l'objet d'un questionnaire standardisé permettant de recueillir des informations en vue d'une expertise des expositions à différentes nuisances professionnelles, particulièrement aux amines aromatiques, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et aux nitrosamines. Cette expertise est réalisée par deux experts en hygiène industrielle, en aveugle vis à vis du statut cas ou témoin, afin de préciser la probabilité, la fréquence et l'intensité de l'exposition.

Une analyse des mutations des gènes P53 et FGFR3 est effectuée à partir de l'ADN tumoral.

Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour les analyses multivariées permettant la prise en compte des variables d'ajustement (tabagisme, âge).

RESULTATS PRELIMINAIRES

Au 1er février 2006, 632 sujets ont été inclus dans l'étude cas-témoin (316 cas, 316 témoins). L'âge moyen des cas et des témoins est respectivement de 62,8 à 64,5 ans ($p < 0,05$). Il existe une nette sur-représentation des fumeurs chez les cas par rapport aux témoins, et l'analyse retrouve la classique élévation du risque liée au tabac (l'OR associé à un tabagisme de plus de 40 paquets par année est de 10.03 [IC95% : 5,81-17,31] par rapport aux non fumeurs).

L'évaluation des expositions professionnelles a mis en évidence un excès de risque de cancer de vessie (après ajustement sur l'âge et le tabac) chez les sujets exposés professionnellement de façon certaine aux hydrocarbures aromatiques polycycliques. Cela concerne 70 cas et 32 témoins (OR : 2.31 [IC95% : 1,39-3,85]). Un excès de risque est également retrouvé chez des sujets dont le score d'index cumulé d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques est élevé. Il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque de cancer de vessie chez les sujets exposés aux amines aromatiques ou aux nitrosamines, mais les expositions à ces nuisances sont rares dans cette série.

Une sur-représentation significative de certaines professions a également été observée lors de la comparaison de la distribution des emplois des cas par rapport aux témoins. C'est notamment le cas des ingénieurs mécaniciens, des conducteurs et chauffeurs de locomotives, des conducteurs de véhicules à moteur, des conducteurs d'engins de terrassement ou de manutention, des mécaniciens de véhicules à moteur, des conducteurs de machines outils et d'usinage, des tôliers chaudronniers, des conducteurs de machines d'installations fixes, des dessinateurs, des techniciens du génie civil, des charpentiers menuisiers et parqueteurs, des orfèvres joailliers, des peintres et des compositeurs typographes.

Des analyses moléculaires des gènes P53 et FGFR3 ont été effectuées sur 115 sujets (48,7% fumeurs, 43,5% ex fumeurs, 7,8% non fumeurs ; 80,8% formes superficielles, 19,2% formes infiltrantes ; 37% exposés professionnellement aux HAP, 5% exposés professionnellement aux amines aromatiques). Au total, des mutations du gène p53 ont été observées pour 24 sujets (dont 1 double mutation). Elles concernent l'exon 4 ($n=2$), l'exon 5 ($n=8$), l'exon 6 ($n=2$), l'exon 7 ($n=7$ dont 1 double mutation), l'exon 8 ($n=4$) et l'exon 9 ($n=1$). Des mutations du gène FGFR3 ont été retrouvées pour 42 sujets.

CONCLUSION PRELIMINAIRE ET PERSPECTIVES

L'exploitation des résultats de l'étude cas-témoins a retrouvé le lien attendu entre le tabagisme et l'excès de risque de tumeur de vessie ; Une association a également été identifiée entre l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et un excès de risque de tumeur de vessie. Plusieurs secteurs d'activité et postes de travail sont sur-représentés chez les cas par rapport aux témoins, justifiant de discuter de plans de prévention spécifiques en fonction des expositions professionnelles repérées le cas échéant dans ces secteurs ou professions. L'absence d'excès de risque de cancer de vessie associé avec l'exposition professionnelle aux amines aromatiques dans cette série peut être le reflet de la diminution des expositions à ce type de molécules depuis le début des années 80.

Le nombre de sujets ayant un prélèvement tumoral correspond à moins de la moitié des cas inclus dans cette étude. De ce fait, le recrutement des cas se poursuit actuellement dans deux hôpitaux.

L'objectif de l'analyse moléculaire est de déterminer s'il existe un spectre d'altérations génétiques acquises permettant d'identifier les tumeurs liées à une exposition professionnelle. Le faible nombre de mutations identifiées et leur type variable, ne permettent pas d'effectuer dès maintenant, une analyse du lien entre l'exposition professionnelle et un type spécifique de mutation.

Ce travail a bénéficié du soutien de l'ARC, de la FNATH (ARECA), du Ministère du Travail, de la CRAMIF et de l'Université Paris 12.

SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE D'UNE COHORTE D'ANCIENS TRAVAILLEURS DE L'AMIANTE. APPORT DES NOUVELLES TECHNIQUES DE DEPISTAGE DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

Coordination : Marc Letourneux, Guy Launoy, Cancers&Populations (Equipe Soutenue par la Région et l'INSERM ERI 3 « Cancers&Populations », Caen)

Indépendamment du tabagisme, l'exposition professionnelle à l'amiante fait partie des facteurs de risque reconnus de cancer du poumon. Ce cancer reste grave encore aujourd'hui, notamment du fait que son diagnostic intervient trop souvent à un stade déjà avancé, compromettant l'efficacité du traitement. En association avec les progrès thérapeutiques, un dépistage à un stade d'évolution précoce pourrait, dans l'avenir, diminuer sa gravité.

OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

L'objectif principal de ce programme de recherche est d'évaluer l'intérêt de l'intégration de deux nouvelles techniques de dépistage du cancer du poumon (scanner thoracique spirale faiblement irradiant et analyse morphométrique de l'ADN sur matériel d'expectoration) dans les bilans de surveillance médicale réalisés tous les 2 ans pour les personnes anciennement exposées à l'amiante. Il s'agit de préciser l'efficacité de ces techniques par rapport à l'examen clinique et à la radiographie pulmonaire qui sont habituellement effectués.

Le scanner hélicoïdal

Effectué comme la radiographie pulmonaire sans préparation particulière, et avec de faibles niveaux d'irradiation, il permet de rechercher dans l'ensemble du poumon de petites images rondes (nodules), retrouvées de façon assez fréquente même lorsque la radiographie est normale. Liés le plus souvent à des cicatrices bénignes, ces nodules sont susceptibles de correspondre occasionnellement à de petits cancers débutants. C'est donc la surveillance des images les plus petites, ou les données des examens complémentaires effectués en cas de nodules de taille plus importante, qui permettront de faire la différence.

L'analyse des cellules de l'expectoration

Elle consiste à examiner au microscope les cellules présentes dans le crachat recueilli chez les patients avec l'aide d'une kinésithérapie. L'examen effectué par l'œil du médecin est complété secondairement par un système automatique d'analyse d'images repérant des noyaux cellulaires suspects que l'œil n'aura pas reconnus, et qui peuvent être révélateurs de la présence de cellules cancéreuses.

ETAT D'AVANCEMENT ET PRINCIPAUX RESULTATS

Volet radiologique (radiographies et scanners)

Le protocole a été mis en œuvre, au sein des consultations de pathologie professionnelle des CHU de Caen, le Havre et Rouen, à partir de l'année 2000.

Sur les 2000 patients initialement prévus, 1497 ont été jusqu'à présent inclus dans l'étude radiologique.

Il s'agit de 1426 hommes et 71 femmes, d'âge moyen supérieur à 60 ans, qui ont travaillé dans des métiers divers dominés par la fabrication de textiles et garnitures de friction à base d'amiante, la sidérurgie et les chantiers navals. 72% d'entre eux sont ou ont été fumeurs. Parmi eux, 738 ont déjà été vus à deux reprises, et 111 ont bénéficié de 3 bilans.

Lors du bilan initial, un ou plusieurs nodules ont été identifiés chez 346 sujets (23,1%) et ceci a conduit à dépister 16 cancers (1,07%). Au second bilan, 34 sujets se sont avérés porteurs de nodules et parmi eux 2 cancers ont été dépistés. Au 3ème bilan, on dénombre 5 patients porteurs de nodules, et 1 cancer dépisté.

Le suivi régulier de l'ensemble des sujets a permis de repérer 4 cancers pulmonaires qui ont échappé aux dépistages et sont apparus entre les bilans médicaux. Cette surveillance sera poursuivie au-delà de l'entrée du dernier patient dans cette étude, et c'est la connaissance de tous les cas dépistés et non dépistés qui permettra de quantifier et de comparer l'efficacité de la radiographie pulmonaire et du scanner thoracique pour le dépistage des cancers broncho-pulmonaires.

Volet cytologique (analyse des crachats)

Un crachat préparé pour analyse est actuellement disponible pour 1141 patients, et parmi eux on dispose de l'expectoration de 2 bilans pour 313 sujets, et de 3 bilans pour 39 sujets. L'examen au microscope par le médecin cytologiste n'a retrouvé qu'un seul cas suspect de cancer, non encore confirmé, ce qui illustre bien la faible efficacité de cette technique traditionnelle.

La mise au point de l'analyse automatisée des noyaux cellulaires, effectuée au centre anti-cancéreux François Baclesse de Caen, en relation avec une équipe canadienne, est en cours d'achèvement, et les analyses vont pouvoir commencer.

Les données, analysées en comparant les sujets indemnes de cancer et ceux qui en auront été atteints (cancers dépistés ou non par le scanner), permettront de vérifier si cette technique est plus efficace que l'œil humain pour un dépistage précoce.

ETUDE PESTEXPO : DEVELOPPEMENT D'INDEX D'EXPOSITION AUX PESTICIDES UTILISABLES DANS LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Coordination : Pierre Lebailly, Groupe Régional d'Etudes sur le CANcer Centre François Baclesse (Caen), Isabelle Baldi, Laboratoire Santé Travail Environnement, Université Bordeaux 2.

Des liens sont suspectés entre l'utilisation professionnelle de pesticides et certaines pathologies chroniques : cancers, troubles neuro-dégénératifs, troubles de la reproduction... En outre, toutes les études épidémiologiques se heurtent à un problème majeur, la difficulté de déterminer l'exposition, ceci à deux niveaux :

- au niveau qualitatif d'abord, il est difficile de définir qui est exposé à quoi, en particulier parce que les professionnels agricoles sont en contact avec des familles chimiques de pesticides très variées ;
- au niveau quantitatif ensuite, alors que l'intensité de l'exposition est un élément majeur pour faire progresser les arguments de causalité entre maladies chroniques et exposition professionnelle à ces produits

OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

L'objectif principal de l'étude PESTEXPO est de préciser les niveaux d'exposition externe dans des contextes agricoles majeurs en France (viticulture, polyculture, élevage) et leurs déterminants, avec l'objectif qu'ils soient utilisables dans des études épidémiologiques portant sur les effets chroniques de ces produits, notamment les pathologies cancéreuses et les troubles neurologiques.

Elle poursuit en outre deux objectifs secondaires :

- intégrer et utiliser ces données dans l'évaluation du risque au niveau de l'homologation ;
- utiliser ces premières données de terrain françaises pour la prévention en milieu agricole.

Les index seront constitués à partir d'observations ergonomiques de journées de traitement couplées à la mesure de la contamination externe (cutanée et respiratoire) des utilisateurs de produits.

Des moniteurs de terrain réalisent les observations. Un certain nombre de caractéristiques et de dosages détaillés sont recueillies sur le terrain, sur l'exploitation, sur l'individu, sur le matériel, sur les phases de traitement etc.

La nécessité de documenter un certain nombre de phases dans des contextes agricoles variés qui sont susceptibles de conduire à des niveaux d'exposition différents ont été identifiées : il s'agit des phases de préparation (en fonction du type de matériel), des phases d'application (en serre, en viticulture...), des phases de nettoyage du matériel.

L'objectif était de proposer des index instantanés par journée, avec des valeurs de référence sur ces différentes phases,

mais aussi de proposer des index cumulés sur la vie entière pour les pathologies chroniques, avec une somme de périodes.

ETAT D'AVANCEMENT ET PRINCIPAUX RESULTATS

Presque 200 personnes utilisatrices de pesticides ont été observées, soit environ 300 phases d'exposition au niveau de la préparation, 325 au niveau de l'application, et une quarantaine lors du nettoyage du matériel de traitement dans les domaines de la viticulture, de la polyculture et des serres maraîchères. De plus, nous avons suivi 80 phases de contamination indirecte (hors utilisation de pesticides lors d'opération de taille de la vigne, de récolte en serres...). Au total, cela représente plus de 8.000 dosages sur les tenues de travail car le pesticide traceur est dosé sur les différentes parties du corps pour chacune des phases.

Le niveau de contamination est déterminé par phase. Les paramètres principaux identifiés, dans l'ordre décroissant, sont :

- la phase d'exposition : il faut séparer ces phases pour bien identifier le type d'exposition ;
- le type de matériel, très important à prendre en compte dans les questionnaires ;
- la protection individuelle (d'importance moindre).

Se pose encore la question du rôle de la surface et de la quantité manipulée, qui pour l'heure semble faible.

PERSPECTIVES

Il s'agit maintenant d'élaborer les index par phase et par type de culture et de les utiliser dans des études épidémiologiques qui sont en cours, notamment les cohortes PHYTONER et AGRICAN.

En prévention, ces données de terrain sont déjà utilisées à l'IUT d'Ergonomie de Bordeaux pour proposer des supports de formation de la profession agricole. Elles sont mises à disposition des « préventeurs » également, pour qu'ils puissent mieux connaître le lien entre les conditions de travail et les niveaux de contamination. La MSA des Côtes Normandes les utilise également, en relation avec l'Agence nationale de l'amélioration des conditions de travail.

Enfin, ces données sont déjà incorporées en partie dans l'homologation pour la mise sur le marché de pesticides. Dans un certain nombre de domaines, il n'existait aucune donnée.

