

# Facteurs de risque professionnels des cancers du poumon et des voies aéro-digestives supérieures : l'étude ICARE

Coordination : Danièle Luce<sup>1\*</sup>, Isabelle Stücker<sup>2</sup>

Collaborateurs : Sylvie Cénée<sup>2</sup>, Diane Cyr<sup>1</sup>, Matthieu Carton<sup>1</sup>, Florence Guida<sup>2</sup>, Mireille Matrat<sup>2</sup>, Gwenn Menvielle<sup>1</sup>, Alexandra Papadopoulos<sup>2</sup>, Sophie Paget-Bailly<sup>1</sup>, Loredana Radoi<sup>1</sup>, Annie Schmaus<sup>1</sup>

1 : Inserm U687 Villejuif; 2 : Inserm U754 Villejuif

\*Daniele.Luce@inserm.fr

## 1. Contexte

Le poumon est un organe cible privilégié des agents, mélanges ou circonstances d'exposition reconnus comme cancérogènes chez l'homme, parmi lesquels l'amiante, la silice cristalline, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, différents métaux (arsenic, cadmium, béryllium, certains composés du chrome et du nickel) et produits chimiques (bis-chlorométhyléther). Les connaissances sont cependant insuffisantes sur de nombreux autres agents suspectés d'être des cancérogènes pulmonaires comme par exemple les fumées de soudage, le chlorure de vinyle, le plomb, ou les insecticides non arsenicaux [1,2]. Des risques élevés de cancer du poumon ont également été observés dans plusieurs professions ou industries, sans que les expositions en cause aient été clairement identifiées, notamment chez les peintres [2], mais également dans l'industrie du caoutchouc [3], chez les bouchers [4], les coiffeurs [5], les travailleurs du bois [6], du cuir [7], et de l'imprimerie [8-9].

Le rôle des expositions professionnelles dans la survenue des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) reste largement méconnu, en raison du nombre limité d'études portant sur les facteurs professionnels de ces cancers. Le risque de cancer du larynx est associé à l'exposition aux acides forts [10] et à l'amiante [11]. De nombreuses autres expositions professionnelles, notamment les cancérogènes pulmonaires avérés, sont des facteurs de risque plausibles pour les cancers des VADS. Plusieurs études ont suggéré des associations entre cancer des VADS et exposition au formaldéhyde [12], aux poussières de charbon [13,14], aux fumées de soudage [15], aux poussières de ciment [16], à la silice [17], aux fluides de coupe [18]. Des risques élevés de cancer des VADS ont été rapportés chez les conducteurs de véhicule [19,20], les peintres [21,22], les bouchers [4,23], les travailleurs de la construction [23,24], de l'industrie textile [20,24] et du nettoyage à sec [25-27]. Aucune de ces associations n'est cependant considérée comme fermement établie. La plupart des études ont une puissance statistique insuffisante pour détecter des augmentations modérées de risque. L'incidence très élevée de ces cancers en France permet de réaliser une étude à grande échelle.

L'étude Icare a donc été mise en place avec pour principal objectif la recherche de nouveaux facteurs de risque professionnels des cancers respiratoires, dans un contexte de connaissances épidémiologiques insuffisantes.

En dehors de l'identification de nouveaux cancérogènes, l'étude d'effets d'expositions professionnelles multiples, l'évaluation d'interactions entre expositions professionnelles et facteurs liés au mode de vie comme le tabac ou l'alcool sont encore peu abordées. De même, peu d'études ont examiné les

interactions entre facteurs génétiques et expositions professionnelles, avec une puissance statistique limitée. Les études cas-témoins sont les plus adaptées à ce type d'approche, car elles permettent de recueillir des informations sur l'ensemble des facteurs de risque. Pour avoir la possibilité d'étudier les interactions entre plusieurs expositions, ou pour pouvoir mettre en évidence des cancérogènes non encore identifiés, probablement associés à des risques faibles, il est de plus nécessaire de disposer d'effectifs importants. Seule une large étude cas témoins en population générale comme l'étude Icare peut permettre de répondre à l'ensemble de ces questions.

## **2. Objectifs**

Les principaux objectifs sont :

- d'étudier le rôle sur la survenue de cancers du poumon ou des voies aéro-digestives supérieures de facteurs de risque professionnels suspectés.
- d'examiner les effets conjoints de plusieurs expositions professionnelles
- d'étudier les interactions entre expositions professionnelles et facteurs de risque génétiques
- d'examiner les interactions entre des expositions professionnelles et les facteurs de risque majeurs de ces deux pathologies (tabac, alcool).

## **3. Travaux réalisés**

### **a. Recueil des données**

L'étude mise en place est une étude cas-témoins en population générale. Les cas ont été identifiés avec la collaboration des registres français du cancer, et sont tous les patients atteints d'une tumeur maligne primitive de la cavité buccale, du pharynx, des cavités naso-sinusiennes, du larynx, des bronches et du poumon (codes de la Classification Internationale des Maladies 10ème Révision C00-C14; C30-C34), diagnostiquée au cours de la période d'étude (2002-2005) dans les départements concernés. Ne sont inclus que les cas confirmés histologiquement et âgés de moins de 75 ans au moment du diagnostic. Tous les types histologiques sont pris en compte.

Les témoins ont été tirés au sort dans les mêmes départements que les cas par une procédure d'appels téléphoniques au hasard. Le recrutement a été stratifié de façon à obtenir une répartition par âge et sexe des témoins comparable à celle des cas, et une répartition par catégorie socioprofessionnelle conforme à celle du département.

Les sujets ont été interrogés en face à face, à l'aide d'un questionnaire standardisé comportant notamment les caractéristiques socio-démographiques, l'histoire résidentielle, les antécédents médicaux et familiaux, les consommations de tabac et d'alcool et une description très détaillée de tous les emplois exercés pendant la vie active. Un prélèvement de cellules buccales pour la constitution d'une banque d'ADN a également été effectué lors de l'entretien, par les sujets eux-mêmes sous le contrôle de l'enquêteur.

Le recueil des données s'est achevé en septembre 2007. Au total, 3084 cas de cancer du poumon, 2639 cas de cancer des VADS et 3589 témoins ont été inclus dans l'étude. Les taux de participation sont respectivement de 80,3%, 74,9% et 80,2%.

## **b. Constitution de la base de données**

Les questionnaires ont été saisis dans les locaux de l'équipe de recherche, à l'aide d'un masque de saisie élaboré par un informaticien spécialisé, permettant des contrôles (valeurs admises, cohérence interne) en cours de saisie. De plus, tous les questionnaires ont été numérisés, afin de faciliter l'archivage et le retour éventuel au questionnaire.

Pour chaque sujet, tous les emplois exercés pendant la vie active ont été codés, avec pour la profession la Classification Internationale Type des Professions du Bureau International Du Travail ; pour la branche d'activité la Nomenclature d'Activités Française de l'Insee. Au total, plus de 45000 emplois ont été codés, soit une moyenne de 4,8 emplois par sujet.

Une banque d'ADN constitutionnel a été mise en place, à partir des échantillons de cellules buccales prélevés sur brossettes (4 par sujet). Les prélèvements biologiques ont été obtenus pour 78 % des cas de cancer du poumon, 76 % des cas de cancers des VADS et 85 % des témoins. La gestion des prélèvements est assurée par le Centre de Ressources Biologiques des Saints Pères (P. Laurent-Puig, U 775). L'extraction d'ADN a été effectuée.

## **c. Analyses statistiques réalisées**

Les résultats disponibles sont pour l'instant limités. Les premières analyses ont porté les femmes. Le nombre important de femmes incluses dans l'étude (618 cas de cancer du poumon, 368 cas de cancer des VADS et 713 témoins) offre en effet une opportunité unique d'étudier les facteurs de risque professionnels et non professionnels des cancers respiratoires chez les femmes.

Un premier travail (A. Papadopoulos) avait pour objectif de rechercher le meilleur modèle décrivant l'association entre le cancer du poumon et la consommation de tabac, afin de pouvoir ajuster au mieux les futures analyses sur des facteurs de risque, notamment professionnels. Il a également permis de produire les premières estimations récentes en France sur le risque de cancer du poumon associé au tabac chez la femme.

L'étude de l'association entre indice de masse corporelle et risque de cancer des VADS (L. Radoï) a permis de mettre en évidence une association inverse significative qui reflète probablement à la fois la perte pondérale due à la maladie dans les étapes pré-cliniques et des déficiences nutritionnelles de plus longue date, indépendantes des consommations d'alcool et de tabac.

Les associations entre profession et cancer des VADS chez les femmes ont été étudiées (M. Carton). Une augmentation significative du risque de cancer des VADS été observée chez les femmes de ménage, les ouvrières du façonnage et de l'usinage des métaux, les travailleuses de l'électricité et de l'électronique et les ouvrières de l'alimentation et des boissons.

Une analyse similaire sur les associations entre professions et risque de cancer du poumon chez les femmes (F. Guida) a mis également en évidence un risque élevé de cancer du poumon chez les ouvrières du façonnage et de l'usinage des métaux et les ouvrières de l'électricité et de l'électronique, après ajustement sur le tabac.

Enfin des résultats préliminaires (portant à la fois sur les hommes et les femmes) montrent une association entre l'exposition professionnelle aux émissions diesel et le risque de cancer du poumon (M. Matrat).

#### **4. Publications**

Le projet a donné lieu pour l'instant à des communications dans des congrès, à deux mémoires de Master 2 recherche et à un mémoire de Master 2 professionnalisant. Trois thèses ont débuté en septembre 2008, une quatrième en septembre 2009. Plusieurs articles sont en préparation.

##### Communications

- Luce D, Carton M, Cyr D, Schmaus A, Cénéé S, Menvielle G, Papadopoulos A, Stücker I. Occupational risk factors for head and neck cancer in French women. 20th International Conference on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), San José, Costa Rica, 9-11 Juin 2008. *Occup Environ Med* 2008; 65(9) (supplément accessible en ligne : <http://oem.bmj.com>)
- Stücker I, Luce D, Schmaus A, Cénéé S, Cyr D, FRANCIM network. Occupational risk factors for respiratory cancers (the ICARE study): design and description of the study population. 20th International Conference on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), San José, Costa Rica, 9-11 Juin 2008. *Occup Environ Med* 2008; 65(9) (supplément accessible en ligne : <http://oem.bmj.com>)
- M. Carton, D. Cyr, A. Schmaus, S. Cénéé, G. Menvielle, A. Papadopoulos, I. Stücker, D. Luce. Facteurs de risque professionnels des cancers des voies aéro-digestives supérieures chez les femmes. Congrès International d'Epidémiologie, Paris, 10-12 septembre 2008. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, 56 (5S), 272.
- Stücker, D. Luce, A. Schmaus, S. Cénéé, D. Cyr, S. Bara, A. Buemi, M. Colonna, A. Danzon, A.-V. Guizard, F. Molinié, N. Raverdy, B. Trétarre, M. Velten. Facteurs de risque professionnels des cancers respiratoires (l'étude ICARE) : protocole et description de la population d'étude. Congrès International d'Epidémiologie, Paris, 10-12 septembre 2008. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, 56 (5S), 328-329.
- A. Papadopoulos, S. Cénéé, D. Cyr, A. Schmaus, S. Paget-Bailly, G. Menvielle, M. Carton, D. Luce I. Stücker. Role of smoking in respiratory cancers among women: the Icare study, a population based case control study in France. Abstract # 2128, 100<sup>th</sup> Annual Meeting, American Association of Cancer Research, Denver, 18-22 Avril 2009.

##### Mémoires

- A. Papadopoulos. Cancer du poumon et consommation de tabac chez les femmes (Etude ICARE). Mémoire de Master 2 Recherche en Santé Publique, Université Paris XI, juin 2008.
- L. Radoï. Indice de masse corporelle et cancer des voies aéro-digestives supérieures chez les femmes. Mémoire de Master 2 Recherche en Santé Publique, Université Paris XI, juin 2009.
- M. Matrat. Cancer broncho-pulmonaire et émissions diesel : analyses préliminaires. Mémoire de Master 2 professionnalisant en Santé Publique, Université Paris XI, juin 2009.

#### **5. Travaux en cours et prévus**

En dehors de la finalisation des premières analyses, plusieurs travaux sont déjà engagés ou prévus à court terme.

- Etude chez les hommes des associations entre profession et risque de cancer du poumon (F. Guida) et des VADS (S.Paget-Bailly).
- Etude des facteurs de risque des cancers de la cavité buccale (L. Radoï) Un des objectifs est d'identifier un sous-ensemble de variables simples à recueillir, associées au risque de cancer de la cavité buccale (que l'association soit causale ou non), qui permettront de définir des groupes à risque élevé sur lesquels cibler préférentiellement les actions de dépistage.
- Etude des inégalités sociales d'incidence des cancers du poumon et des VADS (G. Menvielle) Les données de l'étude Icare seront utilisées pour décrire les inégalités sociales d'incidence de ces cancers et pour déterminer dans quelle mesure les différences observées peuvent être expliquées par une distribution sociale inégalitaire des principaux facteurs de risque.

- Etude de l'association entre exposition aux fibres minérales artificielles et risque de cancer du poumon (F. Guida).
- Etude de l'association entre exposition aux solvants et risque de cancer des VADS (S. Paget-Bailly).
- Interactions gène-environnement dans les cancers du poumon et des VADS chez les femmes, à partir d'une approche pathway candidat. Ce projet, qui regroupera les femmes de l'étude Cecile sur le cancer du sein (P. Guénel) et les femmes d'Icare repose sur le génotypage de ces femmes à l'aide d'une puce dédiée comportant 1300 gènes et 15000 SNP et mettra en œuvre des méthodes statistiques innovantes en collaboration avec S. Richardson (Imperial College, Londres).
- Mise en place d'une tumorothèque. Nous étudions actuellement la faisabilité de recueillir des échantillons tumoraux pour les cas de cancer inclus dans l'étude.
- Evaluation des expositions professionnelles
  - La plupart des travaux envisagés nécessitent de disposer d'une évaluation des expositions professionnelles. Cette évaluation a débuté pour l'amiante, les fibres minérales artificielles et les solvants. Elle concernera à terme environ soixante substances d'intérêt. Elle est réalisée en collaboration avec des hygiénistes industriels, en particulier J. Févotte (Département santé travail de l'Institut de veille sanitaire), qui a également participé à l'élaboration du questionnaire professionnel de l'étude Icare. Une collaboration avec C. Paris (Inserm Nancy) et P. Wild (service d'épidémiologie de l'INRS) a également été mise en place. Il est notamment prévu d'utiliser les matrices emplois-expositions actuellement développées au Département santé travail dans le cadre du programme Matgéné, ainsi que de réaliser une exploitation algorithmique des questionnaires d'exposition professionnelle. Des algorithmes permettant une première évaluation des expositions aux fibres minérales artificielles et à l'amiante à partir des réponses au questionnaire ont été élaborés. Par ailleurs, plusieurs matrices emplois-expositions ont déjà été réalisées ou seront disponibles prochainement : poussières de farine, poussières de cuir, poussières de ciment, solvants pétroliers, silice, laines minérales, fibres de céramique réfractaires, amiante, poussières de bois, hydrocarbures aromatiques polycycliques, solvants chlorés, formaldéhyde. Ces premières évaluations par algorithme ou matrice seront affinées par une évaluation par expert (un hygiéniste industriel a été embauché à cette fin).

## **6. Conclusion et perspectives**

Avec plus de 3000 cas de cancer du poumon, 2600 cas de cancer des VADS et 3500 témoins, l'étude Icare est sur le plan international la plus importante étude cas-témoins sur les facteurs de risque professionnels des cancers respiratoires. Les données recueillies sur les expositions professionnelles sont particulièrement complètes et détaillées. En raison du grand nombre de sujets, il sera possible de mettre en évidence des augmentations modérées de risque et d'évaluer les risques associés à des expositions peu fréquentes et/ou dispersées dans de

nombreux secteurs d'activité. Les effets d'expositions professionnelles multiples pourront être étudiés.

D'un point de vue de santé publique, les résultats permettront d'estimer en France la proportion de cas de cancers respiratoires attribuables aux expositions professionnelles. On ne dispose en effet actuellement que d'un ordre de grandeur, en l'absence de données françaises spécifiques.

Par ailleurs, des informations sur de nombreux facteurs de risque autres que les expositions professionnelles sont disponibles. De plus, une banque d'ADN a été constituée, et la mise en place d'une banque de tumeurs, qui permettra notamment d'étudier les relations entre les caractéristiques tumorales et les expositions environnementales est également envisagée.

Il s'agit donc d'une base de données extrêmement riche, et de nombreux projets vont pouvoir s'appuyer sur les données de cette étude. Quatre thèses sont déjà en cours, et l'étude Icare donnera donc à l'évidence matière pendant plusieurs années à de nombreux travaux de recherche.

## Références

1. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung cancer carcinogens. *Am J Ind Med*, 1996, 29: 474-490.
2. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, Rousseau MC, Boffetta P. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect*. 2004, 112 :1447-59
3. Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998; 55:1-12.
4. Boffetta P, Gridley G, Gustavsson P, Brennan P, Blair A, Ekstrom AM, Fraumeni JF Jr. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control*. 2000;11:627-33.
5. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer*. 2003;105:108-112.
6. Barcenas CH, Delclos GL, El-Zein R, Tortolero-Luna G, Whitehead LW, Spitz MR. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am J Ind Med*. 2005;47:349-57.
7. Iaia TE, Bartoli D, Calzoni P, Comba P, De Santis M, Dini F, Farina GA, Valiani M, Pirastu R. A cohort mortality study of leather tanners in Tuscany, Italy. *Am J Ind Med*. 2006;49:452-9
8. Lynge E, Rix BA, Villadsen E, Andersen I, Hink M, Olsen E, Moller UL, Silfverberg E. Cancer in printing workers in Denmark. *Occup Environ Med*. 1995;52:738-44.
9. Leon DA, Thomas P, Hutchings S. Lung cancer among newspaper printers exposed to ink mist: a study of trade union members in Manchester, England. *Occup Environ Med*. 1994;51:87-94.
10. Blair A, Kazerouni N. Reactive chemicals and cancer. *Cancer Causes and Control*, 1997, 8 :473-490.
11. Goodman M, Morgan RW, Ray R, Malloy CD, Zhao K. Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 1999;10:453-65.
12. Coglianò VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, El Ghissassi F. (2005) Meeting Report: Summary of IARC Monographs on Formaldehyde, 2-Butoxyethanol, and 1-tert-Butoxy-2-Propanol. *Environ Health Perspect*, 113:1205-1208
13. Laforest L, Luce D, Goldberg P, Begin D, Gerin M, Demers PA, Brugere J, Leclerc A. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med* 2000;57:767-773.
14. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Fletcher T, t'Mannetje A, Boffetta P, Zaridze D. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol*. 2006; 15; 164:367-75..
15. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE. 1998. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med* 55:393-400.
16. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108:907-911.
17. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28:278-84.
18. Calvert GM, Ward E, Schnorr TM, Fine LJ. Cancer risks among workers exposed to metalworking fluids: a systematic review. *Am J Ind Med* 1998; 33:282-292.

19. Goldberg P, Leclerc A, Luce D, Morcet JF, Brugere J. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation: results of a case control-study. *Occup Environ Med.* 1997;54:477-82.
20. Elci OC, Dosemeci M, Blair A. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27:233-239.
21. Wortley P, Vaughan TL, Davis S, Morgan MS, Thomas DB. A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *Br J Ind Med* 1992; 49:837-844.
22. Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:300-309.
23. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, Esteve J, Pisani P, Crosignani P et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003; 14:203-212.
24. Merletti F, Boffetta P, Ferro G, Pisani P, Terracini B. Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17:248-254.
25. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med.* 1997;54:692-5.
26. Blair A, Petralia SA, Stewart PA. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann Epidemiol.* 2003;13:50-6.
27. Ji J, Hemminki K. Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden. *J Occup Environ Med.* 2005;47:785-95.