



35^{ème} CONGRÈS
DE MÉDECINE
ET SANTÉ
AU TRAVAIL

5 AU 8 JUN 2018

PALAIS DES CONGRÈS CHANOT

MARSEILLE



LIENS ENTRE CANCER DE L'ŒSOPHAGE ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE À L'AMIANTE : ÉTUDE AU SEIN DE LA COHORTE ARDCO

GLIN Bénédicte^{1,2,3}, THAON Isabelle^{4,5}, BOULANGER Mathilde^{1,2,3}, BROCHARD Patrick^{6,7,8},
CHAMMING'S Soizick⁹, GISLARD Antoine¹⁰, LACOURT Aude^{6,7,8}, LUC Amandine^{4,5}, OGIER Guy¹¹,
PARIS Christophe^{4,5}, PAIRON Jean-Claude^{9,12,13,14}

1 - INSERM U1086 « ANTICIPE », Caen, France

2 - CHU Caen, Service de santé au travail et pathologie professionnelle, Caen, France

3 - Université de Caen Normandie, Caen, France

4 - EA7298 INGRES, Nancy, France

5 - CHRU Nancy, Nancy, France

6 - INSERM U1219, Bordeaux Population Health, EPICENE, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France

7 - Univ. Bordeaux, ISPED, INSERM U1219, Bordeaux Population Health, Bordeaux, France

8 - CHU Bordeaux, Bordeaux, France

9 - Institut Interuniversitaire de Médecine du Travail de Paris-Ile de France, Créteil, France

10 - CHU Rouen, Service des maladies professionnelles, Rouen, France

11 - ERSM Rhône-Alpes, Regional security insurance, Lyon, France

12 - Centre Hospitalier Intercommunal Créteil, DHU A-TVB, Service de pneumologie et pathologie professionnelle, Créteil, France

13 - Institut Santé-Travail Paris-Est, Université Paris-Est Créteil, Faculté de Médecine, Créteil, France

14 - INSERM U955, Equipe 4, Créteil, France

Contexte

■ Cancers digestifs et exposition à l'amiante

→ résultats contradictoires (sauf pour le mésothéliome péritonéal)

■ Cancer de l'œsophage et lien éventuel avec l'exposition à l'amiante

→ résultats également controversés :

- association incertaine pour le CIRC¹
- méta-analyse 2016² : **augmentation significative de la mortalité** par cancer de l'œsophage pour des niveaux élevés d'exposition à l'amiante

¹IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012. *Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Vol 100C.* Lyon: IARC (International Agency for Research on Cancer). 527 p

²Li B et al. 2016. *Oesophagus cancer and occupational exposure to asbestos: results from a meta-analysis of epidemiology studies.* *Dis Oesophagus*;29(5):421-8

Contexte

→ Importance de la question du lien éventuel entre cancer de l'œsophage et exposition professionnelle à l'amiante :

- en matière de **surveillance médicale**
- en matière de **réparation médico-légale**

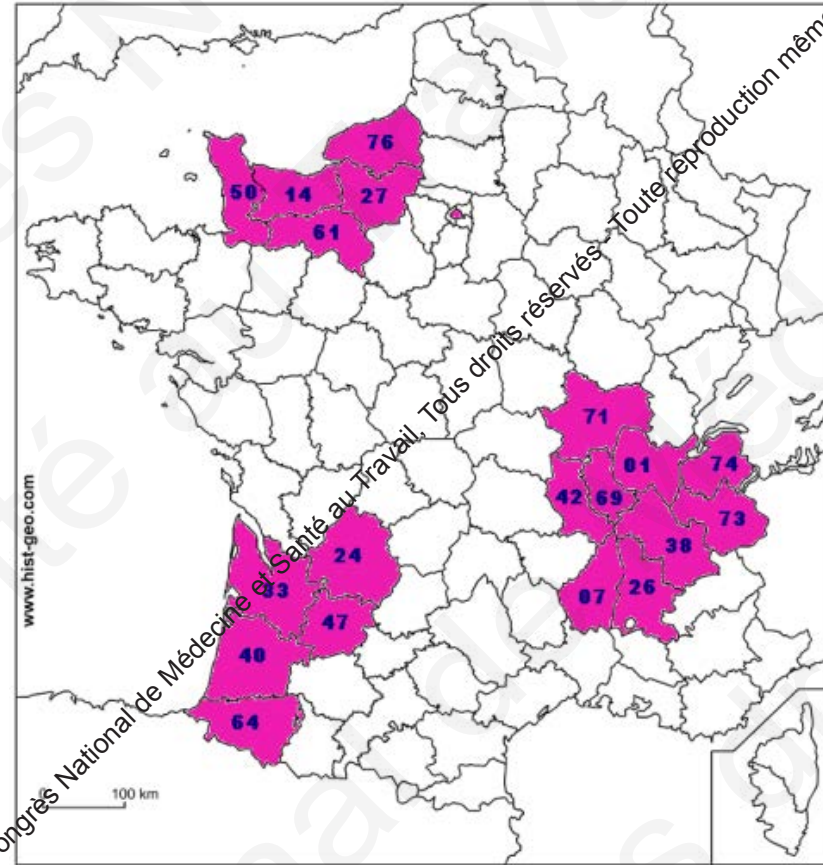
Objectifs de l'étude

Analyser l'**incidence** et la **mortalité** par cancer de l'**œsophage** dans une cohorte de sujets ayant été exposés professionnellement à l'**amiante** (cohorte ARDCo "Asbestos-Related Diseases Cohorte")

Matériel et méthode (1)

■ Population d'étude : « Asbestos-Related Diseases COhorte »

- Conférence de consensus sur le suivi médical des personnes ayant été exposées à l'amiante (janvier 1999)
 - recommandations (évaluation d'exposition à l'amiante, TDM thoracique)
- Etude expérimentale multirégionale à la demande de la Direction des Relations du Travail du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité et la Direction des Risques Professionnels de la CNAM-TS (programme SPP-A/APEXS, poursuivi par **ARDCO (Asbestos-Related Disease COhorte)** et SPP-Ami2)
- Janvier 2010 : Commission d'Audition Publique (HAS) sur « le Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante »



Matériel et méthode (2)

■ Population de la cohorte ARDCO

- 16086 sujets retraités ou inactifs, ayant été exposés professionnellement à l'amiante, identifiables dans les bases des CPAM (oct 2003 – déc 2005)
 - 14515 hommes (90.2%)
 - 1571 femmes (9.8%)
- Age moyen à l'inclusion :
 - 3360 sujets (20.9 %) ≤ 60 ans
 - 12232 sujets (76.0 %) entre 60 et 75 ans
 - 494 sujets (3.1 %) ≥ 75 ans

Matériel et méthode (3)

■ Données recueillies

- **Exposition à l'amiante :**

- **questionnaire professionnel** rempli par chaque sujet inclus (emplois et tâches réalisées), réévalué par des hygiénistes industriels → estimation affinée de l'exposition professionnelle à l'amiante et **calcul de l'indice d'exposition cumulée**

« **Groupe d'exposition carrière** » prenant en compte l'intensité et la durée d'exposition sur la totalité de la carrière, niveau d'exposition repartit en 4 classes :

- **niveau bas** (exposition passive) avec un coef de "0.01 equivalent fibres/ml"
- **bas-intermediaire** avec un coef de "0.1 equivalent fibres/ml"
- **intermédiaire-haut** avec un coef de "1 equivalent fibres/ml"
- **exposition forte** avec un coef de "10 equivalent fibres/ml"

- calcul d'un **indice d'exposition cumulée (IEC) pour chaque emploi** (fréquence x intensité x durée d'exposition pour chaque métier exercé durant la vie professionnelle) puis **IEC final = \sum IEC pour chaque emploi**

Matériel et méthode (4)

■ Données recueillies

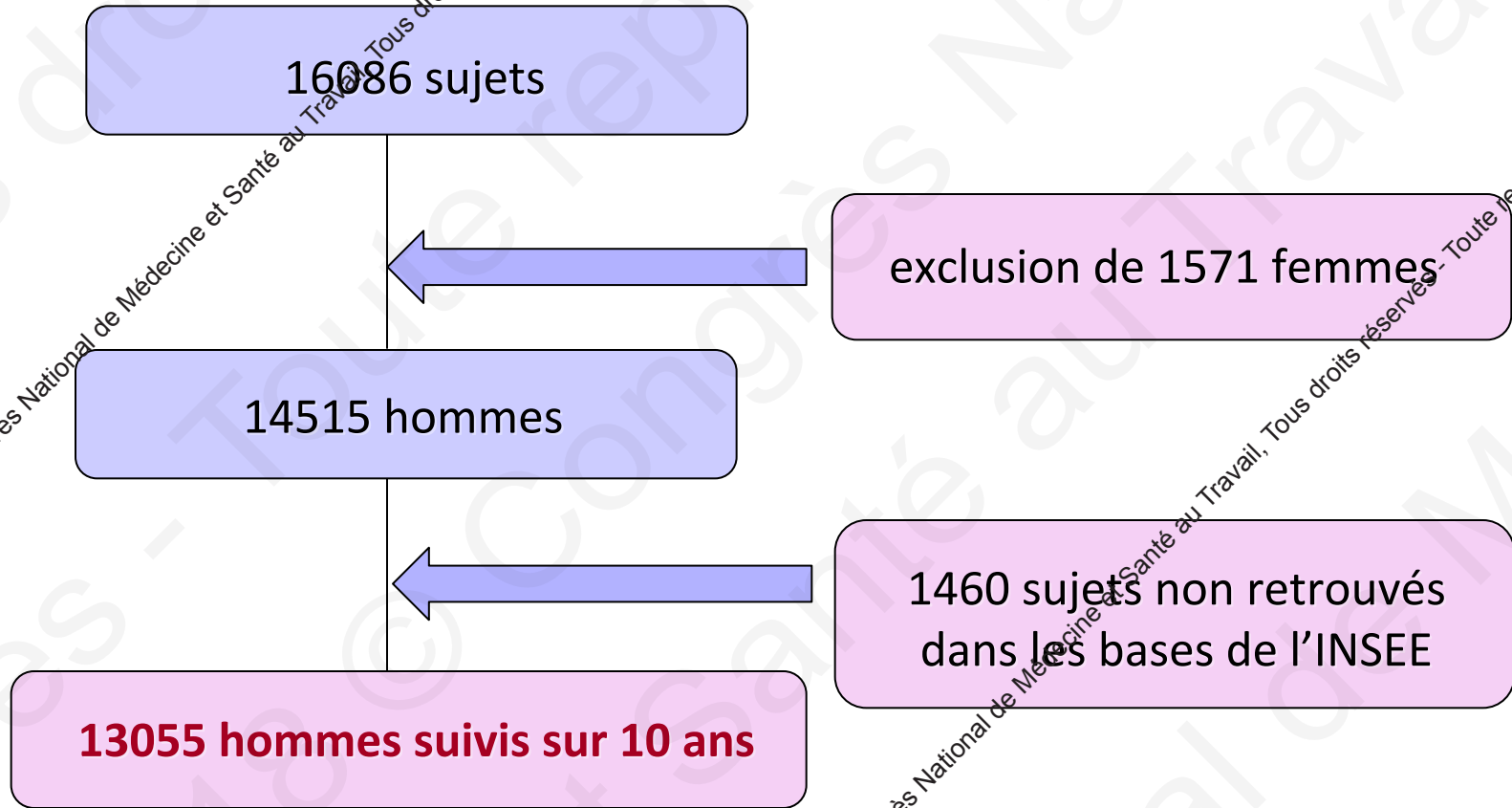
- **Consommation de tabac :**
 - **3 catégories** : fumeurs, ex-fumeurs (arrêt depuis au moins 1 an), et non fumeurs
- **Données d'incidence :**
 - évaluées à partir des données de prise en charge en affection de longue durée ou maladie professionnelle (ALD-MP)
 - **détermination annuelle des nouveaux cas de cancers de l'œsophage** entre la date d'inclusion de chaque sujet et le 4 avril 2015
- **Données de mortalité :**
 - statut vital de chaque sujet obtenu après interrogation du **RNIPP**
 - pour les sujets décédés, interrogation du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (**CépiDc**) de l'**INSERM** afin de collecter les sujets décédés d'un cancer de l'œsophage

Méthode d'analyse statistique

- variables utilisées pour caractériser l'exposition à l'amiante : durée d'exposition, IEC, latence depuis le début de l'exposition
- analyse statistique des associations entre les variables d'exposition à l'amiante et incidence du cancer de l'œsophage à l'aide d'un modèle de Cox, avec ajustement sur le statut tabagique, la latence et l'IEC (exprimé en $\text{Ln}(\text{IEC} + 1)$)
- analyses multivariées basées sur la latence et l'IEC en tant que variables continues
- traitements statistiques effectués sur le logiciel SAS (SAS Institute version 9.3) et STATA MP13 pour les SMR, et les analyses de survie et modèles multiples de Cox

Résultats (1)

Flow chart :



Résultats (2)

Caractéristiques de la population :

Caractéristiques	Total (n=14,515)
Age à l'inclusion (années)	
moyenne ± Déviation Standard	63.2 ± 5.6
< 60	2,825 (19.5%)
60 – 74	11,235 (77.4%)
≥ 75	455 (3.1%)
Suivi (années)	
Médiane [min-max]	10.2 [8.5-11.3]
Statut tabagique à l'inclusion	
Non fumeurs	2,960 (20.4%)
Fumeurs	6,005 (41.4%)
Ex-fumeurs	857 (5.9%)
Données manquantes	4,693 (32.3%)
Durée d'exposition à l'amiante (années)	
moyenne ± SD	30.9 (10.6)
Non exposés	656 (4.5%)
< 20	2,162 (14.9%)
20 – 29	2,679 (18.5%)
30-39	5,925 (40.8%)
≥ 40	3,093 (21.3%)
Indice d'exposition cumulée à l'amiante	
moyenne ± SD (f.ml/années)	60.1 ± 99.1
Nombre de cas incidents de cancer de l'œsophage (ALD/MP)	31 (0.2%)

Résultats (2)

Etude d'INCIDENCE

	Cancer de l'œsophage					
	Nombre		Modèle Univarié		Modèle final ajusté sur la tabac, l'IEC et la latence (années)	
	Nb de sujets	Cas incidents	HR [95% CI]	p-value	HR ⁷ [95% C ⁸]	p-value
Statut tabagique (à l'inclusion)						
fumeurs	857	8	Ref	0.0002	Ref	0.0004
ex-fumeurs	6,005	11	0.16 [0.06-0.41]		0.17 [0.07-0.43]	
non fumeurs	2,960	1	0.03 [0.004-0.24]		0.03 [0.004-0.26]	
DM	4,693	11	0.21 [0.08-0.54]		0.24 [0.09-0.61]	
Exposition à l'amiante			1.02 [0.99-1.05]	0.265		
Durée (années)						
non exposés	656	1	Ref	0.501	-	
]0-20[2,162	3			-	
[20-30[2,679	6	1.60 [0.45-5.68]		-	
[30-40[5,925	11	1.35 [0.42-4.26]		-	
≥40	3,093	10	2.27 [0.70-7.34]		-	
IEC (f.années/ml)						
Ln(IEC)+1			1.13 [0.92-1.38]	0.251	1.26 [1.00-1.58]	0.05
non exposés	656	1	Ref	0.569	-	
]0-3.3[2,531	5			-	
[3.3-13.6[2,866	7	1.30 [0.43-3.86]		-	
[13.6-32[2,788	5	0.99 [0.30-3.24]		-	
[32-64[2,907	4	0.74 [0.21-2.63]		-	
≥64	2,767	9	1.84 [0.64-5.24]		-	

Résultats (3)

Etude de MORTALITE

Cancer de l'oesophage

	Nombre		Modèle Univarié		Modèle final ajusté sur la tabac, l'IEC et la latence (années)	
	Nb de sujets	Cas incidents	HR [95% CI]	p-value	HR [95% CI]	p-value
Statut tabagique (à l'inclusion)						
fumeurs	770	4	Ref	0.024	Ref	0.013
ex-fumeurs	5,517	10	0.27 [0.08-0.87]		0.26 [0.08-0.86]	
non fumeurs	2,679	3	0.17 [0.04-0.76]		0.18 [0.04-0.82]	
DM	4,089	16	0.61 [0.20-1.89]		0.72 [0.23-2.23]	
Exposition à l'amiante						
Durée (années)	13,055	33	1.01 [0.98-1.04]	0.496		
non exposés	576	-	Ref	0.099	-	-
]0-20[1,879	3			-	-
[20-30[2,361	11	3.78 [1.05-13.57]		-	-
[30-40[5,372	11	1.58 [0.44-5.67]		-	-
≥40	2,867	8	2.06 [0.54-7.79]		-	-
IEC (f.années/ml)						
Ln(IEC)+1	13,055	33	1.28 [1.04-1.57]	0.017	1.40 [1.12-1.75]	0.003
non exposés	576	-	Ref	0.033	-	-
]0-3.3[2,192	3			-	-
[3.3-13.6[2,529	8	2.87 [0.76-10.84]		-	-
[13.6-32[2,494	8	3.12 [0.82-11.98]		-	-
[32-64[2,696	2	0.69 [0.11-4.12]		-	-
≥64	2,568	12	4.83 [1.34-17.36]		-	-

Conclusion

- Mise en évidence d'une **relation dose-effet significative** entre l'IEC à l'amiante **et le cancer de l'œsophage**
 - à la fois en **incidence** (HR 1.26, [95% CI 1.00-1.58])
 - et en **mortalité** (HR 1.40, [95% CI 1.12-1.75])
- Résultats à confirmer par la suite du suivi et par des études avec une plus grande puissance statistique
- Si confirmation : question de la **surveillance médicale** des sujets exposés à l'amiante et de l'**indemnisation** des sujets atteints d'un cancer de l'œsophage, ayant été exposés à l'amiante

Clin B, Thaon I, Boulanger M, Brochard P, Chomming's S, Gislard A, Lacourt A, Luc A, Ogier G, Paris C, Pairon JC. Cancer of the esophagus and asbestos exposure. *Am J Ind Med.* 2017; 60(11):968-975.

- Ce travail a bénéficié de soutiens financiers de la part :
 - du Ministère du Travail et des Affaires Sociales ;
 - de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (département prévention des risques professionnels) ;
 - de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail) subvention 07-CRD-51 et EST 2006/1/43 and EST 2009/68

Remerciements

Participants du programme SPP-A/APEXS, ARDCO ou de son exploitation
A Abboud, B Aubert, Y Badachi, S Bara, J Baron, H Beauvais-March,
C Beigelman-Aubry, J Benichou, A Bergeret, C Buisson, A Caillet, P Catilina, F Conso,
CES de Normandie et Aquitaine, E Chenet, G Christ de Blasi, F Colombani,
M Colonna, M Coulomb, G Coureau, G Ferretti, E Guichard, Ingénieurs des
Services Prévention des CRAM (Aquitaine, Haute et Basse Normandie, Rhône-Alpes),
AV Guizard, E Imbernon, A Jankowski, P Lagoutte, V Latrabe, G Launoy, N Le Stang,
M Letourneux, B Marchand, MF Marquignon, M Maurel, Médecins conseil des ELSM et ERSM de
l'Assurance Maladie (Aquitaine, Haute et Basse-Normandie, Rhône-Alpes),
MESOPATH (F Galateau-Sallé, I Abd-Al-Samad, H Begueret, E Brambilla, F Capron,
MC Copin, C Danel, AY de Lajartre, A Foulet Roge, L Garbe, O Groussard, V Hofman,
S Lantuejoul, JM Picquenot, I Rouquette, C Sagan, F Thivolet-Bejui, JM Vignaud),
P Malherbe, B Millet, MIRTMO (Aquitaine, Haute et Basse Normandie, Rhône Alpes), M Montaudon,
C Mouchet, L Mouchot, A Perdrix, M Pinet, A Porte, JL Rehel, P Reungoat, R Ribeiro,
M Savès, E Schorlé, Services AT-MP des CPAM, A Sobaszek, A Stoufflet, FX Thomas,
V Tainturier, L Thorel