

Principaux constats et propositions

Les cancers du poumon regroupent deux grandes catégories : les carcinomes dits « à non petites cellules » (NSCLC), qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire, et les carcinomes dits « à petites cellules » (SCLC) qui comprennent plusieurs catégories de cancers présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultrastructurales communes, dont en particulier la présence de granules neurosécréteurs et une importante activité mitotique.

Les NSCLC représentent 80 % des cas, et peuvent adopter une architecture épidermoïde, glandulaire ou indifférenciée selon l'étiologie et la localisation dans l'arbre bronchique. Les formes épidermoïdes représentent 44 % des cancers du poumon chez l'homme et 25 % chez la femme. Ils sont le type dominant de cancers chez les gros fumeurs. Les formes glandulaires représentent 28 % des cancers chez l'homme et 42 % chez la femme. On trouve également des structures typiques de différenciation neuro-endocrine dans 10 à 20 % des NSCLC.

De nombreux agents cancérigènes, comme ceux présents dans la fumée du tabac, peuvent affecter l'ensemble de l'arbre broncho-pulmonaire (et des voies aéro-digestives supérieures). Ils sont susceptibles d'« initier » de façon indépendante des cellules distantes les unes des autres, donnant naissance à plusieurs lésions primaires concomitantes. Ce phénomène est décrit sous le nom de « cancérogenèse de champ ».

Augmentation de l'incidence plus marquée chez la femme : augmentation des cancers de type glandulaire

En France, les taux d'incidence du cancer du poumon pour l'homme et pour la femme (taux standardisés sur la population mondiale) étaient respectivement de 52,2 et 8,6 cas pour 100 000 personnes-années en 2000. Ces taux se situent dans la moyenne européenne.

L'incidence du cancer du poumon a augmenté de façon constante ces dernières années. L'augmentation a été beaucoup plus importante chez la femme que chez l'homme. Le risque de cancer du poumon chez la femme a été multiplié par 5 entre la cohorte née en 1953 et celle née en 1913. Pour autant, le nombre de cancers chez la femme restait encore en l'an 2000 bien inférieur (4 591) à celui des hommes (23 152).

Cette différence d'évolution de l'incidence entre l'homme et la femme est en grande partie due à une exposition différée dans le temps au principal facteur de risque de cancer du poumon que constitue le tabac.

L'augmentation concerne essentiellement les formes glandulaires (adénocarcinomes) aux dépens des formes épidermoïdes. Ce fait est constaté en Europe, aux États-Unis et au Japon. On ne dispose pas en France d'analyse par sous-type histologique.

Les taux de décès restent toujours nettement plus élevés chez les hommes. Mais on observe une certaine stabilité de la mortalité depuis les années 1990 chez les hommes, voire une décroissance depuis les années 2000. Pour les femmes, les taux de décès sont en progression continue depuis les années 1970, avec une tendance à l'accroissement au cours du temps dans les périodes les plus récentes.

Par rapport aux pays de l'Europe de l'ouest, la France se distingue par des taux de décès élevés avec deux caractéristiques importantes par rapport aux autres pays : pour les hommes, taux de décès les plus élevés avant 65 ans et, pour les femmes, progression actuelle la plus marquée des taux de décès.

Des agents reconnus cancérigènes pour le poumon

La fumée de tabac comporte plus de 2 500 substances dont près de 60 ont été identifiées comme cancérigènes probables ou possibles. La question de l'association entre cancer bronchique et exposition passive à la fumée de tabac a été soulevée au début des années 1980 par deux publications mettant en évidence un excès de risque chez les épouses de sujets fumeurs. Depuis, plus de 50 études épidémiologiques ont été consacrées à l'analyse des effets de l'exposition à la fumée de tabac environnementale, que cela soit au domicile (exposition par le conjoint fumeur) ou sur les lieux de travail. Ces travaux notent de manière quasi constante une élévation significative du risque de mortalité par cancer bronchique dans les deux situations d'exposition. Ces travaux épidémiologiques ont été complétés par des analyses expérimentales sur le caractère cancérigène de la fumée de tabac dans l'environnement. La mise en évidence de métabolites cancérigènes dans les urines de sujets exposés au tabagisme passif à des niveaux non négligeables, vient soutenir la plausibilité biologique des résultats des nombreuses études épidémiologiques. L'ensemble des travaux épidémiologiques et expérimentaux a conduit à classer l'exposition à la fumée de tabac environnementale comme cancérigène certain pour l'homme vis-à-vis du cancer bronchique. Si les OR décrits sont faibles, de l'ordre de 1,20 à 1,30, la prévalence de l'exposition passive à la fumée de tabac dans la population générale contribue à faire de la réduction de cette exposition une priorité en santé publique traduite par les récentes évolutions législatives ou réglementaires.

L'amiante est sans conteste la plus fréquente des expositions professionnelles associée au cancer bronchique. Toutes les sortes de fibres d'amiante sont aujourd'hui reconnues comme facteur de risque du cancer bronchique. Les secteurs les plus à risque sont l'industrie textile (OR de 2 à 10), le secteur de l'isolation thermique (OR de 3 à 6), la fabrication d'amiante ciment (OR de 1,5 à 5,5), et de matériaux de friction (OR de 1,5 à 3,5). Une évaluation récente conclut à une estimation comprise entre 2 086 et 4 172 décès par cancer bronchique attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante chez les hommes pour l'année 1999 en France.

L'utilisation des produits dérivés de la houille est en grande partie abandonnée, et les expositions professionnelles aux HAP proviennent de l'utilisation de produits dérivés du pétrole, avec des niveaux d'exposition bien moindre. Les secteurs concernés sont ceux où l'on utilise des huiles de coupe, les travaux d'asphaltage, les raffineries de pétrole... Le risque de cancer du poumon associé à une exposition environnementale aux HAP a été relativement peu étudié en France. Le risque vie entière de cancer du poumon associé à l'exposition aux HAP a été évalué à $7,8 \times 10^{-5}$, soit 2 à 3 fois moins que ce que l'on peut rencontrer en milieu professionnel.

Le risque relatif de cancer du poumon associé à l'exposition professionnelle à la silice cristalline est généralement compris entre 1,2 et 1,4, ce risque relatif, en présence de silicose, étant plus généralement compris entre 2 et 2,5, et d'environ 1,6 après ajustement sur le tabagisme.

Il ressort de l'analyse des cohortes les plus récentes concernant les sujets exposés au cadmium en milieu de travail, que le risque de cancer du poumon est observé dans les populations ayant eu les expositions les plus anciennes, et des niveaux d'exposition cumulée vraisemblablement les plus élevés, avec éventuellement association à d'autres agents cancérigènes, parfois incomplètement évalués. Le risque de cancer du poumon associé aux expositions environnementales au cadmium a été moins documenté.

L'existence d'un risque de cancer du poumon radio-induit est désormais bien établie, et plusieurs études fournissent des estimations de la relation dose-effet, en particulier pour ce qui est de l'exposition externe ou de l'inhalation de radon. Des incertitudes demeurent pour ce qui concerne l'estimation des doses et des risques associés aux expositions internes. Des projets de recherche sont en cours qui devraient permettre d'apporter de nouvelles connaissances dans les années à venir.

Si la cancérogénicité pulmonaire de l'As₃ fait consensus, le risque attribuable n'est pas calculable pour la France faute de données adéquates d'exposition, ce qui empêche également l'estimation de l'impact en population à partir de modélisations. Par ailleurs, le mode d'action n'est pas élucidé, ce qui rend plus incertain l'usage des résultats d'extrapolation à très faibles doses pour l'estimation de l'impact sur la santé publique, là où les données d'exposition le permettent (au niveau départemental par exemple). En santé au travail,

les publications qui font état d'un excès de cancer du poumon sont d'interprétation difficile dans la mesure où il y a systématiquement exposition simultanée à d'autres cancérrogènes pulmonaires démontrés ou suspectés, comme la silice ou des métaux lourds, cadmium ou nickel. De nombreuses études tendent à montrer une interaction synergique avec la fumée de tabac.

Depuis l'évaluation de 1997 par le Circ du Be comme cancérrogène humain certain chez l'être humain, les nouvelles données et analyses disponibles soulèvent des questions sur l'estimation des expositions, les taux de référence et les méthodes d'ajustement sur la consommation de tabac à utiliser. Elles ne permettent pas à ce stade de remettre en cause la conclusion selon laquelle le béryllium est un cancérrogène pulmonaire chez l'être humain.

Concernant le chrome, les études récentes ont donné des résultats convergents avec la classification du Circ : le chrome VI est cancérrogène pour l'être humain (groupe 1) et le chrome métallique ainsi que le chrome III ne peuvent être classés (groupe 3).

D'après le Circ, les composés du Ni sont des cancérrogènes pulmonaires certains pour l'être humain (groupe 1) tandis que le Ni métallique est un cancérrogène possible (groupe 2B). L'examen de la littérature postérieure à l'évaluation du Circ (1997) apporte des éléments supplémentaires en accord avec les conclusions de celui-ci. Il faut souligner que le libellé « nickel » recouvre des espèces chimiques différentes, dont le potentiel cancérrogène n'est pas équivalent. Des travaux récents ont tenté de documenter la relation dose-effet pour le risque de cancer du poumon de chacune des espèces. Un effet conjoint du tabac est possible, de type additif ou multiplicatif selon les auteurs. Il faut noter que les expositions professionnelles semblent en décroissance.

Des facteurs de risque encore débattus

Les données dans l'ensemble sont peu convaincantes dans l'industrie de production pour une association entre cancer du poumon et exposition aux fibres minérales artificielles (essentiellement laine de verre, laine de roche, laine de laitier). Il est actuellement trop tôt pour évaluer le risque de cancer du poumon lié aux fibres céramiques réfractaires. Des informations fragmentaires sont disponibles dans l'industrie de production, qui concerne des populations d'effectifs faibles. En outre, le recul disponible est inférieur à celui qui existe pour les ouvriers de production de LV-LR-LL. Il n'en demeure pas moins qu'il existe des données expérimentales en faveur d'un pouvoir cancérrogène de ces fibres céramiques réfractaires.

Concernant les fumées de diesel, l'EPA énonce sa conclusion comme suit :

poumon associé à l'exposition aux fumées diesel montrent des évidences cohérentes avec un lien causal. L'association observée est peu vraisemblablement le résultat de la chance ou de biais. Beaucoup d'études n'avaient pas d'informations sur le tabac, mais il est peu probable que le tabac soit à l'origine de ces résultats en particulier parce que les populations comparées dans ces études ont des caractéristiques socio-économiques proches. La force de l'association (entre 1,2 et 2,6) est relativement modeste par rapport aux standards épidémiologiques, et une relation dose-effet a été observée dans plusieurs études. Enfin, le fait que les fumées diesel augmentent le risque de cancer du poumon chez l'homme est très plausible sur le plan biologique ». Le groupe de travail considère que cette conclusion est cohérente avec les données de la littérature.

Les différentes études concernant le Co-CW tant expérimentales qu'épidémiologiques viennent de faire l'objet d'une monographie du Circ. Les données sont considérées comme suffisantes sur le plan expérimental pour retenir le caractère cancérigène du Co-CW, mais limitées en ce qui concerne les données chez l'être humain. Le classement, initialement établi en 2B lors de la précédente évaluation (Circ, 1991) a toutefois été réévalué en 2A. Le NTP dans son 11^e rapport a également classé le Co comme agent « raisonnablement anticipé comme cancérigène chez l'homme ».

Différentes études suggèrent l'existence d'un excès de risque de cancer bronchique reproductible parmi les travailleurs de la viande. Parmi les hypothèses plausibles, la piste d'une exposition biologique a le plus souvent été évoquée, en particulier aux papillomavirus ou aux rétrovirus. À ce jour toutefois, aucune certitude n'a pu être établie concernant l'agent étiologique à retenir pour expliquer l'excès de cancers de poumon dans ce groupe professionnel. Une deuxième hypothèse est relative à une exposition aux HAP lors du fumage des viandes. Enfin, une troisième concerne l'exposition aux fumées de plastique chauffé lors de l'emballage des viandes en barquette.

L'association entre pesticides et risque de cancer du poumon est une question difficile à documenter compte tenu des nombreux produits utilisés et de leur évolution en fonction de la période d'utilisation et des types de cultures. Par ailleurs, cette question s'inscrit dans un contexte où les agriculteurs semblent avoir une incidence de cancer du poumon, inférieure à celle de la population générale. Cette faible incidence n'interdit pas qu'un produit particulier puisse être associé à des excès de cancers du poumon. Le Circ a classé l'application professionnelle d'insecticides non arsenicaux dans les activités relevant du groupe 2A (cancérigène probable pour l'homme).

Dans le domaine de l'environnement professionnel, des substances telles que l'acrylonitrile, le chlorotoluène et le chlorure de benzoyle (fabrication de plastifiants, intermédiaires de synthèse chimique) ou l'épichlorhydrine font encore l'objet d'investigations. Du fait de l'existence de co-expositions, de la

faiblesse des effectifs et de l'absence de relations dose-effet, le lien entre cancer bronchique et exposition à l'épichlorhydrine n'est actuellement pas prouvé chez l'être humain.

Un manque de données sur l'exposition

Les données sur l'évolution de la distribution des expositions professionnelles ou environnementales manquent de manière cruciale. En milieu industriel, l'exposition aux principaux facteurs identifiés de cancer bronchique (amiante, HAP, silice, ...) a fait l'objet depuis plusieurs décennies et à des degrés divers, de mesures réglementaires, allant jusqu'à l'interdiction par exemple de l'amiante en 1997. Ces mesures se traduisent par une réduction sensible des niveaux d'expositions enregistrés en milieu industriel qui permettent de faire l'hypothèse d'une diminution des cas de cancer bronchique associés à ces expositions au cours du temps.

Aucun élément ne permet cependant aujourd'hui d'objectiver formellement cette décroissance de cas de cancers bronchiques attribuables aux expositions professionnelles. Plusieurs phénomènes peuvent de plus la masquer : l'évolution de la consommation tabagique à la baisse, une latence insuffisante entre les mesures de prévention en milieu industriel et l'apparition du cancer bronchique ou le volume des populations concernées par les différents carcinogènes bronchiques.

Qu'en est-il de la pollution atmosphérique ?

L'étude des relations entre exposition à long terme aux pollutions atmosphériques et cancer du poumon a fait l'objet d'une dizaine d'enquêtes épidémiologiques qui, pour la plupart d'entre elles, consistent en un suivi de cohortes visant surtout à étudier la mortalité cancéreuse et plus rarement l'incidence des cancers. Les études de type « cas-témoins » sont moins nombreuses. Toutes ces études épidémiologiques sont des travaux de qualité, conduits avec rigueur, qui ajustent sur un grand nombre de facteurs de confusion potentiels.

Force est de constater que l'estimation de l'exposition reste le point faible de ces études. Une importante limite dans l'établissement d'un lien entre les concentrations à long terme de polluants atmosphériques et la mortalité/morbidité cancéreuse vient de ce que ne sont documentées que les concentrations ambiantes extérieures et non les expositions personnelles. Il est donc émis l'hypothèse que les différences de concentrations au lieu de résidence représentent relativement bien les différences d'expositions totales.

Malgré l'imprécision dans l'estimation des expositions qui tendent à atténuer la relation exposition-maladie, presque tous les auteurs mettent en évidence une association statistiquement significative entre la mortalité/morbidité par cancer du poumon et les différents polluants étudiés. Cette association concerne plutôt les particules fines aux États-Unis, plutôt le dioxyde d'azote et parfois aussi les fumées noires en Europe, ces deux derniers polluants constituant les traceurs d'une pollution d'origine automobile. L'éventuel effet de confusion d'un polluant sur un autre n'est pas systématiquement testé, l'usage de modèles multi-polluants restant limité. Il convient de considérer ces polluants atmosphériques comme des indicateurs d'une pollution plus complexe qui pourrait avoir une responsabilité dans la survenue de la maladie.

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement a, en 2004, procédé à une étude d'impact sanitaire pour estimer, entre autres, le nombre de décès par cancer du poumon attribuables en 2002 à l'exposition aux particules fines dans la population âgée de 30 ans ou plus de 76 unités urbaines françaises, soit 15 259 590 personnes. La fraction attribuable est de 6 à 11 %, par rapport au niveau de référence le plus faible ($4,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$). Le système d'information européen APHEIS « pollution atmosphérique et santé », en utilisant la même démarche, estime que respectivement 1 296 et 1 901 décès par cancer du poumon pourraient être évités chaque année dans 23 villes européennes si les niveaux moyens de $\text{PM}_{2,5}$ étaient ramenés à 20 et à $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Une étude, à partir de mesurages personnalisés de $\text{PM}_{2,5}$ réalisés chez des individus vivant dans quatre agglomérations françaises (Paris, Grenoble, Rouen et Strasbourg) évalue à 10 % les cancers du poumon attribuables à l'exposition aux $\text{PM}_{2,5}$.

Éclaircir ces relations nécessite que soient conduites des études épidémiologiques à large échelle, notamment des suivis de cohortes avec une meilleure caractérisation de l'évolution des expositions subies par les individus, tout au long de leur vie, à l'extérieur et à l'intérieur des locaux. La recherche de fenêtres critiques d'exposition est également une question importante à aborder.

Recommandations

Il est primordial de susciter des études épidémiologiques afin d'élucider les questions sur les facteurs de risque dont l'association causale est encore l'objet d'un débat. Certains agents, en particulier professionnels, concernent une fraction relativement faible de la population. D'autres en revanche, comme l'exposition aux pesticides par exemple, ou encore certaines expositions du secteur de la chimie, peuvent impliquer de très larges populations, du monde du travail mais aussi de la population générale. Ces études

doivent inclure un grand nombre de sujets afin de bénéficier d'une bonne puissance statistique. Les études de cohorte permettent de mieux maîtriser l'étude de la relation dose-risque, mais elles ont comme principal inconvénient de s'intéresser à un agent ou un secteur d'activité particulier. À l'opposé, les études cas-témoins doivent permettre d'étudier un grand nombre de facteurs de risque.

Du point de vue de la recherche étiologique, les questions qui se posent concernent les mécanismes mis en jeu entre l'exposition à un agent et la cascade d'événements génétiques somatiques. D'autres études se penchent sur l'existence de gènes modificateurs de la relation entre l'exposition à un agent et le risque de cancer. Au-delà de l'amélioration des connaissances des mécanismes de cancérogenèse, l'étude des mutations dans les tumeurs doit permettre de regrouper des entités pathologiques homogènes. L'objectif est de considérer ensemble des tumeurs pulmonaires présentant des cascades d'événements génétiques semblables, éventuellement au-delà des classements histologiques usuels, pour améliorer la détection d'un facteur de risque environnemental dont on peut présumer un mécanisme d'action commun pour l'ensemble des individus exposés.

La recherche de gènes modificateurs d'un effet cancérogène est également importante à prendre en considération dans l'ensemble des recherches à mener pour améliorer la connaissance du rôle de l'environnement dans la survenue des cancers du poumon. Il est certain que tous les individus exposés à un même agent environnemental (et pour un même niveau) ne présentent pas le même risque de développer un cancer. La recherche et la mise en évidence de ce que l'on appelle communément les interactions gènes-environnement doivent amener les décideurs à penser les politiques de prévention en tenant compte de l'existence d'individus sensibles et baisser les limites d'exposition à des niveaux compatibles avec ces sous-groupes à haut risque.

Dans le continuum allant de l'identification des facteurs de risque à la prévention des expositions, les aspects à aborder maintenant sont des aspects de santé publique qui concernent la gestion du risque et la prévention des populations exposées.