



Année 2018

Thèse N° 18/18

CENTRE DES ETUDES DOCTORALES DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Formation doctorale : Epidémiologie clinique et sciences médico-chirurgicales

THESE DE DOCTORAT

Cancer broncho-pulmonaire d'origine professionnelle

Présenté et soutenu publiquement par

M. Tarik GHAILAN né le 21/02/1977

Devant le jury :

Président : M le Professeur BENALI Bennaceur, PES de médecine du travail, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca.

Directeur de thèse : M le Professeur EL FTOUH Mustapha, PES de pneumo-phtisiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.

Juges : M le Professeur BOURKADI Jamal-Eddine, PES de pneumo-phtisiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.

M le Professeur ABID Ahmed, PES pneumo-phtisiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.

Mme le Professeur KHATTABI Wiam, PES de pneumo-phtisiologie, faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ"

سورة الأحقاف، الآية: 15

بجودك وفضلك وكرمك وحنانك وتوفيقك تم هذا العمل المتواضع، اللهم ما كان فيه من توفيق فهو
منك وما كان فيه تقصير أو سهو فهو من نفسي. فاللهم لك الحمد كل الحمد، كما ينبغي لجلال وجهك
وعظيم سلطانك ولا حول ولا قوة إلا بك. باسمك نحيا وباسمك نموت وباسمك نبعث.
اللهم أنت ربي وأنا عبدك.

Remerciements

A notre Maître et Président de Thèse :

- Monsieur le Professeur **BENALI Bennaceur**

Professeur de médecine du travail

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce modeste travail malgré vos multiples engagements.

Votre militantisme pour la question de la médecine du travail dans notre pays nous touche profondément

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration pour vos qualités humaines et professionnelles remarquables.

Veillez accepter, cher Maître et président, l'expression de notre profonde estime et respect.

A notre Maître et directeur de Thèse :

- Monsieur le Professeur **EL FTOUH Mustapha**

Professeur de pneumo-phtisiologie

Chef du service de pneumologie, CHU Ibn Sina, Rabat

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger cette thèse, veuillez accepter nos remerciements les plus profonds pour l'assistance et l'encadrement judicieux que vous avez bien voulu nous prodiguer.

Que ce travail soit le témoignage de notre profonde estime et de notre vive gratitude, pour avoir bien voulu nous accompagner dans ce travail et pour vos précieuses directives. Nous avons beaucoup d'admiration pour vos qualités humaines et professionnelles remarquables.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre sincère gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et juge :

- Monsieur le Professeur **BOURKADI Jamal-Eddine**

Professeur de pneumo-phtisiologie

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce modeste travail.

Nous apprécions énormément le travail au quotidien que vous faites pour promouvoir cette discipline de Pneumologie. Votre sérieux et votre rigueur sont un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher Maître, l'expression de notre profonde estime et respect.

A notre Maître et juge :

- Monsieur le Professeur **ABID Ahmed**

Professeur de pneumo-phtisiologie

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.

Nous sommes honorés que vous acceptiez de juger ce modeste travail.

Nous gardons toujours dans notre mémoire avec énormément d'estime et de gratitude votre attitude d'aide et de soutien chaque fois que nous vous avons sollicité.

Veillez accepter, cher Maître, l'expression de notre profonde estime et respect.

A notre Maître et juge :

- Monsieur le Professeur **KHATTABI Wiam**
 - Professeur de pneumo-phtisiologie
- Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca.

Vous nous avez honoré en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.

Nous apprécions amplement votre disponibilité et votre encouragement pour ce travail.

Puisse ce travail être le témoignage de notre profond respect et notre haute considération.

Dédicaces الإهداء

إلى أُمِّي....

Table des matières

Remerciements	3
Dédicaces.....	9
Table des matières	10
Liste des tableaux :	17
Liste des figures.....	19
Liste des abréviations	20
Introduction	21
Première partie :	24
Le cancer broncho-pulmonaire d'origine professionnelle : Revue de la littérature	24
Chapitre premier : Le cancer broncho-pulmonaire	25
Section première : Epidémiologie du cancer broncho-pulmonaire.....	26
Préambule :	27
II. Incidence et mortalité du cancer broncho-pulmonaire :	27
III. Facteurs de risque non professionnels du cancer broncho-pulmonaire :.....	31
A. Tabac	31
1. Tabagisme actif.....	31
2. Tabagisme passif	32
B. Antécédents familiaux de cancer broncho-pulmonaire et susceptibilité génétique	32
C. Antécédents de maladies respiratoires.....	33
D. Radon.....	33
E. Pollution atmosphérique.....	34
F. Catégorie socioprofessionnelle :	34
Section II : Cancérogenèse du cancer broncho-pulmonaire	36
Préambule :	37
I. Principes de la cancérogenèse du cancer broncho-pulmonaire :	38
II. Oncogènes :.....	39
A. EGFR :	39
B. La voie RAS/RAF/MAP :	40
C. La voie PI3KCA/AKT/ mTOR :	41
D. IC-myc, N-myc et L-myc :.....	41

E.	La voie HGF/MET :96	42
F.	La voie ALK :.....	42
III.	Les gènes suppresseurs de tumeur	43
A.	Le gène LKB1 ou STK11 :.....	43
B.	Le gène P53 :	44
C.	La voie Rb IP16 :	45
	Section III : Diagnostic et principes du traitement du cancer broncho-pulmonaire	46
	Préambule :	47
I.	Diagnostic	47
A.	Présentation clinique	47
1.	Symptômes bronchiques :.....	47
2.	Syndrome infectieux respiratoire :.....	48
3.	Symptômes en rapport avec l'envahissement locorégional :	48
4.	Symptômes en rapport avec l'envahissement métastatique :.....	49
5.	Altération de l'état général :	49
6.	Syndromes paranéoplasiques :	49
7.	Les formes topographiques particulières :.....	51
8.	Découverte sur un cliché thoracique systématique :.....	51
B.	Présentation radiologique	51
C.	Endoscopie et anatomopathologie	52
1.	Prélèvements tumoraux :.....	52
2.	Formes anatomopathologiques :	53
3.	Immunohistochimie (l'immunomarquage) :	58
4.	Biologie moléculaire (Recherche de mutations) :	58
D.	Bilan préthérapeutique :	59
1.	Bilan de l'extension tumorale :.....	59
2.	Bilan général préthérapeutique du patient :.....	63
II.	Pronostic et principes thérapeutiques :	64
A.	Traitement du carcinome à petites cellules :	64
1.	Formes localisées au thorax	64
2.	Formes disséminées :	65
B.	Traitement du carcinome non à petites cellules :	65
1.	Stades IA, IB, IIA, IIB:.....	65
2.	Stade IIIA :.....	65

3.	Stade IIIB :	66
4.	Stade IV :	66
C.	Autres traitements :	66
1.	Thérapies ciblées :	66
2.	L'immunothérapie :	67
3.	L'ablathermie :	67
III.	Dépistage du cancer broncho-pulmonaire :	67
Chapitre II : Cancer du poumon et origine professionnelle		73
Préambule :		74
I.	Agents professionnels du cancer broncho-pulmonaire	74
A.	Notion de cancérogènes professionnels reconnus ou suspectés	74
B.	Fractions de risque attribuables	76
C.	Principaux facteurs de risqué professionnels du cancer broncho-pulmonaire :	78
1.	L'amiante	78
2.	La silice cristalline	82
3.	Les métaux.....	84
4.	Les agents chimiques.....	88
5.	Le radon et ses produits de filiation :	95
6.	Les fibres minérales artificielles	96
7.	Les circonstances d'exposition professionnelle cancérogènes évaluées par le CIRC	97
8.	Autres étiologies et circonstances d'exposition	99
II.	Éléments d'imputabilité à une étiologie professionnelle	101
III.	Le cancer broncho-pulmonaire en tant que maladie professionnelle	104
A.	Notion de maladie professionnelle	104
B.	Tableaux des maladies professionnelles	105
C.	Tableaux des maladies professionnelles consacrés cancer broncho-pulmonaire	109
IV.	Évaluation des expositions professionnelles en population générale.....	114
A.	Utilisation des intitulés d'emploi	116
B.	Déclaration des sujets : les questionnaires	117
C.	Expertise au cas par cas.....	123
D.	Matrices emplois-expositions	124
V.	Prévention du cancer broncho-pulmonaire d'origine professionnelle	127
A.	Première condition : le sevrage tabagique :	128
B.	La prévention en amont du travail :	128

1.	L'arsenal juridique :	128
2.	La recherche scientifique :	129
3.	Les politiques gouvernementales de prévention :	130
C.	La prévention primaire :	131
1.	Repérage des expositions à des cancérogènes :	131
2.	Détermination des conditions d'exposition au cancérogènes :	132
3.	Exploitation des données :	133
4.	Planification de l'action préventive :	133
D.	La prévention secondaire : la surveillance médicale.....	136
E.	La prévention tertiaire :.....	138
Deuxième partie :		139
Evaluation du cancer broncho-pulmonaire d'origine professionnelle au Maroc : Expérience du CHU <i>Ibn Sina</i> de Rabat.....		139
Introduction.....		140
Population et méthodes.....		143
Préambule :		144
I.	Choix de la méthodologie :	144
II.	Questionnaire de l'étude :	145
III.	Critères d'inclusion :	149
IV.	Déroulement de l'étude :	149
A.	Recueil des informations auprès des malades :	149
B.	Travail de synthèse :	151
1.	Stratégie du travail :	151
2.	Détermination des agents cancérogènes associés aux métiers exercés :	152
3.	Détermination de la nature et rang du cancérogène :	153
4.	Détermination de la durée d'exposition	156
5.	Détermination de la réalité de l'exposition :.....	156
6.	Détermination de la fréquence de l'exposition :.....	157
7.	Déclaration du CBP en tant que maladie professionnelle :.....	157
V.	Définition des cas :	158
VI.	Exploitation des données :	159
Résultats.....		161
I.	Caractéristiques Générales :.....	162
A.	Caractéristiques physiques et sociales :.....	162

B.	Habitudes toxiques :.....	163
C.	Antécédents et état de santé de la population.....	166
1.	Antécédents respiratoires :.....	166
2.	Antécédents extra-respiratoires :.....	167
II.	Caractéristiques professionnelles :	168
A.	Répartition selon le statut professionnel.....	168
B.	Répartition de la population selon le rang du poste de travail occupé	168
C.	Secteurs d'activité :	169
D.	Métiers exercés :	170
E.	Substances manipulées :	171
F.	Moyens de protection :.....	172
G.	Autres caractéristiques professionnelles :	173
III.	Caractéristiques médicales des cas retrouvés :.....	174
A.	Caractéristiques cliniques.....	174
B.	Siège de la tumeur :.....	175
C.	Métastases :	176
D.	Histologie :.....	177
E.	Classification des tumeurs :.....	177
1.	Classification des cas CBNPC :	177
2.	Classification des cas de CBPC :.....	179
F.	Traitements reçus :.....	180
IV.	Expertise : Evaluation des cas de CBP d'origine professionnelle	181
A.	CBP d'origine professionnelle :.....	181
1.	Classement globale des cas de CBP :.....	181
2.	Classement des cas de CBP d'origine professionnelle	181
3.	Détails des cas de CBP d'origine professionnelle retrouvés :	182
B.	Agents cancérogènes retrouvés :.....	183
1.	Liste des agents cancérogènes pulmonaires retrouvés	183
2.	Associations d'agents cancérogènes pulmonaires :.....	184
3.	Répartition des agents cancérogènes responsables du CBP professionnel par métier :....	185
C.	Répartition des cas retrouvés de CBP d'origine professionnelle :	186
1.	Répartition par métier :.....	186
2.	Répartition par secteur d'activité :.....	187
3.	Répartition par rapport aux caractéristiques professionnelles.....	187

4.	Répartition par âge et sexe :	188
5.	Répartition par tranches d'âge :.....	189
6.	Répartition par type histologique	189
V.	CBP en tant que maladie professionnelle indemnisable :.....	191
A.	Cas de CBP en tant que maladie professionnelle indemnisable :	191
B.	Détails des cas du CBP en tant que maladie professionnelle indemnisable :.....	191
	Discussion	193
I.	Limites de notre étude :	194
II.	Caractéristiques générales	196
A.	Caractéristiques physiques et sociales.....	196
B.	Habitudes toxiques :.....	199
1.	Tabac :	199
2.	Cannabis :	200
3.	Alcool :.....	201
4.	Autres addictions :.....	202
C.	Antécédents et état de santé de la population.....	204
III.	Caractéristiques professionnelles	205
A.	Métiers et secteurs d'activité :.....	205
B.	Autres caractéristiques professionnelles :	207
IV.	Caractéristiques médicales des cas retrouvés :.....	209
A.	Aspects cliniques et paracliniques :.....	209
B.	Histologie :.....	212
C.	Classification :.....	214
D.	Traitement :.....	216
V.	Evaluation des cas de CBP d'origine professionnelle :.....	218
A.	Estimation globale.....	218
B.	Répartition des cas de CBP d'origine professionnelle par agent cancérigène :.....	220
1.	La silice cristalline	220
2.	L'amiante :.....	222
3.	L'arsenic :.....	224
4.	Autres agents et situations cancérigènes :	225
C.	Répartition des cas par métiers et par secteur d'activité :	229
D.	Multi-exposition aux agents cancérigènes du CBP :	231
1.	Co-exposition aux agents cancérigènes	231

2. Poly-exposition aux agents cancérogènes :	232
E. Répartition des cas par âge et sexe :	233
F. Répartition par rapport aux caractéristiques professionnelles :	234
1. Travail de nuit :	234
2. Stress au travail :	236
3. Utilisation des moyens de protection :	237
G. Répartition par type histologique :	239
H. Relation expositions professionnelles et tabac des cas de CBP d'origine professionnelle : ...	240
VI. Le CBP en tant que maladie professionnelle indemnisable :	244
Recommandations.....	247
Conclusion	250
Annexe.....	253
Bibliographie.....	265
Résumé :	287
:ملخص.....	288
Abstract:	289

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Manifestations cliniques du CBP en fonction de l'extension **Tableau**

2 : Syndromes paranéoplasiques au cours du CBP

Tableau 3 : Classification TNM 2017 des cancers bronchiques

Tableau 4 : Classification en stades des cancers

Tableau 5 : Agents présents en milieux professionnels présentant des preuves de cancérogénicité sur le poumon selon le

Tableau 6 : Liste et/ou sources des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) cancérogènes certains ou probables pour le CIRC, pour lesquels un excès de CBP a été rapporté par certains auteurs

Tableau 7 : Exemple de tableau de maladie professionnelle : Tableau n° 1-1-13 bis relatif au cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante

Tableau 8 : Liste des tableaux de maladies professionnelles consacrés au cancer broncho-pulmonaire

Tableau 9 : Liste des différentes substances donnant lieu à une indemnisation au titre de cancer broncho-pulmonaire en tant que maladie professionnelle

Tableau 10 : Listing des cancérogènes professionnels présentant des preuves de cancérogénicité pour les poumons pris pour objet de notre étude

Tableau 11 : Définition des cas de notre étude

Tableau 12 : Caractéristique physiques et sociales de la population notre série

Tableau 13 : Habitudes toxiques de la population notre série

Tableau 14 : Polyconsommation des substances toxiques au sein de la population notre série

Tableau 15 : Antécédents extra-respiratoires de la population notre série

Tableau 16 : Répartition de la population étudiée selon le statut professionnel

Tableau 17 : Secteurs d'activité de la population notre série

Tableau 18 : Listing des métiers exercés par la population notre série

Tableau 19 : Listing des substances manipulées par la population notre série

Tableau 20 : Autres caractéristiques professionnelle de notre population notre série

Tableau 21 : Caractéristiques cliniques de la population notre série

Tableau 22 : Types de métastases chez population notre série

Tableau 23 : Taille de la tumeur, adénopathies et métastases des cas de CBNPC

Tableau 24 : Détails des cas de CBP d'origine professionnelle retrouvés dans notre série selon les critères choisis

Tableau 25 : Agents cancérogènes retrouvés chez notre population

Tableau 26 : Associations d'agents cancérogènes retrouvées

Tableau 27 : Répartition des cas de CBP d'origine professionnels en fonction des métiers exercés

Tableau 28 : Répartition des agents cancérogènes responsables du CBP professionnel par type de métier pratiqué

Tableau 29 : Répartition des cas CBP d'origine professionnelle par rapport aux caractéristiques professionnelles.

Tableau 30 : Répartition des cas CBP d'origine professionnelle par âge et par sexe.

Tableau 31 : Répartition des cas CBP d'origine professionnelle par tranches d'âge.

Tableau 32 : Répartition des cas CBP d'origine professionnelle par type histologique.

Tableau 33 : Répartition en tableaux de maladies professionnelles consacrés au CBP parmi les cas de notre série

Tableau 34 : Répartition des stades des cas de CBP selon certaines études nationales et chez des pays voisins

Tableau 35 : Répartition des stratégies thérapeutiques des cas de CBP selon certaines études nationales et chez des pays voisins

Liste des figures

Figure 1 - Taux d'incidence standardisé du cancer broncho-pulmonaire pour 100.000 personnes-années chez les hommes

Figure 2 - Taux d'incidence standardisé de cancer broncho-pulmonaire pour 100.000 personnes-années chez les femmes

Figure 3 : Antécédents respiratoires de la population de notre série

Figure 4 : Répartition des membres de la population étudiée selon le rang de la fonction occupée.

Figure 5 : Utilisation des moyens de protection par la population de notre série

Figure 6 : Symptômes ayant motivés la consultation de notre série

Figure 7 : Siège anatomique des CBP de notre série

Figure 8 : Histologie des CBP chez la population de notre série

Figure 9 : Vue d'ensemble en stades des cas des CBNPC

Figure 10 : Classification des cas de CBPC

Figure 11 : Différents traitements reçus par les malades de notre série

Figure 12 : Répartition des cas de notre série en tant que CBP d'origine professionnelle selon nos critères

Figure 13 : Variétés des cas de CBP d'origine professionnelle selon nos critères

Figure 14 : Répartition des cas de CBP d'origine professionnelle par secteur d'activité

Figure 15 : Cas de CBP de notre série répondant aux critères de maladie professionnelle indemnisable

Liste des abréviations

2,3,7,8-TCDD : 2, 3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine

BCME : Bis-chlorométhyléther

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CA : Corps asbestosique

CBNPC : Carcinomes bronchiques non à petites cellules

CBPC : Carcinomes bronchiques à petites cellules

CIRC : Centre International de recherche sur le Cancer

CMME : Chlorométhylméthyléther

CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxiques

CBP : Cancer Broncho-pulmonaire

EPI : Equipement de protection individuelle

FDS : Fiche de Données de Sécurité

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

IC : Intervalle de confiance

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LDCT : Low dose computed tomography

MP : Maladie professionnelle

OR : Odds ratio

PA : Personnes années

PCDD : Polychlorodibenzo-para-dioxines

PCDF : Dibenzofuranes polychlorés

RCGC : Registre du cancer du grand Casablanca

RCP : Réunions de concertation pluridisciplinaires

SMR : Standardized Mortality Ratio (Ratio standardisé de mortalité)

SPLF : Société de pneumologie de langue française

TCDD : Tétrachlorodibenzo-para-dioxine

THC : Tétra-hydro-cannabinol

TKI : Inhibiteurs de tyrosine kinase

VLE : Valeur limite d'exposition

VME : Valeur moyenne d'exposition

Introduction

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) constitue la première cause de mortalité par cancer dans le monde [1]. En effet, c'est la première cause de décès par cancer chez l'homme et la deuxième, après celui du sein chez la femme [2]. Son pronostic est très sombre avec moins de 5% de survie à 5 ans.

Bien que le tabagisme soit le principal facteur de risque, les études récentes montrent une recrudescence des facteurs professionnels et environnementaux dans la genèse de cette pathologie [3,4].

En milieu de travail, le CBP est le plus fréquent des cancers professionnels [1]. En effet, les cancers des voies respiratoires sont particulièrement concernés par les expositions professionnelles, car l'inhalation est la voie de pénétration de nombreuses substances présentes en milieu de travail. Le CBP est d'ailleurs le cancer le plus touché par les expositions professionnelles dont certaines font l'objet de tableaux des maladies professionnelles donnant ainsi le droit aux malades à une réparation au titre des maladies professionnelles indemnisables [5].

Plusieurs cancérogènes professionnels sont incriminés dans la genèse de cette néoplasie, certains d'entre eux sont classés cancérogènes certains pour l'homme (groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), les plus importantes sont l'amiante, le diesel, et certains métaux tel le chrome, le nickel, le béryllium, le cadmium, l'arsenic et silicium (sous forme de silice cristalline) [7].

Dans le monde du travail, les cancérogènes se trouvent mêlés les uns aux autres dans les différents matériaux et processus utilisés dans l'activité en question, ce qui pose le problème de la poly-exposition et de la co-exposition. Cela rend difficile des fois de faire la part réelle de chaque agent dans l'apparition du cancer.

Bien qu'il n'existe pas de spécificités du CBP dont l'origine est bien professionnelle par rapport aux autres, certains arguments permettent d'étayer la relation entre un CBP et une exposition professionnelle [16]. Le vécu professionnel constitue une pièce maitresse dans cette optique.

Au Maroc les données sur le cancer ont une histoire récente notamment avec le registre du cancer du grand Casablanca, cependant les travaux consacrés aux cancers d'origine professionnelle sont très rares et les publications dans ce sens sont exceptionnelles.

L'objectif principal de notre travail étant la réalisation d'une étude épidémiologique dédiée à l'évaluation de l'origine professionnelle du cancer broncho-pulmonaire chez les malades du service de pneumologie au CHU de rabat sur une période de trois ans à fin d'instaurer l'ébauche d'un profil épidémiologique du CBP professionnel dans notre pays.

Des objectifs spécifiques encadrent également ce travail à savoir :

- Réaliser une revue de la littérature concernant le cancer broncho-pulmonaire d'origine professionnelle.
- Corréler les cas des CBP professionnels retrouvés lors de notre étude aux données cliniques, morphologiques et anatomopathologiques.
- Lister les nuisances professionnelles responsables de cette pathologie dans notre contexte marocain.
- Répertorier les principales activités professionnelles à risque de ce cancer dans notre pays.
- Proposer aux malades ayant les critères requis une réparation au titre des maladies professionnelles indemnisables.

Première partie :

Le cancer broncho-pulmonaire d'origine
professionnelle : Revue de la littérature

Chapitre premier : Le cancer broncho-pulmonaire

Section première : Epidémiologie du cancer broncho-pulmonaire

Préambule :

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est le plus important cancer dans le monde en termes d'incidence et de mortalité. C'est le premier cancer masculin et le 4ème cancer féminin après les cancers gynécologiques [1].

II. Incidence et mortalité du cancer broncho-pulmonaire :

Le CBP est le cancer le plus fréquent à travers le monde avec plus d'un 1,8 million de nouveau cas dans le monde en 2014 [1] soit 12,9% du nombre total des cancers. C'est également la première cause de décès par cancer : 1,6 millions par an (19,4% du nombre total des décès).

Chez les hommes 1,2 millions de nouveau cas ont été enregistré en 2014 avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge (population mondiale) de 34 pour 100.000 personnes années. C'est le premier cancer pour le sexe masculin mais aussi la première cause de décès par cancer (1,1 millions de décès). Cela dit, de larges disparités géographiques (**Figure 1**) sont observées à travers le monde. Les incidences les plus fortes sont observées dans l'Amérique du Nord, l'Europe et L'Asie de l'Est alors que les taux les plus bas sont enregistrés dans les pays africains [1].

Chez les femmes, près de 580.000 cas de CBP ont été enregistrés dans le monde en 2014 avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge (population mondiale) de 13,6 pour 100.000 personnes années, le CBP se situe à la 4^{ème} place en terme d'incidence, après le cancer du sein, de l'utérus et du colon-rectum. Cependant c'est la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme : 520.000 décès.

Comme pour les hommes, il existe également, une forte disparité géographique (**Figure 2**) [1].

Au Maroc, le cancer broncho-pulmonaire représente le deuxième cancer du pays après celui du sein et reste la première cause de mortalité

par cancer chez l'homme [2]. En effet, selon le registre des cancers du grand Casablanca en 2004, il y avait 389 nouveaux cas de CBP enregistrés dont 357 cas chez les hommes et 32 nouveaux cas chez les femmes, soit respectivement 93% et 7%. Cela correspond à une incidence standardisée de 26 chez l'homme et 2 chez la femme. Son incidence nationale globale est estimée à 7.778 nouveaux cas en 2004 soient 7.244 nouveaux cas chez les hommes et 534 nouveaux cas chez les femmes, respectivement 23,7% et 1,7% de l'ensemble des localisations cancéreuses de l'homme et de la femme [2].

La moyenne d'âge pour le CBP chez les hommes et les femmes a été de 60,7 ans (\pm 12,4 ans et 11,7 ans respectivement) avec deux pics d'âge : un premier entre 50-60 ans et un deuxième à 75 ans et plus [2].

En France, le CBP arrive, en termes d'incidence, au 3^{ème} rang des cancers hommes et femmes confondus (2^{ème} rang pour l'homme, 4^{ème} pour la femme). Les estimations des taux d'incidence standardisés sur l'âge (standard population mondiale) pour l'année 2008 sont de 47,8 cas pour 100.000 personnes années chez les hommes et de 14,7 pour 100.000 personnes années chez les femmes.

Les taux de mortalités standardisés sur l'âge sont proches des taux d'incidence (38,9 pour 100.000 personnes années chez l'homme et 10,8 pour 100.000 personnes années chez la femme) et reflètent la gravité de la maladie qui est au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} chez la femme. Globalement, le cancer broncho-pulmonaire est un cancer dont le pronostic est très défavorable. Il est généralement admis que seulement 15% des malades survivent à cinq ans du diagnostic [3, 4].

L'incidence du CBP a augmenté de façon constante ces dernières années, mais l'augmentation a été beaucoup plus importante chez la femme [5]. Cette évolution de l'incidence est à relier aux évolutions de consommation tabagique. En effet, une augmentation de la

consommation de tabac (tabagisme féminin dans ce cas) est suivie, quelques décennies plus tard, par une augmentation de l'incidence du CBP.

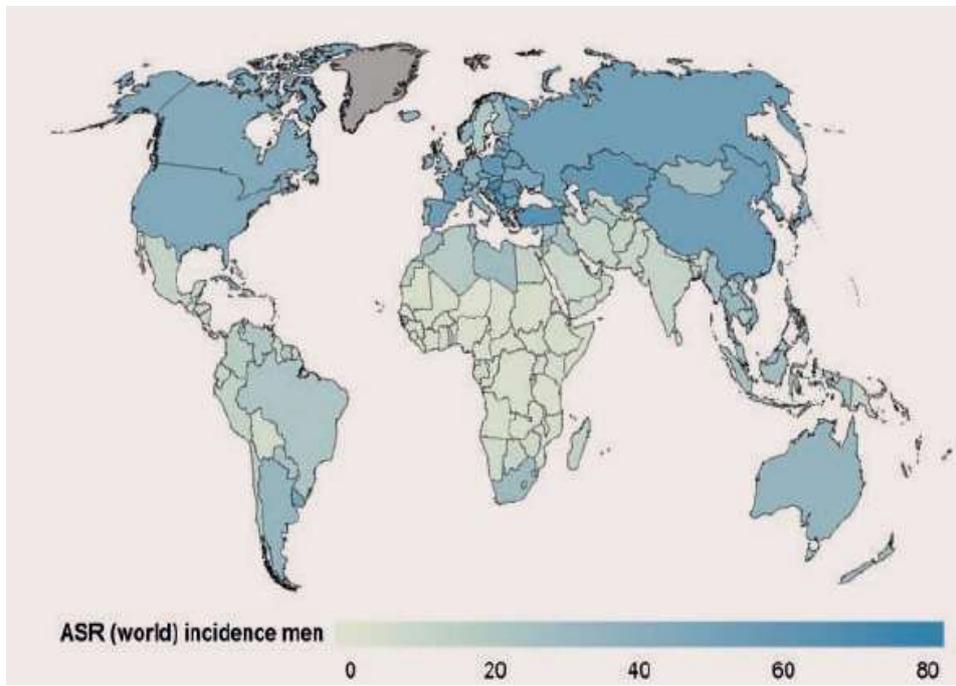


Figure 1 : Taux d'incidence standardisé du cancer broncho-pulmonaire pour 100.000 personnes-années chez les hommes Source: World Cancer Report 2014

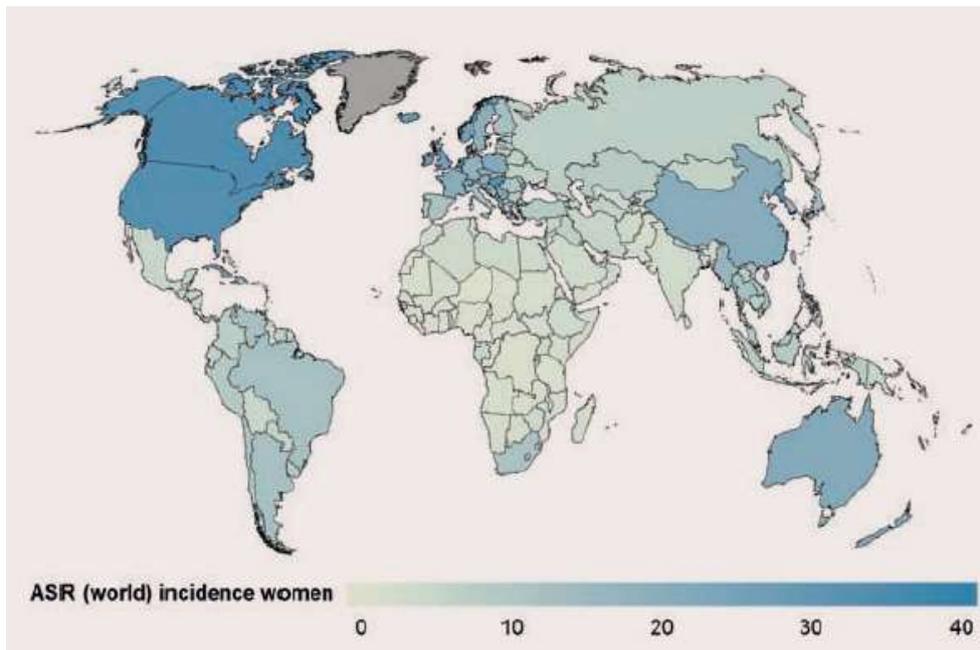


Figure 2 : Taux d'incidence standardisé de cancer broncho-pulmonaire pour 100.000 personnes-années chez les femmes Source: World Cancer Report 2014

III. Facteurs de risque non professionnels du cancer broncho-pulmonaire :

Le poumon est, de par sa fonction, exposé très intimement à l'air, donc aux multiples polluants éventuellement contenus dans l'environnement et pénétrant dans l'organisme par inhalation. Le tabagisme est de loin le facteur de risque majeur de cancer broncho-pulmonaire avec des fractions de risque attribuables allant jusqu'à 90% chez les hommes et 60% chez les femmes dans les pays européens [6]. En dehors du tabagisme, le CBP est le cancer le plus concerné par les expositions professionnelles. L'étiologie professionnelle du CBP sera détaillée dans le chapitre suivant. Dans cette partie nous présenterons succinctement les principaux facteurs de risques non professionnels du cancer broncho-pulmonaire.

A. Tabac

1. Tabagisme actif

La fumée de tabac comporte plus de 7.000 substances dont près de 70 ont été identifiées comme cancérogènes ou possiblement cancérogènes. L'effet cancérigène du tabac sur le poumon est démontré depuis les années 1950 [7]. Le risque relatif de CBP pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs est de l'ordre de 8-15 fois chez les hommes, et 2-10 fois chez les femmes. Ce risque global est le reflet de la contribution des différents aspects du tabagisme : consommation moyenne, durée de tabagisme, délai depuis l'arrêt, âge au début de tabagisme, type de tabac et mode d'inhalation. Parmi les fumeurs, le risque de CBP augmente avec la durée de tabagisme et le nombre de cigarettes par jour, l'effet de la durée étant beaucoup plus important que celui de la quantité [3]. *Doll et Peto* [8] ont estimé que lorsque la quantité était multipliée par trois, le risque de CBP triplait, alors que lorsque la durée était multipliée par trois, le risque de CBP était multiplié par 100. Par comparaison aux fumeurs

actifs, le risque de CBP diminue chez les ex-fumeurs après arrêt du tabagisme mais un faible excès de risque persiste quand même tout au long de la vie par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé.

2. Tabagisme passif

Le tabagisme passif résulte de l'inhalation involontaire de la fumée dégagée par la combustion de cigarettes ou cigares ou rejetée par un ou plusieurs fumeurs. L'exposition à la fumée de tabac environnementale est classée comme cancérogène certain pour l'homme depuis 2004 par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [7]. Le tabagisme lié au conjoint augmente le risque de développer un CBP d'environ 20% chez les femmes et 30% chez les hommes. Si les risques décrits sont faibles, la prévalence de l'exposition passive à la fumée de tabac dans la population générale contribue à faire de ce facteur un paramètre important en termes de santé publique.

B. Antécédents familiaux de cancer broncho-pulmonaire et susceptibilité génétique

Bien que l'étiologie des cancers broncho-pulmonaires soit presque exclusivement liée à l'environnement du patient (au sens large), d'importantes variations dans la susceptibilité individuelle aux cancérogènes respiratoires sont probables. En effet, seule une minorité de fumeurs (environ 20%) développent un CBP.

Un risque accru de CBP de l'ordre du doublement est montré chez les sujets ayant un antécédent de CBP chez un apparenté du premier degré (père, mère, frères et sœurs) aussi bien dans les études cas-témoins que dans les études de cohorte [9-11]. Cette association ne semble pas due à un mauvais ajustement sur le tabac ou à une corrélation du statut tabagique entre les parents et les enfants. En effet on observe également

une augmentation du risque de CBP en cas d'antécédent familial de cancer broncho-pulmonaire chez les non-fumeurs [10, 11]. Cela suggère que d'autres facteurs, notamment de susceptibilité génétique sont les principaux contributeurs à cette augmentation de risque. Plusieurs locus de susceptibilité (5p15, 6p21, and 15q25) ont récemment été identifiés grâce aux études sur le génome entier (GWAs) [12].

C. Antécédents de maladies respiratoires

Les personnes atteintes ou qui ont déjà été atteintes d'une affection respiratoire risquent davantage de développer un cancer bronchique. La bronchite chronique et l'emphysème sont notamment des facteurs de risque de CBP chez les hommes comme chez les femmes [13, 14]. Des associations avec la tuberculose, la pneumonie et l'asthme sont également parfois rapportées [14]. En plus, il existe un sur-risque de cancer pulmonaire chez les patients atteints de fibrose pulmonaire et le risque de CBP est augmenté en présence d'un déficit des fonctions respiratoires [15].

D. Radon

Le radon est un gaz radioactif incolore et inodore naturellement présent dans l'environnement. Le radon est libéré dans l'air lors de la désintégration naturelle de l'uranium dans le sol et la pierre. Il est reconnu comme cancérigène pour l'homme par le CIRC depuis 1988 [16]. Le radon peut être présent dans les habitations, notamment dans certaines régions riches en granite, en uranium ou encore volcaniques (par exemple le Massif-Central, la Bretagne, les Vosges, la Corse).

Darby et ses collaborateurs ont rapporté un risque significatif de cancer bronchique après exposition « domestique » au radon, à partir d'une cohorte de 13 études européennes [17]. D'autres études ont été menées aux Etats-Unis, en Angleterre et au Canada, mais également en France

(pour un taux de radon inférieur à 200 Bq/m³) [18]. Ainsi, le radon serait responsable d'environ 5% à 12% des décès par cancer bronchique [19]. L'excès de risque est de 8% à 10% pour 100 Bq/m³.

E. Pollution atmosphérique

L'effet de la pollution atmosphérique sur le risque de cancer bronchique est une question importante car des dizaines de millions de personnes y sont exposées. Cette pollution est due à des gaz (dioxyde de soufre-SO₂, dioxyde d'azote-NO₂, ozone-O₃), ainsi que différentes particules fines émises, pour une bonne part, par les moteurs diesel. Toute la difficulté de ces études tient au fait qu'elles visent à associer des taux de pollution mesurés à un moment précis à une affection survenant bien des années après.

L'étude des relations entre exposition à long terme aux pollutions atmosphériques et CBP 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, plus rarement l'incidence des cancers. Les études de type cas-témoins sont moins nombreuses. Il semble que la pollution atmosphérique (d'origine automobile et industrielle) soit un facteur, certes mineur comparé au tabac, mais qui pourrait néanmoins favoriser le cancer bronchique [22-22]. Elle pourrait être responsable d'une petite proportion des cancers bronchiques (1% à 2%), en particulier par la combustion des hydrocarbures aromatiques polycycliques [23]. *Boffetta* et ses collaborateurs ont également montré qu'il existait un risque de cancer bronchique lié à l'inhalation de particules fines de moins de 2,5 micromètres [19].

F. Catégorie socioprofessionnelle :

Une association entre le risque de survenue d'un CBP et le niveau

socioéconomique est décrite en Europe et en Amérique du Nord, avec les taux les plus forts généralement observés au sein des classes sociales défavorisées (sauf dans le Sud de l'Europe) [24]. Cependant la catégorie socioprofessionnelle n'est pas un facteur de risque en soi, ces différences sociales étant très certainement sous-tendus par d'autres facteurs de risque, notamment une consommation tabagique plus élevée dans les catégories socioprofessionnelles basses, mais également peut être des expositions professionnelles plus élevées, ou encore une alimentation différente. Les proportions dans lesquelles interviennent ces facteurs de risque sont encore largement discutées, en particulier en ce qui concerne le tabagisme même si tous s'accordent à dire qu'il explique une part importante de ces inégalités sociales [24-26].

Section II : Cancérogenèse du cancer broncho-pulmonaire

Préambule :

Les cellules cancéreuses - celles du cancer broncho-pulmonaire entre autres- présentent des altérations génétiques (acquises ou parfois héritées), elles résultent d'une instabilité génomique qui s'installe progressivement par instabilité chromosomique et/ou instabilité microsatellitaire (MSI), ces deux mécanismes n'étant pas exclusifs l'un de l'autre. Une succession d'évènements, épigénétiques et génétiques, impliquant un grand nombre de gènes, transforme l'épithélium normal en cancer. Le développement de mutations sur les gènes de réparation et de maintenance de l'ADN, (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur), ainsi que des modifications épigénétiques (notamment la méthylation anormale de promoteurs de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et la dysrégulation des micro ARNs) jouent un rôle fondamental dans l'initiation et le développement des tumeurs malignes.

La chaîne de progression et/ou les évènements responsables de l'apparition de ces mutations dites « driver mutations » ne sont pas encore totalement connus mais on sait néanmoins qu'elles intéressent un nombre restreint de gènes cibles. [27].

Globalement, la transformation maligne est rapportée à six altérations cellulaires qui se développent sur les altérations génomiques des cellules [28].

- Une indépendance vis à vis des signaux de croissance ;
- Une insensibilité aux signaux d'arrêt de croissance ;
- Un échappement à l'apoptose ;
- Un potentiel de multiplication illimité ;
- Une induction de néo-angiogenèse ;
- Un potentiel métastatique.

I. Principes de la cancérogenèse du cancer broncho-pulmonaire :

En ce qui concerne l'apparition du cancer bronchique, trois théories ont été avancées [29] :

- Une cancérogenèse par étapes successives où les nouvelles cellules cancéreuses ont un avantage sur les autres et se développent ainsi ;
- L'existence de cellules souches cancéreuses à l'origine de la totalité de la tumeur ;
- La survenue de mutations motrices avec des mutations qui induisent et entretiennent l'oncogenèse associées à une addiction oncogénique où les cellules cancéreuses deviennent dépendantes des signaux des mutants oncogéniques.

Dans 2 à 50% des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), l'instabilité génomique n'intéresse qu'un unique locus chromosomique. Les anomalies surviennent dans l'épithélium normal puis leur nombre et leur sévérité augmente avec l'aggravation des lésions préneoplasiques. L'anomalie la plus fréquente (retrouvée dans 90%) connue à ce jour est la perte allélique dans la région 3p qui survient très précocement dans la carcinogénèse [30].

Il semblerait que l'on retrouve au niveau de la région 3p des gènes suppresseurs de tumeur tels que *RASSF1* (*Ras association domain family*), *LMD1*, *SEMA38*, *SEMA3F* et *FHIT* (*fragile histidine triade*) [30]. Le rôle de *FHIT* est controversé mais une délétion homozygote est identifiée dans un grand nombre de lésions préneoplasiques et dans les cas de cancers. *RASSF1* est un gène suppresseur de tumeur qui régule négativement la voie RAS-MAPK ainsi que la progression cellulaire en empêchant la dégradation de la protéine p53. Dans 40% des CBNPC, son promoteur est inactivé par méthylation. *SEMA3F* et *SEMA3B* font partie de la famille des sémaphorines et seraient des gènes suppresseurs de

tumeurs impliqués dans l'apoptose et la croissance cellulaire.

Des pertes d'hétérozygotie sont également observées en 9p21 (gène p16), en 8p21- 23, 13q14 (gène Rb) et 17p13 (p53). Dans 85% des cas de dysplasies, on observe une aneuploïdie intéressant notamment les gènes EGFR et MYC [31].

II. Oncogènes :

L'activation des oncogènes est consécutive à des anomalies génétiques telles que mutations, amplifications ou modifications épigénétiques.

A. EGFR :

Les récepteurs à EGF (ou ERB) sont des protéines transmembranaires qui appartiennent à la famille des récepteurs à tyrosine kinase (RTK). Ils sont composés de trois domaines :

- Extramembranaire (fixation du ligand) ;
- Transmembranaire ;
- Intracellulaire (activité tyrosine kinase).

La fixation du facteur de croissance sur ce récepteur permet sa dimérisation et l'autophosphorylation du domaine tyrosine kinase suivie de l'activation en cascade de voies de signalisation intracellulaire favorisant la prolifération, l'angiogenèse et l'inhibition de l'apoptose.

Cette famille de RTK comprend quatre types de récepteurs : HER1 (classiquement EGFR), HER2, HER3 et HER4.

La protéine EGFR est un récepteur membranaire, ubiquitaire, elle est codée par un gène situé en 7p12-13. Les mutations les plus fréquentes sont situées sur le domaine tyrosine kinase codant pour les exons 18 à 21. Elles sont essentiellement décrites dans les adénocarcinomes et plus fréquentes chez les patients d'origine asiatique, de sexe féminin et peu ou

non tabagiques. Les mutations prédictives de réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase dits TKI (*tyrosine kinase inhibitors*) sont les mutations sur l'exon 21 et les délétions sur l'exon 19 qui représentent plus de 85% des mutations. Les autres mutations plus rares sont les substitutions dans l'exon 18 et les insertions de 1 à 3 codons dans l'exon 20. Les insertions dans l'exon 20 semblent être associées à un défaut de sensibilité aux TKI. Ces mutations sont souvent associées à une amplification génique, elle-même corrélée à la surexpression protéique mais qui n'est pas prédictive de la réponse à la thérapie ciblée [32].

Les inhibiteurs des tyrosines kinases de l'EGFR ont l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires et leur administration est non invasive (per os). Cependant, la majorité des patients initialement répondeurs progressent après 6 à 18 mois de traitement, une partie de ces résistances acquises étant liée à la présence d'une autre mutation, située sur l'exon 20 empêchant la fixation des TKI. Cette mutation de résistance qui est parfois détectée au stade initial de la maladie ne doit pas faire recuser la thérapie par TKI. L'hyperexpression gène c-erb-2 est retrouvée dans les cancers non à petites cellules [33] et traduit un mauvais pronostic dans les adénocarcinomes [34].

B. La voie RAS/RAF/MAP :

La famille RAS comporte 3 membres nommées HRAS, KRAS et NRAS. Ce sont des protéines G assurant la transduction du signal grâce à l'échange GDP à GTP. La protéine KRAS a la capacité d'activer la cascade RAS/RAF/MEK/ERK. C'est également celle qui est le plus fréquemment mutée [35].

Lorsque les facteurs de croissance adaptés se lient au récepteur EGFR, le complexe Shc/Grb2 /SOS s'active et transforme par phosphorylation RAS-GDP en RAS-GTP. RAS-GTP va pouvoir alors

recruter la protéine BRAF au niveau de la membrane cellulaire [36].

Les mutations de la voie RAS/RAF/MAPK en aval de l'EGFR confèrent également des résistances primaires aux TKI. Des mutations activatrices de RAS ont été retrouvées dans 20 à 30% des adénocarcinomes de patients fumeurs. Dans plus de 95% des cas, ces mutations se situent dans les exons 12 et 13 comme c'est le cas dans les adénocarcinomes du colon. Ces mutations seraient liées à un mauvais pronostic et à une résistance aux TKI [37]. La présence de mutation *BRAF* est retrouvée dans 1 à 2% des carcinomes pulmonaires non à petites cellules. Les patients porteurs de ces mutations présenteraient une résistance aux TKI anti-EGFR. De plus, les mutations de KRAS, BRAF et EGFR sont exclusives.

C. La voie PI3KCA/AKT/ mTOR :

Cette voie, qui a été la première à être identifiée dans les années 1990, est en aval d'EGFR. Elle est activée précocement dans la carcinogénèse pulmonaire, elle joue un rôle dans la prolifération cellulaire, l'angiogénèse et la synthèse des protéines [38].

La voie PI3KCA (*phosphatidylinositol 3-kinase*) est activée par de nombreux récepteurs membranaires, la phosphorylation de PI3KCA permet d'activer en cascade AKT puis mTOR (*mammalian target of rapamycin*). L'activation de cette voie peut être consécutive à des mutations de gènes codant pour cette voie mais aussi par la mutation de gènes suppresseurs de tumeur comme PTEN régulant négativement cette voie. Des mutations ou des amplifications de PI3KCA sont identifiées dans respectivement 2% et 17% des cancers pulmonaires non à petites cellules [39].

D. IC-myc, N-myc et L-myc :

Ils codent pour des protéines MYC intervenant dans le passage des

phases G1 à S du cycle cellulaire. Ils sont amplifiés dans 10 à 20% des tumeurs bronchiques. Un membre de la famille génique MYC est amplifié ou surexprimé dans 60% des lignées de carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC). Tandis que le C-myc qui joue un rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaire est amplifié dans 10% des CNPC et surexprimé dans 45% des CNPC [40].

E. La voie HGF/MET :96

La protéine MET (*mesenchymal epithelial transition factor*) est un récepteur dont le ligand est HGF (*hepatocyte growth factor*). Elle peut notamment activer des voies telles que RAS/RAF/MAP ou PI3K /AKT/mTOR, elle est impliquée dans la prolifération cellulaire, l'invasion, la migration et l'angiogenèse des tumeurs. La voie HGF/MET peut être dérégulée par une surexpression de HGF ou MET, une amplification, ou des mutations du gène MET. L'amplification de MET est présente dans 1 à 5% des cancers pulmonaires non à petites cellules et est associée à un faible pronostic.

Engelman et ses collaborateurs ont rapporté que 22% des cancers présentant une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de *EGFR* ont une amplification de MET et que cette résistance pouvait parfois être inhibée par la prise de TKI de MET [41]. Cette équipe a également montrée que l'amplification de MET pouvait engendrer des résistances aux TKI de EGFR [39].

F. La voie ALK :

En 2007, pour la première fois, une protéine de fusion impliquant le gène ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) et le gène EML4 (*echinoderm microtubule associated protein like 4*) a été décrite. Cette protéine de fusion est présente dans 3 à 7% des CBNPC [42]. Elle résulte d'une inversion au sein du bras court du chromosome 2, liant un intron de EML4

à l'intron 19 du gène ALK en 2p23. S'il est admis que le point de cassure de ALK ne varie pas, en revanche EML4 peut être scindé à proximité des exons 2, 6, 13, 14, 15, 18 ou 20. En fonction des points de cassure, la taille des protéines de fusion EML4-ALK varie, la littérature rapporte à ce jour que treize variantes ont été identifiées. Cependant, on ne sait pas si leur implication oncogénique est différente [43-46].

Les protéines de fusion du gène ALK ont un potentiel oncogénique déclenché par le fonctionnement aberrant du site tyrosine kinase de ALK. Tout comme les protéines sauvages ALK, elles activent de nombreuses cascades qui interagissent les unes avec les autres. Dernièrement, différentes voies ont été étudiées dont trois sont considérées comme les plus pertinentes. Il s'agit des voies RAS-ERK (*Ras-Extracellular signal-Regulated Kinase*), JAK-STAT (*Janus Kinase Signal Transducers and Activators of Transcription*) et enfin PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*) [47].

III. Les gènes suppresseurs de tumeur

La perte de matériel chromosomique et les modifications épigénétiques (hyperméthylation) sont les mécanismes les plus fréquemment impliqués dans l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur. Les gènes les plus souvent délaîtés sont *P53*, *Rb 1* et *P16*.

A. Le gène LKB1 ou STK11 :

La protéine STK11 est une sérine /thréonine kinase, identifiée en 1997 en raison de son implication dans le syndrome de *Peutz-Jeghers*. Cette protéine est mutée chez 30% des patients caucasiens présentant un adénocarcinome pulmonaire.

Des chercheurs ont démontré que les délétions de STK11, chez des modèles murins mutés pour KRAS et porteurs d'un CBP, favorisent la

prolifération, l'invasion et les métastases tumorales mais qu'une mutation unique de STK11 n'engendre pas l'apparition d'un CBP [39].

B. Le gène P53 :

Il a pour la première fois été décrit en 1979. Le gène *P53* est situé sur le bras court du chromosome 17 (17p13). Il est constitué de 11 exons et code pour un facteur transcription de 53 kDa impliqué dans un grand nombre de processus biologiques comme la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire ou encore l'apoptose [48].

Les mutations du gène p53 aboutissent à la formation d'une protéine anormale et sont présentes dans environ 70% des tumeurs bronchiques. Elles sont présentes dans les états préneoplasiques, la fréquence augmentant avec le degré de dysplasie [40].

Une perte d'hétérozygotie est détectée dans environ 50% des CBNPC. Plusieurs études montrent que les mutations de P53 seraient plus fréquentes dans les carcinomes épidermoïdes que dans les adénocarcinomes, les mécanismes mutationnels diffèrent pour ces deux types histologiques. Il semblerait également que les mutations de P53 soient conservées dans la progression tumorale et dans l'extension métastatique [49].

Aussi, les mutations de p53 pourraient être un facteur indépendant de mauvais pronostic dans les CBNPC de stade I-II [50], mais cela reste controversé

Le tabac serait l'un des protagonistes à l'origine des mutations de P53, en effet selon certaines études, elles seraient présentes chez 26 à 71% des patients fumeurs contre 8 à 47% des patients non-fumeurs. Par contre les études sont pour l'instant contradictoires en ce qui concerne le lien entre exposition à l'amiante et mutations de p53 [51, 52].

L'un des objectifs de nombreuses équipes de recherche est de

mettre au point une molécule capable de cibler et d'inhiber les mutations de p53, d'autant plus que ces dernières confèrent une résistance aux chimiothérapies actuelles [49].

C. La voie Rb IP16 :

La protéine Rb a un rôle majeur dans l'arrêt de la phase G1 en cas de réplication anormale de l'ADN. Une perte d'expression de Rb, par phosphorylation, est identifiée dans 15% des CBNPC mais n'est jamais observée dans les lésions préneoplasiques. Deux mécanismes sont impliqués, l'inactivation de la protéine p16 et la surexpression de la cycline D1 [53].

Section III : Diagnostic et principes du traitement du cancer broncho-pulmonaire

Préambule :

Le diagnostic et la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires (CBP) d'origine professionnelle n'ont aucune spécificité par rapport aux CBP d'origine non professionnelle, cela dit, il existe certains arguments qui permettraient d'étayer la relation entre ce cancer et une exposition professionnelle que nous allons découvrir dans le prochain chapitre.

Ici, nous exposerons donc la représentation clinique et paraclinique ainsi que les principes thérapeutiques et de dépistage des CBP abstraction faite à leurs étiologies.

I. Diagnostic

Comme toute pathologie cancéreuse le diagnostic positif du cancer broncho-pulmonaire est d'ordre histologique, néanmoins nous rappelons les aspects cliniques et radiologiques de cette pathologie avant d'étaler les caractéristiques anatomopathologiques de la maladie.

A. Présentation clinique

Les tableaux cliniques sont très variés [54], les symptômes révélés peuvent être classés en :

1. Symptômes bronchiques :

La toux est le symptôme le plus fréquemment révélateur mais qui est souvent négligé. C'est sa persistance, ou sa modification, qui amène à consulter. L'hémoptysie est souvent peu abondante (crachat strié de sang). Quelle que soit son abondance, elle impose une endoscopie bronchique. L'hémoptysie massive inaugurale est rarissime. La dyspnée est souvent d'aggravation progressive, elle peut être en rapport avec une obstruction bronchique (wheezing en cas d'obstruction d'une grosse bronche, tirage en cas d'obstruction trachéale), un épanchement pleural

ou une lymphangite associés, ou bien avec le volume de la tumeur

2. **Syndrome infectieux respiratoire :**

Une pneumopathie ou un abcès peuvent survenir en aval d'une obstruction bronchique tumorale. Une fibroscopie bronchique est donc souvent indiquée en cas de syndrome infectieux respiratoire chez un fumeur.

3. **Symptômes en rapport avec l'envahissement locorégional :**

- Un syndrome médiastinal, qui traduit l'irritation, l'envahissement ou la compression d'un ou de plusieurs organes du médiastin par la tumeur ou des adénopathies satellites. Toutes ces manifestations ont une valeur d'orientation topographique essentielle ;
- Une adénopathie sus-claviculaire : habituellement dure et fixée.
- Une douleur pariétale, une masse pariétale, une pleurésie maligne.

Le tableau suivant illustre les principales manifestations cliniques du CBP en fonction de l'extension de l'atteinte [54].

Nature de l'atteinte	Manifestation clinique
Atteinte bronchique (trachée ou bronches souches)	Dyspnée souvent inspiratoire avec cornage et tirage, toux sèche et quinteuses
Atteinte veineuse	Syndrome cave supérieur
Atteinte nerveuse	
- Récurent gauche	Enrouement, voie bitonale par paralysie de la corde vocale gauche
- Nerf phrénique	Hoquet, ascension d'une hemicoupoles immobile en scopie
- Chaine sympathique cervicale	Syndrome de Clause Bernard Horner (Myosis, ptosis, enophthalmie)
- Chaine sympathique dorsale	Hypersudation unilatérale
- Plexus brachial C8-D1	Douleur de l'épaule irradiant la face interne du membre supérieur avec troubles sensitifs
Atteinte du canal thoracique	Chylothorax (en cas d'effraction)
Atteinte œsophagienne	Dysphagie
Atteinte cardiaque	Epanchement péricardique ou troubles du rythme d'apparition récente révélant un envahissement du massif cardiaque

Tableau 1 : Manifestations cliniques du CBP en fonction de l'extension

4. Symptômes en rapport avec l'envahissement métastatique :

Ils sont variés, dus à l'atteinte des organes qui sont habituellement le siège de métastases, il peut s'agir de douleurs osseuses, de douleurs abdominales avec troubles digestifs et/ou ictère, de signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements matinaux) avec ou sans signes de localisation ou crises convulsives, de nodules cutanés ou d'adénopathies périphériques.

5. Altération de l'état général :

Le plus souvent en rapport avec une extension métastatique ou avec une importante masse tumorale, il s'agit d'un facteur pronostique essentiel.

6. Syndromes paranéoplasiques :

Certains cas de CBP sont révélés par un syndrome paranéoplasique, le tableau suivant rappelle ces principaux syndromes [54] :

Syndromes paranéoplasiques	Mécanisme, tableau clinique	Histologie
Ostéoarticulaires	Hypertrophie des parties molles, douleurs articulaires au niveau des membres. Apposition persistée au niveau des os longs.	CNPC (épidermoïdes)
- Hippocratismes digital - Arthropathie hypertrophiante pneumique		
Endocriniens		
- Syndrome de Cushing	Sécrétion par la tumeur d'un matériel « <i>ACTH-like</i> » ou de précurseurs de l'ACTH	CPC
- Syndrome de Schwartz-Bartter	Sécrétion inappropriée d'ADH	CPC
- Hypercalcémie	Sécrétion par la tumeur d'un matériel « <i>PTH-like</i> »	CNPC (épidermoïdes)
Neurosensoriels		
- Auto-immuns	Réaction croisée entre les anticorps anti-tumeurs et le tissu nerveux normal	CPC
- Syndrome de Lambert Eaton	Tableau pseudo- myasthénique	CPC
- Syndrome anti HU (anticorps anti-noyau neuronal)	Encéphalite limbique, rhombencéphalite, dégénérescence cérébelleuse, myélopathie	CPC
- Neuropathie gastro-intestinale	subaigüe, neuropathie sensitive de Denny Brown	CPC
- Rétinopathie auto-immune	Syndrome subocclusif paranéoplasique	CPC
	Chute rapide de l'acuité visuelle en rapport avec une réactivité croisée entre les anticorps dirigés contre les cellules tumorales et certaines cellules rétiniennes	
Fièvre paranéoplasique	Fréquemment associée à une cachexie en rapport avec la sécrétion de TNF par la tumeur	CNPC
Hématologiques	Neutrophiles ou éosinophiles, thrombo-cytose, phlébothromboses étendues et récidivantes	CNPC
Cutanées	Acanthosis nigricans, acrokératose de Bazex, dermatomyosite	?

Tableau 2 : Syndromes paranéoplasiques au cours du CBP [54]

7. Les formes topographiques particulières :

a) *Le syndrome de Pancoast Tobias :*

Il est en rapport avec une tumeur bronchique périphérique se développant au niveau de l'apex pulmonaire, envahissant rapidement la paroi et le plexus brachial. Le tableau complet est réalisé par la triade : syndrome de *Claude Bernard-Horner*, lyse costale et radiculalgie C8-D1. Le diagnostic est fréquemment tardif (douleur d'épaule traînante amenant plutôt à consulter chez le rhumatologue).

b) *La tumeur trachéale ou de la carène :*

Elle est révélée par un tirage inspiratoire, la radiographie de thorax peut être normale, mais le diagnostic est très facilement effectué en endoscopie.

8. Découverte sur un cliché thoracique systématique :

Il s'agit souvent de clichés effectués dans le cadre de la médecine du travail ou d'un bilan préopératoire permettant de diagnostiquer des lésions limitées intraparenchymateuses asymptomatiques.

En conclusion, tout symptôme respiratoire ou général chez un fumeur de plus de 40 ans doit amener à faire une radiographie de thorax et, au moindre doute, une fibroscopie bronchique.

B. Présentation radiologique

Il faut s'efforcer d'obtenir d'éventuels clichés radiographiques anciens afin d'apprécier l'évolutivité des lésions. Les différents aspects rencontrés sont les suivants :

- Une opacité hilare à limite externe floue, en feu d'herbe, et dont la limite interne se perd dans le médiastin, associée ou non à un trouble de ventilation segmentaire, lobaire ou pulmonaire. Parfois, une hyperclarté traduit un trapping localisé (piégeage d'air) derrière

- un obstacle bronchique ;
- Un nodule en plein parenchyme, parfois excavé, à parois épaisses et irrégulières ;
 - Une opacité alvéolaire unique ou multiple (carcinome bronchiolo-alvéolaire) ;
 - A ces images peuvent être associées des opacités médiastinales polycycliques (évoquant des adénopathies), des nodules multiples, un épanchement pleural, une lyse osseuse, une ascension de coupole (par atteinte du nerf phrénique) ou une image interstitielle évoquant une lymphangite carcinomateuse.

La radiographie de thorax est parfois normale, le recours à un examen tomodensitométrique à visée diagnostique (permet de caractériser la tumeur) et pour le bilan de l'extension est l'attitude la plus souvent pratiquée. En effet, certains auteurs rapportent que la pratique de cet examen avant l'endoscopie permet d'augmenter son rendement mais aussi de faire des reconstitutions [55].

C. Endoscopie et anatomopathologie

Le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire ne peut être affirmé que par l'examen anatomopathologique.

1. Prélèvements tumoraux :

La fibroscopie bronchique, dans les formes proximales, peut montrer un bourgeon plus ou moins obstructif hémorragique ou nécrotique, une irrégularité de la muqueuse entraînant une sténose, une compression extrinsèque. Des biopsies sont effectuées au niveau des anomalies et des éperons sus-jacents (bilan préopératoire). Dans les formes distales, elle est souvent normale, mais la rentabilité de l'examen est augmentée par un lavage broncho-alvéolaire (LBA) dans le territoire exploré et des biopsies sous amplificateur de brillance.

Durant cet examen, un LBA peut permettre une analyse minéralogique afin de rechercher et quantifier les corps asbestosiques qui prédiraient d'une origine professionnelle de cette tumeur (amiante). L'analyse de l'expectoration après fibroscopie peut retrouver des cellules tumorales, surtout en cas de tumeur excavée.

Lorsque la fibroscopie bronchique n'apporte pas de diagnostic, il est possible d'effectuer une ponction-biopsie pleurale en cas de pleurésie, une biopsie d'une lésion suspectée d'être métastatique (adénopathie, lésion hépatique ou surrénalienne), une biopsie sous médiastinoscopie en cas d'adénopathie médiastinale volumineuse.

La cytoponction sous scanner de la lésion thoracique est un geste peu invasif qui ne devra être proposé qu'en cas d'inopérabilité. En effet, sa spécificité (90%) est insuffisante pour que sa négativité élimine le diagnostic de cancer. En l'absence de diagnostic histologique, une thoracotomie pourrait être proposée d'emblée pour toute lésion suspectée d'être opérable. Un examen histologique extemporané peropératoire est indispensable et, en cas de cancer, l'exérèse sera effectuée dans le même temps. La thoracotomie uniquement à visée diagnostique est devenue rare depuis la cytoponction sous scanner.

2. Formes anatomopathologiques :

Le cancer broncho-pulmonaire est une pathologie caractérisée par une prolifération anarchique et autonome touchant les cellules de l'arbre trachée-bronchique ou du parenchyme pulmonaire. La grande majorité des CBP primitifs sont des carcinomes du poumon, c'est-à-dire provenant des cellules épithéliales.

La classification histologique actuellement adoptée pour les cancers broncho-pulmonaires est celle de l'OMS de 2015 [56].

En effet, à côté des lésions préinvasives, on distingue plusieurs

types anatomopathologiques :

a) Les carcinomes épidermoïdes :

Ils représentent 40% des cancers bronchiques, se développent habituellement dans les gros troncs bronchiques sous forme d'une tumeur bourgeonnante obstructive, parfois nécrotique. Sur le plan histologique, la différenciation épidermoïde se traduit par l'existence de ponts d'union intercellulaire et de foyers de kératinisation.

b) Les adénocarcinomes :

Il s'agit de tumeurs épithéliales formant des tubes et des papilles, comportant une muco-sécrétion. L'aspect est souvent polymorphe. L'adénocarcinome est difficile à distinguer des tumeurs métastatiques. Il n'y a pas d'argument anatomo-pathologique formel permettant de faire la distinction entre adénocarcinome primitif et secondaire. Il représente environ 20% de l'ensemble des cancers bronchiques, mais jusqu'à 40% dans les séries nord-américaines ou japonaises. Les présentations cliniques sont variées : les adénocarcinomes bronchiques se développent soit au niveau des petites bronches distales (nodule périphérique), et sont peu tabac dépendants et parfois d'évolution lente, soit dans les bronches proximales avec envahissement médiastinal et d'évolution très rapide, le plus souvent chez des sujets jeunes et très tabagiques. Les carcinomes bronchiolo-alvéolaires réalisent une lésion périphérique respectant l'architecture alvéolaire, se présentant radiologiquement comme une opacité alvéolaire floue contenant un bronchogramme aérique. L'évolution se fait de proche en proche vers la confluence, aboutissant à des lésions nodulaires bilatérales. La forme hypersécrétante, s'exprimant par une expectoration abondante est rare, ainsi que l'extension ganglionnaire et métastatique.

La nouvelle classification a restreint les carcinomes bronchiolo-

alvéolaires à des proliférations de cellules mucineuses ou non, avec signes cytologiques de malignité, se développant à la surface des alvéoles sans réaction stromale, il s'agit d'un carcinome bronchiolo-alvéolaire non invasif.

c) Les carcinomes à grandes cellules :

Il s'agit de carcinomes ne présentant aucune différenciation ni sécrétion intracellulaire. Avec l'amélioration des techniques anatomo-pathologiques et l'immunohistochimie, ce groupe diminue progressivement pour ne représenter actuellement que 10% des cas environ. Ses deux variantes les plus fréquentes sont le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et le carcinome basaloïde. Cliniquement, il s'agit d'une tumeur volontiers périphérique, envahissant la paroi, parfois associée à une hyperleucocytose paranéoplasique et de pronostic péjoratif.

d) Les carcinomes adénosquameux :

Il s'agit de carcinomes renfermant en leur sein un composant épidermoïde et un composant glandulaire (qui détermine le pronostic).

e) Les carcinomes à petites cellules :

Le carcinome à petites cellules est une prolifération de cellules de petite taille, au cytoplasme peu abondant. Le noyau présente une chromatine fine, les nucléoles sont rares, la nécrose est fréquente. L'architecture est neuro-endocrine et le carcinome à petites cellules pourrait s'intégrer au groupe des carcinomes neuro-endocrines, qui n'a cependant pas été individualisé par la classification de 1999.

A cet égard, il est habituel de distinguer les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) et les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) : les épidermoïdes, les adénocarcinomes et les

carcinomes à grandes cellules. En effet, même s'il existe des disparités dans les présentations et le pronostic, l'attitude thérapeutique est définie en fonction de ces deux entités :

- Pour les CBNPC, le traitement curatif repose sur la chirurgie et leur pronostic est mauvais : 25% des patients de moins de 70 ans étant en vie trois ans après le diagnostic (19% à cinq ans) [57]. Cependant, ils sont globalement associés à un meilleur pronostic vital que les carcinomes à petites cellules.
- Les CBPC se distinguent par un pouvoir métastatique très important rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale. Ils sont très sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie, mais la probabilité de rechute est très forte et leur pronostic très mauvais : 8% des sujets de moins de 70 ans étant en vie trois ans après le diagnostic [57].

Sur le plan pathogénique, l'origine de tous les types de cancer broncho-pulmonaire serait une même cellule souche de la muqueuse bronchique (ce qui expliquerait la fréquence des cancers à composantes multiples).

f) Tumeurs carcinoïdes :

On en distingue :

- Les carcinoïdes typiques : il s'agit de tumeurs organisées en mosaïque ou en trabécule avec un stroma vascularisé, des cellules polygonales au cytoplasme granuleux et un noyau à chromatine en motte. Il n'y a pas de nécrose et il existe moins de 2 mitoses / mm². Il s'agit d'une tumeur qui a une malignité réduite, dont l'aspect endoscopique est typique (framboise ou cerise) et dont l'évolution est favorable après exérèse chirurgicale.
- Les carcinoïdes atypiques : ce sont des tumeurs plus agressives (de 40 à 60% de survie à 5 ans), comportant de petits foyers de nécrose et plus de 2 mitoses / mm².

Plus rares sont les *carcinomes pléomorphes*, et les *carcinomes des glandes salivaires*.

g) Les carcinomes sarcomatoïdes :

Les carcinomes sarcomatoïdes primitifs pulmonaires sont des tumeurs rares (1% des tumeurs malignes pulmonaires) qui peuvent être de diagnostic difficile quand le contingent carcinomateux n'est que peu ou pas représenté sur le prélèvement examiné, d'où la nécessité d'un échantillonnage large de la tumeur.

Les carcinomes sarcomatoïdes incluent les carcinomes à cellules fusiformes, les carcinomes à cellules géantes, les carcinomes pléiomorphes, le carcinosarcome et le blastome pulmonaire. En effet, il s'agit par définition d'un carcinome non à petites cellules comportant un contingent sarcoma-like ou une authentique composante sarcomateuse osseuse, cartilagineuse ou musculaire striée.

La répartition par type histologique est différente selon les sexes. En France, le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus important chez les hommes (43%), suivi par l'adénocarcinome (27%) et le carcinome à petites cellules (16%) [58]. Chez les femmes, l'adénocarcinome est le type histologique dominant et représente 45% des CBP féminins. Viennent ensuite le carcinome épidermoïde (23%), le carcinome à petites cellules (16%) et enfin le carcinome à grandes cellules (11%) [59].

Les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à petites cellules sont les plus directement liés au tabagisme, le risque attribuable du tabac étant respectivement de 90% et 88%, alors qu'il n'est que de 64% pour l'adénocarcinome [60]. Cela expliquerait en partie la plus grande prévalence de l'adénocarcinome chez les femmes, beaucoup plus

souvent non-fumeuses que les hommes (32% de non-fumeuses parmi les patients ayant un CBP contre 2% chez les hommes [61]).

La même remarque fut observée au Maroc bien que les taux soient rapprochés : le type histologique prédominant chez l'homme a été le carcinome épidermoïde (38%) alors que chez la femme c'a été l'adénocarcinome (40%) [62].

3. Immunohistochimie (l'immunomarquage) :

Il s'agit d'un complément de l'étude morphologique des prélèvements, il permet de préciser le type anatomo-pathologique de la tumeur primitive [63]. En effet, les types histologiques des CBP présentent certains marqueurs spécifiques, ainsi :

- Les carcinomes sont pancytokératines + ;
- Les épidermoïdes sont cytokératine 5/6 + et P63 + ;
- Les adénocarcinomes sont cytokératine 7+, ACE+ et TTF1+ (dans 80% des cas) ;
- Les carcinomes à petites cellules sont chromogranine A + et synaptophysine +.

L'immunomarquage permet également d'orienter vers un site primitif devant une image suspecte de métastase pulmonaire [64].

4. Biologie moléculaire (Recherche de mutations) :

Cet examen est pratiqué pour rechercher des mutations sur oncogène K-Ras, de la mutation EGFR, de mutation l'oncogène de fusion EML4-ALK, de mutation des inhibiteurs de EML4-ALK ainsi que d'autres mutations [65].

A cet égard, il semble qu'environ 2% des cancers bronchiques non à petites cellules, quasiment tous adénocarcinomes, portent une mutation HER2 [66].

De toute façon, l'intérêt de l'étude de ces mutations étant de proposer les traitements ciblés, ainsi par exemple, une mutation sur le permet de proposer l'inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) pour les patients avec une mutation EGFR (essentiellement adénocarcinomes) [67].

D. Bilan préthérapeutique :

L'évolution spontanée se fait vers l'extension tumorale et ganglionnaire loco-régionale, l'extension métastatique, en particulier vers l'os, le foie, le cerveau et les surrénales. Cela explique la nature du bilan d'extension.

1. Bilan de l'extension tumorale :

Le bilan d'extension loco-régional comporte, outre la fibroscopie bronchique, un scanner thoracique avec injection (étendu en région sous-diaphragmatique jusqu'aux surrénales), qui précise les rapports de la masse tumorale avec les organes de voisinage (organes du médiastin et paroi thoracique), permet parfois de distinguer la masse tumorale de l'atélectasie associée, recherche l'existence d'adénopathies hilaires ou médiastinales, de nodules parenchymateux ou d'épanchement pleural associés.

L'IRM n'est indiquée qu'en cas de suspicion d'atteinte vertébrale, d'envahissement du massif cardiaque et dans les tumeurs de l'apex. L'échographie endo-œsophagienne peut préciser l'état du médiastin postérieur (recherche d'un envahissement œsophagien ou d'adénopathies para-œsophagiennes).

La tomographie par émission de positrons dite TEP scan (PET scan chez les anglosaxons), devenue actuellement un élément essentiel du bilan d'extension des cancers broncho-pulmonaires accessibles à un traitement loco-régional est capable de dépister toutes les lésions dont la taille est > 1 cm ; ses limites sont l'extension cérébrale et son coût

excessif. En Effet, un PET scan négatif sur un nodule > 1 cm permet de prédire une forte probabilité de bénignité. Cependant, cet examen ne trouve aucune indication sur les nodules en verre dépoli.

Sa sensibilité est évaluée selon la littérature à 96-97% avec une spécificité entre 78 et 86%. Ces faux négatifs correspondaient à des lésions de bas grade de malignité tandis que les faux positifs étaient en lien avec les états d'inflammation [68]

La recherche systématique de métastases extra-thoraciques dépend largement du type histologique et du degré de l'extension ganglionnaire : En cas de CBNPC à priori opérable au terme du bilan loco-régional (après endoscopie bronchique et scanner thoracique), le bilan minimal comprend une étude des loges surrénaliennes (coupes basses du scanner thoracique) et du parenchyme hépatique (échographie ou scanner abdominal). L'intérêt du scanner de l'encéphale, en l'absence d'anomalie à l'examen neurologique, est discuté, et la scintigraphie osseuse ne sera effectuée pour certains qu'en cas de douleur osseuse ;

En cas de CBPC le bilan d'extension est complet (scanner abdominal et cérébral, biopsie médullaire discutée) pour préciser l'indication de la radiothérapie.

La place de la tomographie par émission de positons dans la détection de l'extension loco-régionale et à distance est en développement.

Au terme de ce bilan :

Pour les CBPC, on distingue les formes localisées au thorax (complexe ganglio-tumoral situé dans un champ unique de radiothérapie) et les formes disséminées (métastases à distance ou pleurésie néoplasique).

Pour les CBNPC, on utilise la classification TNM qui permet de classer le CBP selon l'extension de la tumeur primitive (T), des adénopathies (N) et des métastases (M). Une dernière version de cette classification est parue en 2017 : (Tableau 3) [69].

CLASSIFICATION TNM 2017 DU CBP

Tumeur primitive (T)

Tx: Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

T0: Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis: Carcinome in situ

T1: Tumeur \leq 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c-à-d pas la bronche souche)

T1a: Tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension

T1b: Tumeur $>$ 1 cm mais \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T1c : Tumeur $>$ 2 cm mais \leq 3 cm dans sa plus grande dimension

T2: Tumeur $>$ 3 cm mais \leq 5 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes * :

- Atteinte de la bronche souche, sans atteinte de la carène
- Invasion de la plèvre viscérale
- Présence d'une atelectasie (ou d'une pneumopathie obstructive) lobaire ou pulmonaire.

T2a : Tumeur $>$ 3 cm mais \leq 4 cm dans sa plus grande dimension

T2b: Tumeur $>$ 4 cm mais \leq 5 cm dans sa plus grande dimension

* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est \leq 4 cm ou si leur dimension ne peut être déterminée, et T2b si leur dimension est $>$ 4 cm mais \leq 5 cm.

T3: Tumeur $>$ 5 cm mais \leq 7 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes:

- Présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans le même lobe
- Envahissement direct d'une des structures suivantes : paroi thoracique (y compris la plèvre pariétale et les tumeurs de l'apex), nerf phrénique, péricarde.

T4: Tumeur $>$ 7 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes:

- Présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un lobe homolatéral (différent de celui de la tumeur primitive).
- Envahissement direct d'une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène.

Envahissement ganglionnaire (N)

Nx : L'envahissement ganglionnaire n'a pas pu être évalué

N0: Absence d'envahissement ganglionnaire

N1: Métastase aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux

N2: Métastase aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou aux ganglions sous-carénaux

N3: Métastase aux ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou aux ganglions sus-claviculaires, homo et controlatéraux.

Métastases à distance (M)

Mx: les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées **M0:** Absence de métastase à distance

M1: Présence de métastase(s) à distance

M1a: Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux (ou péricardiques) ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b: Métastase extra-thoracique unique

M1c : Métastases extra-thoraciques multiples, intéressant un ou plusieurs organes.

Tableau 3 : Classification TNM 2017 des cancers bronchiques - D'après

CLASSIFICATION EN STADES DU CBP			
IA1	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3-4	N2	M0
IIIC	T3-4	N 3	M0
IVA	Tout T	Tout N	M1a-b
IVB	Tout T	Tout N	M1c

Tableau 4 : Classification en stades des cancers bronchiques - D'après Detterbeck FC et al [69]

2. Bilan général préthérapeutique du patient :

Ces patients, souvent âgés, fumeurs, sont exposés aux risques artériels et à celui de l'insuffisance respiratoire. De ce fait, il sera systématiquement effectué un examen clinique complet avec appréciation de l'état général (amaigrissement, indice de Karnofsky), un ECG, une biologie de routine avec bilan hépatique complet, calcémie, numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, hémostase, créatininémie. Le dosage des marqueurs tumoraux (antigène carcinoembryonnaire, Neuron Specific Enolase) n'a aucun intérêt démontré en situation diagnostique, pronostique ou de suivi thérapeutique.

Si une intervention est envisagée, l'état fonctionnel respiratoire doit être évalué par une étude spirométrique et une gazométrie artérielle au repos. Une scintigraphie pulmonaire (de ventilation et de perfusion) peut être utile dans les cas limites, pour prédire la fonction respiratoire après l'intervention. L'âge ne constitue pas une véritable limite, chez les patients

âgés (70 ans et plus), le bilan sera alors complété par une échographie cardiaque et une échographie-Doppler des vaisseaux du cou.

II. Pronostic et principes thérapeutiques :

La survie à 5 ans après le diagnostic d'un cancer broncho-pulmonaire est de 5 à 10% [70], cela étant dû au diagnostic souvent tardif où la tumeur se trouve à un stade avancé et peu accessible au traitement. Celui-ci se discute en fonction de l'histologie et de l'étendue de la maladie [54].

A. Traitement du carcinome à petites cellules :

Il s'agit d'une tumeur très sensible à la chimiothérapie. Compte tenu de son évolution spontanément très rapide, il s'agit d'une urgence thérapeutique. Les patients présentant une maladie localisée au thorax peuvent être guéris, sous réserve d'un traitement précoce. Du fait de l'extrême chimiosensibilité de cette tumeur, tous les patients (même âgés) doivent recevoir un traitement.

1. Formes localisées au thorax

a) La polychimiothérapie :

Elle comporte plusieurs drogues et différents schémas sont possibles, à titre d'exemple : Etoposide-Cisplatine ou Adriamycine-Etoposide-Cyclophosphamide-Cisplatine

b) Associée à la radiothérapie thoracique :

Elle permet l'irradiation de la tumeur (55 Gy), du médiastin et des creux sus-claviculaires.

Cette radiothérapie sera effectuée le plus précocement possible. Plusieurs modes d'association radio-chimiothérapie sont possibles : mode séquentiel, alterné ou concomitant.

c) L'irradiation prophylactique de l'encéphale :

Elle délivre 24 à 30 grays sur tout l'encéphale et permet chez les patients en rémission complète de diminuer l'incidence des métastases cérébrales et d'augmenter la survie.

La réponse survient habituellement très rapidement. La durée du traitement est de 6 mois (6 cures) en cas d'obtention de rémission complète, éventuellement jusqu'à la progression en cas de rémission partielle. Le taux de réponse complète est d'environ 70%, la médiane de survie est de 18 mois et la survie à 5 ans de 10 à 15%. En cas d'absence de réponse après chimiothérapie de première ligne, le pronostic est très sombre.

2. Formes disséminées :

Le traitement ne comporte que la polychimiothérapie (voir les associations citées précédemment),

La radiothérapie peut être utilisée à titre palliatif pour les métastases cérébrales et osseuses. Le taux de réponse complète est de 30%, la médiane de survie étant de 9 mois et la survie à 5 ans est de 0%.

B. Traitement du carcinome non à petites cellules :

Le traitement repose sur la chirurgie (lobectomie ou pneumonectomie) et se discute en fonction du stade TNM.

1. Stades IA, IB, IIA, IIB:

Le traitement est l'exérèse chirurgicale. La radiothérapie post-opératoire en cas d'envahissement ganglionnaire n'a pas démontré d'intérêt en terme de survie, la chimiothérapie pré et postopératoire est en cours d'évaluation. Les survies à 5 ans sont de 65% pour les stades IA, de 55% pour les stades IB et IIA, de 40% pour les stades IIB.

2. Stade IIIA :

Le traitement comporte habituellement une chimiothérapie première

à base de cisplatine (encore discutée), suivie d'une exérèse chirurgicale. La survie à 5 ans est de 25%.

3. **Stade IIIB :**

Le traitement consiste en une association de chimiothérapie (à base de cisplatine) et de radiothérapie sur un mode séquentiel ou concomitant. La survie à 2 ans est de 15%.

4. **Stade IV :**

Le traitement comporte une polychimiothérapie comprenant un dérivé du cisplatine un alcaloïde de la pervenche (vinorelbine). La survie à 2 ans est de 10%.

C. **Autres traitements :**

D'autres traitements peuvent être proposés, il s'agit de traitements non systématiques qui seront discutés selon les cas lors des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP).

1. **Thérapies ciblées :**

Un traitement ciblé de première intention peut être proposé aux malades répondant aux critères d'efficacité de la biothérapie ; aujourd'hui l'inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) pour les patients avec une mutation EGFR (essentiellement adénocarcinomes) [67] ;

Le *Bevacizumab* peut être proposé en 1ère ligne de traitement en association avec une chimiothérapie, aux patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïdes sans antécédents d'hémoptysies. Les patients avec une mutation HER2 semblent sensibles au Trastuzumab et au *Afatinib* mais non pas au *Lapatinib* ou au *Masatinib* [66].

2. L'immunothérapie :

Après les thérapies ciblées, l'immunothérapie est en train de changer la prise en charge de certains patients. Ainsi, des résultats spectaculaires des inhibiteurs de Pd1 et Pd-L1 ont révolutionné l'immunothérapie anti-cancéreuse du cancer du poumon.

Le pembrolizumab, anticorps ciblant Pd-1, a ainsi montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie chez les patients dont les cellules tumorales expriment Pd-L1 (> 50%, première ligne ; > 1%, seconde ligne).

Le nivolumab et l'atezolizumab ont également intégré l'arsenal thérapeutique de l'oncologie thoracique à partir de la seconde ligne. Les prochains défis de recherche en immuno-oncologie seront l'identification de nouveaux biomarqueurs de réponse robustes mais également l'étude de combinaisons bloquant différents points de contrôle immunitaires, ou associant ces nouvelles molécules aux vaccins anti-tumoraux ou aux thérapies ciblées. [71]

3. L'ablathermie :

Elle doit être discutée en RCP pour les stades I et II inopérables. Particulièrement pour les sujets âgés après évaluation onco-gériatrique.

III. Dépistage du cancer broncho-pulmonaire :

En dépit de quelques progrès dans le domaine de la chimiothérapie et de la radiothérapie, les meilleures chances de guérison du CBP reposent toujours sur l'exérèse chirurgicale des tumeurs localisées. Globalement, le pronostic reste très sombre. La gravité de la maladie, sa grande fréquence et l'espoir que le diagnostic précoce de tumeurs encore asymptomatiques et non métastasées puisse améliorer le pourcentage de guérison ont motivé l'élaboration de nombreux programmes de dépistage. Ces programmes ont concerné essentiellement des cohortes de fumeurs,

sans porter pour autant spécifiquement sur des populations soumises à des risques cancérogènes professionnels. Les résultats observés chez les fumeurs permettent néanmoins d'évaluer l'impact médical d'éventuels programmes de dépistage des CBP professionnels.

Les travaux les plus importants ont été réalisés aux Etats-Unis, à partir de 1971, sous l'égide du *National Cancer Institute*. Il s'agit de trois études prospectives randomisées comparant des sujets soumis à un dépistage par rapport à un groupe témoin. Elles ont été réalisées respectivement au *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de New York [72], au *John Hopkins Hospital* de Baltimore [73] et à la *Mayo Clinic* de Rochester [74]. Les deux premières études avaient pour objectif de déterminer si le dépistage des CBP peut être amélioré par l'adjonction à des examens radiographiques thoraciques périodiques d'examen cytologiques de l'expectoration. La réponse est ici clairement négative. La troisième étude (*Mayo Lung Project*) visait à évaluer l'impact d'un dépistage associant radiographie thoracique et examen cytologique de l'expectation, tous les 4 mois, sur la mortalité par CBP. Plus récemment, une autre étude prospective randomisée de dépistage radiographique et cytologique semi-annuel a été réalisée en *Tchécoslovaquie* avec des objectifs identiques [75]. Toutes ces études ont fait l'objet d'une revue récente [76]. A la *Mayo Clinic* comme en *Tchécoslovaquie*, il a été observé un pourcentage de cancers résecables plus important dans le groupe soumis au dépistage que dans le groupe témoin, ainsi qu'un taux de survie à 5 ans significativement plus élevé. En revanche, aucune de ces deux études n'a permis de mettre en évidence une réduction de la mortalité par CBP dans le groupe expérimental. Ce paradoxe est lié à un excès de CBP dans le groupe expérimental, excès dont l'explication est très controversée [77-79]. Les résultats observés n'optent donc pas en faveur de l'organisation de vastes programmes de dépistage radiographique,

même dans des populations sélectionnées de sujets à haut risque de CBP. Cependant, l'absence d'utilité du dépistage radiographique n'est pas démontrée, En dépit d'un nombre important de sujets (près de 10.000 dans le *Mayo Lung Project* et plus de 6.000 dans le programme tchécoslovaque), les études manquent de puissance statistique pour montrer une réduction modérée du taux de mortalité par CBP. De plus, les examens prévus dans le protocole du *Mayo Lung Project* n'ont été réalisés que par environ 75% des sujets du groupe expérimental, alors qu'une radiographie thoracique annuelle a été faite chez 50% des sujets du groupe témoin [80].

Un nouveau débat est par ailleurs ouvert. Il concerne l'utilisation, à des fins de dépistage, de la tomodensitométrie thoracique (TDM), beaucoup plus sensible que la radiographie thoracique pour le dépistage des nodules parenchymateux.

L'étude ELCAP (*Early Lung Cancer Action Project*) [81] qui a concerné 1.000 volontaires asymptomatiques, canadiens et américains, âgés de 60 ans et plus, fumeurs (tabagisme cumulé supérieur ou égal à 10paquets-année), aptes à subir une résection pulmonaire et qui ont été inclus dans un programme visant à évaluer l'utilité d'un dépistage annuel par un examen TDM différent de la TDM classique dit : Tomodensitométrie à faible dose « *Low dose computed tomography* » (LDCT) (*Scanner faiblement irradiant* sur certains écrits). En effet, il s'agit d'un examen plus rapide, peu irradiant et ne comportant pas d'injection de produit de contraste conçue pour la détection des nodules (il est paru la première fois au Japon en 1990 puis aux USA et en Europe). L'étude ELCAP a révélé sur l'analyse de sa prévalence initiale qu'un CBP a été détecté chez 27 sujets (2,7%) par TDM et chez 7 sujets (0,7%) par radiographie thoracique. Parmi les cas de CBP révélés par un examen TDM, 26 étaient résecables.

D'autres d'essais randomisés sur le dépistage du CBP par LDCT, toutes menées chez des personnes fortement tabagiques ou l'ayant été, ont été conduites en comparaison à un dépistage par radiographie thoracique, aux États-Unis le LSS [82] et le NLST [83], en France le DEPISCAN [84], ou en comparaison à un groupe contrôle non dépisté, en Italie (DANTE [85], MILD [86], ITALUNG [87]), au Danemark (DLCST) [88], en Belgique/Pays-Bas (NELSON) [89], en Allemagne (LUSI) [90] ou au Royaume-Uni (UKLS) [91].

L'étude National Lung Screening Trial NLST [82], menée aux USA, chez des individus âgés de 55 à 74 ans fortement exposés au tabac (≥ 30 paquets-années), fumeurs ou ayant cessé dans les 15 années précédant l'inclusion, a montré une baisse du risque relatif de mortalité par CBP et toute cause, dans le groupe dépisté par LDCT par rapport au groupe dépisté par radiographie thoracique.

Les autres essais de dépistage du CBP par LDCT en cours en Europe (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD et NELSON) devraient fournir des données supplémentaires concernant la généralisation des résultats de NLST, ainsi que de nouvelles informations sur la fréquence du dépistage, les stratégies de gestion des nodules et les taux de sur-diagnostic.

Il est à noter que les auteurs de la revue systématique Cochrane [92] indiquent cependant qu'il est probable que la faible spécificité du dépistage par la TDM (existence de faux positifs) restera un obstacle majeur à la mise en œuvre d'un tel dépistage dans la pratique clinique et les programmes de santé publique [92].

Il faut par ailleurs noter que des nodules parenchymateux non calcifiés qui ont été observés chez des sujets soumis au dépistage par LDCT, avaient comme conséquence la réalisation d'examens radiographiques itératifs et parfois des examens à visée diagnostique invasifs dont l'impact

psychologique est à prendre en considération. De plus, les doses de rayonnement ainsi délivrées n'ont pas fait l'objet d'une évaluation précise, sans oublier le nombre des faux positifs révélés par cet examen.

En tous cas, si ces résultats confirment la supériorité de la TDM sur la radiographie thoracique pour la détection de formes précoces, potentiellement plus accessibles à un traitement curatif ; Il existe par contre une certaine controverse sur la capacité de cette technique de dépistage à réduire significativement la mortalité par CBP via un examen TDM annuel, bien que beaucoup d'auteurs concluent qu'un dépistage par LDCT semble réduire la mortalité par CBP [93].

Pour certains pays tels les USA, l'American Lung Association (ALA) et l'American Association for Thoracic Surgery (AATS) ont été l'une des premières organisations à formuler des recommandations sur le dépistage du CBP suite à l'essai NLST, ces organisations ont émis des positions en faveur d'un dépistage du CBP par LDCT aux États-Unis pour des individus fortement tabagiques, âgés de 55-74 ans, avec quelques variantes en termes d'âge ou d'intensité d'exposition au tabac et d'autres facteurs de risque supplémentaires de CBP [94].

Alors qu'en Europe, les positions sont différentes, en raison de nombreuses questions non résolues tant en termes de stratégie de dépistage optimale que de conditions de réalisation de ce dépistage. En effet, les positions oscillent entre deux pôles :

- La proposition d'un dépistage à condition qu'il ne soit pas individuel mais plutôt dans le cadre d'un programme dédié, avec un contrôle de qualité, au sein un centre ayant de l'expérience dans le dépistage par TDM et qui possède un grand volume d'activité en oncologie thoracique, ainsi qu'une prise en charge multidisciplinaire des résultats suspects [95].
- Et le refus catégorique de tout programme de dépistage de CBP tel

Au Royaume Uni où le National Screening Committee indique que le dépistage de ce cancer ne doit pas être proposé en l'état actuel des connaissances [96].

Le dépistage par examen TDM ne trouverait donc actuellement une justification que dans un cadre de recherche scientifique, du moins tant que les avantages médicaux individuels directs n'ont pas été clairement démontrés conformément aux principes énoncés par la directive *Euratom* relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers de rayonnements ionisants lors d'exposition à des fins médicales [97].

Sur le plan biologique, il faut surtout mentionner les signatures de micro-ARN plasmatiques qui, notamment dans les essais italiens de dépistage, ont donné les résultats les plus spectaculaires et vont nécessiter la mise en œuvre de nouveaux essais prospectifs où ils pourront, en complément du LDCT, rentrer dans un algorithme décisionnel d'explorations plus invasives des nodules suspects détectés au scanner, permettant ainsi de réduire avec fiabilité le pourcentage de faux positifs [98].

Chapitre II : Cancer du poumon et origine professionnelle

Préambule :

Comme nous l'avons mentionné au premier chapitre, le tabagisme est de loin le facteur de risque majeur du cancer broncho-pulmonaire (CBP). Cependant, les expositions professionnelles méritent un intérêt particulier. En effet, les cancers des voies respiratoires sont particulièrement concernés par les expositions professionnelles, car l'inhalation est la voie de pénétration de nombreuses substances présentes en milieu de travail. Le CBP est d'ailleurs le cancer le plus touché par les expositions professionnelles [99, 100].

I. Agents professionnels du cancer broncho-pulmonaire

A. Notion de cancérogènes professionnels reconnus ou suspectés

Le Centre International de recherche sur le Cancer (CIRC), organisme de recherche sur le cancer de l'OMS, classe les cancérogènes en quatre groupes (de 1 à 4) correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain. Le deuxième groupe est subdivisé en groupe 2A et 2B [101]. Ces groupes sont les suivants :

- Groupe 1 : agent cancérogène (parfois appelé cancérogène avéré ou cancérogène certain),
- Groupe 2A : agent probablement cancérogène,
- Groupe 2B : agent peut être cancérogène (parfois appelé cancérogène possible),
- Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérogénicité,
- Groupe 4 : agent probablement non cancérogène.

Le tableau suivant illustre les agents présents en milieux professionnels présentant des preuves de cancérogénicité sur le poumon selon le CIRC [102].

Liste a : Agents cancérigènes pour l'homme avec indications suffisantes (Groupe 1 : Cancérigènes certains)	Liste b : Agents cancérigènes pour l'homme avec indications limitées (Groupe 2A : Cancérigènes probables et Groupe 2B : cancérigènes possibles)
<p>Amiante (toutes formes) Arsenic et ses composés inorganiques Béryllium et composés du béryllium Bis(chlorométhyl)éther et chlorométhyl méthyl éther (qualité technique) Brais de goudron de houille Cadmium et composés du cadmium Composés du chrome (VI) Composés du nickel Exposition professionnelle associée au processus d'Acheson Fonderies fer et acier Fumées de soudage Gaz d'échappement des moteurs diesels Industrie de fabrication du caoutchouc Gazéification du charbon Métier de peintre Mines souterraines d'hématite Plutonium Poussières de silice cristalline Production d'aluminium Production de coke Radon-222 et ses produits de désintégration Rayons X, Rayons gamma Suie</p>	<p>Bitumes oxydés et leurs fumées lors de travaux de toiture (2A) Bitumes durs et leurs fumées lors de travaux de revêtements d'asphalte coulé (2B) Benzène (1)* Brouillards d'acides forts inorganiques (1)** Carbure de silicium fibreux (2B) Cobalt métallique avec carbure de tungstène (2A) Créosotes (2A) Diazinone (2A) Emissions dues à la friture à haute température (2A) Expositions combinées aux toluènes alpha-chlorés et au chlorure de benzoyl(2A) Fabrication d'électrodes de carbone(2A) Hydrazine (2A) Insecticides non arsénicaux (exposition professionnelle lors de l'épandage et de l'application) (2A) Procédés d'imprimerie (2B) Verrerie d'art, fabrication de verre creux et de verre moulé (2A) 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine (1)***</p>

Tableau 5 : Agents présents en milieux professionnels présentant des preuves de cancérogénicité sur le poumon selon le CIRC - D'après : Monographies du CIRC, volumes 1-122 [102].

Ce tableau n'inclut pas les facteurs non couverts par les monographies du CIRC ; notamment les facteurs génétiques, le statut reproducteur et certains facteurs nutritionnels. Les facteurs non professionnels (atmosphériques, domestiques, tabac... etc. ont été supprimés de la version originale du tableau telle qu'elle est présentée par le CIRC pour avoir un focus sur les facteurs professionnels.

Liste a : "Agents cancérigènes avec preuves suffisantes" signifie qu'une relation causale a été établie entre l'agent et le type de cancer étudié (agent cancérigène), et que le hasard ou les biais pouvant intervenir dans cette relation ont été écartés. Il s'agit de cancérigènes certains pour l'homme.

Liste b : "Agents cancérigènes avec preuves limitées" signifie qu'une relation causale a été établie entre l'agent et le type de cancer étudié (agent cancérigène), mais que le hasard ou les biais ne peuvent être totalement écartés pour expliquer cette relation. Il s'agit de cancérigènes probables ou possibles pour l'homme.

* Le benzène est un cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1) particulièrement pour le système hématopoïétique, cependant les preuves de son pouvoir cancérigène pour les poumons restent limitées.

** Les brouillards d'acides forts inorganiques sont des cancérigènes certains pour l'homme (Groupe 1) particulièrement pour le larynx, cependant les preuves de leur pouvoir cancérigène pour les poumons restent limitées.

*** Le 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine est un cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1), cependant les preuves de son pouvoir cancérigène pour les poumons restent limitées vu que c'est un cancérigène responsable de la genèse de plusieurs cancers à la fois (Cancers combinés) et non pas celui des poumons uniquement.

Source : Monographies du CIRC, volumes 1-122 [102].
Groupe 1 : cancérigènes pour l'homme ; Groupe 2A probablement cancérigène pour l'homme ; Groupe 2B : peut-être cancérigène pour l'homme.

Parmi les agents classés par le CIRC, 47 sont associés à un risque élevé de cancer broncho-pulmonaire dont 39 agents qui trouvent leur origine dans le domaine professionnel (en plus des agents domestiques et atmosphériques dont le tabac) : 23 sont des agents dits *cancérigènes pour l'homme avec indications suffisantes* (Groupe 1 : Cancérigènes certains) et 16 sont dits *agents cancérigènes pour l'homme avec indications limitées* (Groupe 2A : Cancérigènes probables et Groupe 2B : cancérigènes possibles) (Tableau 5). Ces agents peuvent aussi bien être des substances bien identifiées que des activités pour lesquelles il n'a pas été possible de cerner une substance unique. Les facteurs de risque professionnels de CBP les plus importantes sont l'amiante, le diesel, et certains métaux tel le chrome, le nickel, le béryllium, le cadmium, l'arsenic et le silicium (sous forme de silice cristalline) [103].

B. Fractions de risque attribuables

Chez les hommes, *E. Imbernon* rapporte des fractions de risque

attribuables aux expositions professionnelles entre 13 et 30% dans les pays industrialisés [104]. Au Royaume-Uni, *Rushton et al* montrent des fractions de risque attribuables entre 16,5% (pour les cancérogènes Groupe 1 du CIRC) et 21,6% (pour les cancérogènes avérés et probables : Groupe 1 et 2A du CIRC) chez les hommes [105]. En France, *Boffetta et al* estiment que 12% des CBP masculins peuvent être attribués aux cancérogènes professionnels connus [106].

Globalement, les fractions de risque attribuables associées à des expositions professionnelles sont très faibles chez les femmes. En effet, plusieurs études rapportent des fractions de risque attribuables entre 2% [99] et 5% aux Etats-Unis [107] et aux alentours de 5% au Royaume-Uni (4,5% pour les cancérogènes connus et 5,5% si on ajoute les cancérogènes probables) [108]. En 2010, *Boffetta* [109] a estimé que la fraction de risque attribuable aux expositions professionnelles était de 6,5% chez les femmes en France.

Il ne faut pas oublier que, par définition, ces fractions de risque attribuable ne prennent en considération que des cancérogènes professionnels avérés. Elles sous-estiment donc probablement l'importance des expositions professionnelles sur la survenue de CBP, particulièrement chez les femmes, peu concernées par les expositions professionnelles reconnues cancérogènes pour le poumon. Très peu d'études ont été développées pour rechercher des expositions professionnelles à risque pour le CBP dans les métiers plus spécifiquement féminins.

Finalement, il est certain qu'une fraction significative des CBP est due aux expositions professionnelles mais la proportion exacte est difficile à estimer car les fractions de risque attribuables rapportées dans la littérature sont très variables dans le temps et l'espace et dépendent de l'environnement industriel de la région d'étude. Une étude rapporte notamment des fractions de risque attribuables entre 0 et 40% pour 32

études internationales sur les 30 dernières années [110].

C. Principaux facteurs de risqué professionnels du cancer broncho-pulmonaire :

1. L'amiante

On regroupe sous le terme d'amiante ou asbeste une famille de minéraux fibreux et cristallins d'origine naturelle. On distingue deux grandes classes minéralogiques : les amphiboles et les serpentines. A l'intérieur de chaque famille, on distingue une ou plusieurs espèces ayant des caractéristiques physico-chimiques spécifiques. Le chrysotile, qui est un silicate de magnésium, est l'espèce la plus courante et la seule du groupe serpentine tandis que les amphiboles comprennent cinq espèces : l'amosite, la crocidolite, l'anthophyllite, l'actinolite et la trémolite.

L'amiante est constituée de faisceaux de fibres élémentaires et peut donc se diviser longitudinalement en fibrilles de faible diamètre. C'est particulièrement vrai pour le chrysotile dont la fibrille élémentaire a un diamètre de 0,02 à 0,03 μm , tandis que celui des amphiboles est un peu plus élevé, de l'ordre du micromètre [111].

L'amiante possède de nombreuses propriétés physico-chimiques : il est doté d'une grande résistance thermique, chimique et mécanique, il a été très largement utilisé dans diverses industries pendant de longues années notamment dans les domaines de la construction navale, de l'industrie pour le calorifugeage et l'étanchéité, de l'industrie textile, de l'industrie de l'automobile (matériaux de friction), et du BTP (et ses secteurs connexes) où il est utilisé pour accroître la résistance au feu des structures et améliorer l'isolation phonique et acoustique, il est aussi présent pour tout ce qui est travaux de plomberie, du chauffage, de peinture (peintures anciennes), d'électricité, pose de charpente..etc. [111].

En raison de sa grande nocivité pour la santé, beaucoup de pays, à l'image de la France en 1997, ont interdit complètement l'import, la

transformation et l'utilisation de l'amiante. Au Maroc, son import et son usage sont toujours permis par la législation nationale, bien qu'ils font l'objet d'une restriction spéciale à l'importation et à l'exportation¹ et de l'application de mesures préventives particulières^{2,3}

L'existence d'une relation causale entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le CBP est établie depuis 1955 [112]. L'amiante représente le principal facteur étiologique professionnel des CBP et serait responsable de plus de la moitié des CBP professionnels. Cela s'explique essentiellement par le nombre très important des travailleurs exposés à l'amiante dans les pays industrialisés. Les études en population générale du nord de l'Europe montrent ainsi que 15 à 30% de la population masculine sont, ou ont été, professionnellement exposés à l'amiante [113]. La fraction du risque totale de CBP attribuable à l'amiante varie dans les différentes études cas-témoins de 2 à 50%, en fonction de la prévalence des expositions professionnelles à l'amiante et du mode d'évaluation de ces expositions dans les populations considérées [113]. En 1986, *Mc Donald et al* ont avancé le chiffre de 7% pour le risque de CBP attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante dans les pays industrialisés au sein de la population masculine [114]. En 1995 en Grande-Bretagne, l'estimation était de 5 à 6%.

De très nombreuses études de cohorte constituées de sujets provenant de groupes professionnels variés ont été réalisées, montrant un excès de risque de CBP, avec toutefois une grande hétérogénéité des résultats [115]. Les risques les plus importants ont été observés dans des cohortes

¹ Arrêté du ministre du commerce extérieur, n° 2916-11 du 14 kaada 1432 (12 octobre 2011) complétant Arrêté n° 1308-94 du 7 kaada 1414 (19 Avril 1994) fixant la liste des marchandises faisant l'objet de mesures de restrictions quantitatives à l'importation et à l'exportation ; B.O. 5996, 2011 : 2469p.

² Décret n° 2-98-975 du 28 chaoual 1421 (23 janvier 2001) relatif à la protection des travailleurs exposés aux poussières d'amiante ; B.O. 4870, 2001 :192-194.

³ Arrêté conjoint du ministre de l'emploi et de la formation professionnelle, de la ministre de la santé, du ministre de l'industrie, du commerce et des nouvelles technologies et de la ministre de l'énergie, des mines, de l'eau et de l'environnement n° 3352-10 du 17 kaada 1431 (26 octobre 2010) fixant la valeur moyenne d'exposition aux fibres d'amiante dans le milieu du travail ; B.O. 5906, p. 7.

de travailleurs de l'industrie textile, puis par ordre de risque décroissant, chez les ouvriers faisant de la manufacture de produits en amiante, chez les ouvriers des usines d'amiante-ciment, chez les mineurs et broyeurs d'amiante et chez les ouvriers des chantiers navals [99, 116].

Toutes les variétés minéralogiques d'amiante peuvent induire des CBP. Les études par inhalation réalisées chez le rat ont montré que le chrysotile, est bien cancérigène pour le poumon tel est le cas des amphiboles. Les données humaines permettent d'établir que les paramètres qui semblent le mieux être corrélés au niveau du risque sont le caractère individualisé des fibres, leur longueur et leur finesse, plutôt que l'origine géologique des fibres [117]. Ainsi, dans le textile-amiante, où ont été observés les risques relatifs de CBP les plus importants [118], les fibres sont particulièrement longues et fines, alors que dans l'industrie d'extraction, où les risques en dépit des fortes expositions sont beaucoup plus faibles [119], les fibres sont agglomérées et d'un diamètre plus important.

L'existence d'une relation dose-effet est clairement démontrée. L'analyse des études de cohorte qui permettent d'évaluer les relations dose-réponse montre que le modèle qui paraît le plus approprié pour décrire les risques de mortalité par CBP attribuables à l'amiante dans les populations soumises à des expositions professionnelles continues, est un modèle linéaire en fonction de l'exposition cumulée, sans seuil, identique pour des fibres de différentes provenances géologiques, avec un coefficient d'accroissement du risque de 1% par fibre/millilitre et par année. Cela signifie que l'accroissement du risque acquis par un individu l'est jusqu'à la fin de sa vie [117]. Si l'existence d'un excès de risque de mésothéliome est bien démontrée pour des expositions faibles, ce point reste controversé pour le CBP [120]. Ainsi, une étude environnementale n'a pas mis en évidence d'excès de risque mesurable de décès par CBP

chez des femmes résidant à proximité des mines de chrysotile du Québec [121].

Les effets combinés de l'amiante et du tabac ont fait l'objet d'assez nombreux travaux récemment colligés [122]. L'interaction amiante-tabac semble suivre un modèle approximativement multiplicatif [123], indiquant que chacun de ces deux facteurs étiologiques exerce une action indépendante dans le processus multiétape de la cancérogenèse [124]. S'il est démontré que le lien causal entre exposition professionnelle à l'amiante et le CBP existe chez les non-fumeurs, le nombre absolu de cas de CBP attribuables à une exposition à l'amiante est plus importante dans une population de fumeurs que dans une population de non-fumeurs. En revanche, le nombre relatif (pourcentage) de cas de CBP attribuables à l'amiante ne dépend pas de la consommation de tabac [117]. En d'autres termes, la probabilité qu'un CBP soit provoqué par une exposition à l'amiante est indépendante de la consommation tabagique, mais est uniquement liée à la durée et à l'intensité de cette exposition [117].

Un autre sujet de controverse est constitué par la nature des relations entre asbestose et CBP. A cet égard, deux hypothèses s'affrontent ; la première fait de l'asbestose et du CBP deux étapes successives d'un même processus physiopathologique, ce qui implique une relation causale entre l'asbestose et le CBP, l'excès du risque de CBP étant alors limité aux seules personnes ayant une asbestose. La seconde hypothèse fait de la fibrose pulmonaire et du CBP deux maladies indépendantes quoique souvent associées car elles admettent l'amiante comme étiologie commune. Le débat entre les tenants de ces deux hypothèses a fait l'objet de nombreux éditoriaux et mises au point contradictoires [125-128]. Les données humaines recueillies au cours des dernières années apportent des arguments en faveur de la seconde hypothèse en montrant que l'association entre l'exposition à l'amiante et

le risque de CBP est aussi observée chez des sujets ne présentant pas de signes radiographiques de fibrose pulmonaire [129-131]. Il n'en reste pas moins que la présence d'une asbestose est associée à un risque élevé de CBP. Une méta-analyse des cohortes de sujets ayant une asbestose radiographique fait apparaître un risque relatif de CBP de 5,91 (IC 95% : 4,98-7,00) [99], alors que pour les principales cohortes de sujets professionnellement exposés à l'amiante le risque relatif de CBP a été estimé à 2,00 (IC 95% : 1,90-2,11) [99]. Il est probable que l'asbestose constitue un risque supplémentaire de CBP, indépendamment du niveau d'exposition à l'amiante. L'étude de Hughes et Weill [132] apporte, en effet, des arguments convaincants en ce sens puisque, à exposition cumulée et à tabagisme identique, les sujets porteurs d'asbestose dans leur cohorte ont un risque de CBP significativement plus élevé que ceux dont la radiographie thoracique ne montre pas de signes de fibrose pulmonaire. L'évolution de l'asbestose pourrait également être un facteur de risque de CBP indépendant du tabagisme et de l'exposition cumulée à l'amiante [133].

2. La silice cristalline

Les sources d'exposition à l'inhalation de poussières contenant de la silice cristalline (essentiellement le quartz, beaucoup plus rarement la cristobalite) sont très nombreuses en milieu industriel. Il s'agit en particulier des mines et carrières, de l'industrie de la pierre, des fonderies, de l'industrie céramique, de la poterie, de l'industrie verrière, de l'industrie de la construction et d'industries utilisant la silice comme matériau abrasif (prothèse de main, décapage par projection ...). Une mention particulière sera faite pour la calcination des diatomées, qui a la particularité d'être une source d'exposition à de la cristobalite. Les niveaux d'exposition sont très variables en fonction de ces secteurs et il convient de souligner que le pourcentage de silice dans l'aérosol généré en milieu de travail est lui

aussi très différent d'un secteur à l'autre. Ainsi, il est en général inférieur à 15% en milieu minier (et parfois beaucoup plus bas), tandis qu'il peut être observé des teneurs en quartz très élevées (plus de 90% des poussières) au cours de certaines opérations dans l'industrie céramique [134].

Le pouvoir cancérogène de la silice cristalline chez l'homme n'a été établi que récemment par le CIRC [135], avec un excès de risque identifié dans plusieurs études indépendantes [135], et une relation dose-réponse dans certaines études [135-137].

D'après ces études et dans un ordre décroissant, le risque relatif est plus important dans les mines (sauf celles du charbon) puis dans l'industrie de la céramique, de la poterie, des briques et des diatomées puis dans celle du granit et des pierres et enfin dans les fonderies [135].

Les difficultés d'interprétation de certaines études, liées à l'exposition à d'autres cancérogènes (professionnels comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et l'arsenic, ou non professionnels comme le tabac), expliquent le caractère tardif de la conclusion du pouvoir cancérogène certain de la silice par le CIRC.

Cependant, deux arguments supplémentaires majeurs étayent ce pouvoir cancérogène. Le premier est l'existence d'un excès de risque de CBP indiscutable dans les études effectuées à partir de registres de silicose, le risque de CBP variant de 1,3 à 7 selon la plupart des auteurs [135]. Une méta-analyse récente a conclu à un risque relatif de 2,2 (IC 95% : 2,1-2,4) [138]. Le second argument est la démonstration du pouvoir cancérogène expérimental de la silice cristalline. Plusieurs études démontrent en effet sans équivoque que la silice cristalline est responsable de fibrose pulmonaire et d'un excès de bronchiques [135]. Le mécanisme précis fait encore l'objet de discussions [139]. Il est vraisemblable que des paramètres comme certaines caractéristiques de surface des particules

ou la fraction de silice cristalline parmi l'ensemble des poussières respirables (rôle péjoratif d'un taux de silice élevé) peuvent expliquer, au moins partiellement, l'hétérogénéité des résultats. De façon analogue à ce qui a été décrit pour l'amiante, il existe encore une controverse sur la nature de la relation entre silicose et CBP. Certains auteurs font en effet de la silicose une étape indispensable du processus de développement du cancer et contestent l'existence d'une relation directe entre l'exposition à la silice et un excès de risque de CBP en l'absence de silicose [140, 141]. D'autres estiment que la silicose n'est pas nécessaire au développement du cancer induit par la silice [142].

3. Les métaux

a) *L'arsenic et ses dérivés*

L'arsenic est présent entre autre dans agriculture et en industrie des pesticides, fongicides et phytosanitaires, en tannerie, en cosmétologie, en industrie des colorants, en métallurgie, en électronique (fabrication des semi-conducteurs) [99].

Les données de l'expérimentation animale ne permettent pas d'affirmer la cancérogénicité pulmonaire de l'arsenic et de ses dérivés. Les données humaines ont en revanche été jugées suffisamment probantes par le CIRC pour classer l'arsenic comme cancérogène certain pour l'homme. Les premières données épidémiologiques objectivant un excès de risque de CBP en rapport avec une exposition à l'arsenic ont été rapportées en Angleterre, en 1948, chez des ouvriers fabriquant des produits parasitocides arsenicaux destinés au traitement des moutons. Un excès de risque de CBP a également été documenté aux Etats-Unis dans une cohorte d'agents de fabrication de pesticides arsenicaux [143]. Les données les plus convaincantes proviennent de cohortes d'ouvriers de fonderies de cuivre et de mineurs de cuivre [144]. L'arsenic est en effet présent sous forme inorganique dans la plupart des minerais de cuivre et

à un degré moindre dans les minerais de plomb et d'étain. Les études faites aux Etats-Unis dans les fonderies de cuivre des Etats de Washington et du Montana montrent de façon reproductible un excès de risque de mortalité par CBP avec une relation dose-réponse nette [144]. Des résultats analogues ont été observés en Suède, au Japon et en Chine.

En combinant les résultats de quatre des principales études de cohorte et de deux études cas-témoins, *Steenland et al*, évaluent le risque relatif de CBP à 3,69 (IC 95% : 3,06-4,06) chez les sujets professionnellement exposés à l'arsenic et à ses dérivés [99].

b) Le béryllium et ses dérivés

Les expérimentations animales réalisées chez le rat et le singe ont démontré l'effet cancérigène de plusieurs dérivés du béryllium. Les preuves épidémiologiques des effets cancérigènes pulmonaires du béryllium sont plus récentes et reposent essentiellement sur les données de mortalité obtenues dans une cohorte de 9.225 hommes employés dans sept usines de traitement du béryllium aux Etats-Unis [145]. Au terme de la période d'observation, 3.240 sujets étaient décédés dont 280 par CBP, ce qui correspond à un ratio standardisé de mortalité : SMR de 126 (IC 95% : 112-142) (*Standardized Mortality Ratio*). L'analyse des causes de mortalité des cas inscrits dans le registre américain des bérylloses (formes aiguës et chroniques) montre par ailleurs un taux de mortalité par CBP deux fois plus important que dans la population générale américaine prise comme référence [146].

En 1993, le CIRC a jugé ces données suffisantes pour classer le béryllium comme cancérigène certain pour l'homme [147]. Les principales activités professionnelles à risque sont l'extraction, le raffinage et l'usinage du béryllium, la production d'oxydes de béryllium et la production d'alliages contenant du béryllium particulièrement avec le cuivre dans l'industrie

électronique.

c) Le cadmium et ses dérivés

Le cadmium induit des tumeurs pulmonaires de façon dose dépendante chez le rat. La cohorte numériquement la plus importante est britannique ayant inclus 6.910 sujets exposés au cadmium et à ses dérivés dans différentes industries [148]. Dans cette cohorte, le SMR pour le CBP est égal à 122, plus important pour les sujets classés dans les catégories d'exposition forte que pour ceux classés dans les catégories faible ou intermédiaire. Dans une cohorte américaine de plus petite taille (576 sujets faisant de la récupération de cadmium à partir de déchets de fonderie de plomb ou de zinc), un SMR de 149 (IC 95% : 96-222) a été observé, avec un risque corrélé à l'exposition cumulée estimée au cadmium. Ce risque est significativement augmenté dans le groupe le plus fortement exposé SMR : 272 (IC 95% : 124-518) [149, 150]. L'interprétation des données humaines est cependant délicate, car les ouvriers exposés au cadmium et à ses dérivés sont généralement exposés simultanément à d'autres agents cancérigènes pulmonaires comme l'arsenic et le nickel. Néanmoins, le cadmium et ses dérivés ont été classés par le CIRC cancérigènes certains pour l'homme en 1993 [147]. Outre l'industrie de récupération du cadmium, les principales sources d'exposition professionnelle sont la fabrication de piles nickel-cadmium, l'industrie de préparation du cadmium et la fabrication d'alliages cuivre-cadmium.

d) Les dérivés du chrome hexavalent

Le chrome existe dans différents états d'oxydation (- 2 à + 6). La plupart de ses dérivés contiennent le chrome sous forme trivalente ou hexavalente, mais seul le chrome hexavalent est cancérigène en expérimentation animale. Les données épidémiologiques concernant les

effets cancérogènes du chrome et de ses dérivés proviennent principalement de trois types d'industrie [144] : La production de chromates et bichromates alcalins (vernis, pigments, mordants), la fabrication de pigments à base de chrome (peinture antirouille, anticorrosion) et le chromage électrolytique (chrome décor ou chrome dur). Toutes les études de mortalité réalisées dans des cohortes de travailleurs employés dans ces industries montrent des SMR significativement augmentés pour le CBP. Au terme d'une méta-analyse de dix études portant sur les effectifs les plus importants et jugées méthodologiquement satisfaisantes, *Steenland et al* [99] évaluent le risque relatif de CBP à 2,78 (IC 95% : 2,47-3,52).

De nombreuses autres études ont été consacrées à l'analyse des causes de mortalité des sujets exposés à d'autres formes ou à d'autres utilisations du chrome, comme la production de ferrochrome, la peinture au pistolet, la fabrication de ciment, le tannage du cuir ou les fonderies de chrome. Leurs résultats ne permettent pas de conclusion définitive [144].

Les dérivés du chrome hexavalent ont été classés cancérogènes certains pour l'homme par le CIRC en 1990 [151].

e) Les dérivés du nickel

Il existe des preuves chez l'animal de la cancérogénicité du nickel métal, des oxydes, du sulfate et du sulfure de nickel [151]. Les résultats les plus complets des études évaluant l'effet cancérogène pour l'homme du nickel et de ses dérivés sont rassemblés dans un rapport de *'International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (ICNCRM)*, publié en 1990 [152], Ces résultats montrent qu'un excès significatif de risque de CBP est associé à différentes opérations comme le grillage des mattes de nickel, l'oxydation des mattes de nickel-cuivre, les opérations de traitement par des solutions acides dans les usines de production de cuivre (exposition à des oxydes de nickel-cuivre) et l'hydrométallurgie du

nickel. En revanche, il n'existe pas de preuve d'excès de risque de CBP chez les travailleurs exposés au nickel métal ou fabriquant des alliages renfermant du nickel. La prudence s'impose néanmoins vis-à-vis de ces produits [153]. Le rôle du nickel dans l'excès de risque de CBP observé dans certaines cohortes de soudeurs d'acier inoxydable est difficile à interpréter du fait d'expositions simultanées au chrome hexavalent. Certains dérivés du nickel ont été classés par le CIRC cancérogènes certains pour l'homme en 1990 [151].

4. Les agents chimiques

a) Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les fumées d'échappement des moteurs Diesel

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) résultent principalement de la combustion incomplète de matières organiques. Plusieurs centaines d'HAP ont été caractérisées, le mieux étudié étant le benzo(a)pyrène, souvent utilisé comme marqueur d'exposition aux HAP. La réalisation et l'interprétation des études consacrées à l'évaluation des effets cancérogènes des HAP sont complexes en raison de plusieurs facteurs [154] :

- Les HAP présents dans les environnements professionnels sont toujours des mélanges et il s'avère pratiquement impossible d'évaluer séparément les risques liés à chaque HAP.
- Une fraction importante des HAP est adsorbée sur les particules résultant de la combustion des matières organiques et les interactions entre HAP et ces particules sont mal connues.
- Les HAP sont présents de façon ubiquitaire et il existe de nombreuses sources d'exposition extra-professionnelles, notamment alimentaires ou en rapport avec la consommation du tabac, ce qui pose le problème du choix des populations de référence pour les comparer aux populations professionnellement exposées.

Plusieurs HAP ont néanmoins été classés comme cancérigènes certains ou probables par le CIRC. Ces HAP en plus des activités professionnelles exposant à des HAP pour lesquels un excès de CBP a été rapporté par certains auteurs figurent dans le tableau suivant :

Agents, mélanges ou circonstances d'exposition aux HAP	Classe CIRC
Benz(a)antracène	2A
Benzo(a)pyrène	2A
Brais de houille	1
Dibenz(a,h)antracène	2A
Gaz d'échappement diesel	1
Goudrons de houille	1
Huiles minérales non traitées ou faiblement raffinées	1
Productions d'aluminium	1
Production de coke	1
Production du gaz par distillation du charbon	1
Suies	1

Tableau 6 : Liste et/ou sources des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) cancérigènes certains ou probables pour le CIRC, pour lesquels un excès de CBP a été rapporté par certains auteurs - D'après : Monographies du CIRC, volumes 1-118 [102]

Un risque augmenté de CBP a été observé dans certaines cohortes de travailleurs de l'aluminium [153, 154]. L'exposition aux HAP dans cette activité provient principalement des matériels carbonés des électrodes utilisées pour la fabrication de l'aluminium par électrolyse. Un excès de risque de CBP corrélé à l'exposition cumulée aux HAP a été démontré dans une cohorte canadienne de travailleurs impliqués dans la fabrication de l'aluminium par électrolyse, selon le procédé à anode continue, dit procédé *Söderberg* [155]. Ce procédé est abandonné dans plusieurs pays européens depuis années.

Un excès de risque de CBP a été documenté en Grande-Bretagne, en Allemagne et au Danemark dans des usines à gaz chez des ouvriers fabriquant du gaz de ville ou du gaz industriel par distillation du charbon [154].

Le personnel de cokerie affecté à des fours et à leur entretien est exposé

à de fortes concentrations d'HAP. La réactualisation récente des données de mortalité d'une cohorte nord-américaine d'ouvriers de cokerie montre un risque de CBP deux fois plus important que dans la population de référence avec une relation dose-réponse [156]. Des constatations analogues ont été faites en Chine, en Italie et en France [154].

Les travaux de coulée en fonderie de fonte ou d'acier génèrent des émissions d'HAP, notamment de benzo(a)pyrène. Une augmentation du risque de CBP a été rapportée dans plusieurs études de cohortes européennes et américaines [154]. Cette augmentation modérée (risque relatif compris entre 1,2 et 1,5 pour la majorité des publications) est d'interprétation délicate en raison d'une exposition simultanée à d'autres agents cancérigènes avérés comme la silice cristalline, l'amiante et les métaux. La contribution des HAP à l'excès de risque de CBP observé est donc difficile à préciser.

Les ramoneurs de cheminées sont exposés à des suies riches en HAP. A côté des cancers du scrotum décrit chez cette catégorie de travailleurs dès l'an 1775, un risque augmenté de CBP a également été rapporté en Suède, au Danemark et en Yougoslavie [154].

Le chauffage du bitume dégage des fumées riches en HAP, générant une exposition professionnelle chez les couvreurs et les asphaltateurs. A cet égard, une augmentation de la mortalité par CBP a été observée chez les couvreurs [157].

D'autres professions peuvent probablement être associées à une exposition à l'inhalation d'HAP ou d'aérosols contenant des HAP mais le risque de CBP dans ces professions est moins bien documenté.

Les gaz d'échappement des moteurs Diesel comportant une phase gazeuse et une phase particulaire, les particules sont très fines et riches en HAP absorbés. Les expérimentations faites chez le rat ont montré la cancérigénicité de la phase particulaire pour le poumon. En 1989, le

CIRC a classé les gaz d'échappement diesel comme probablement cancérogènes pour l'homme [158].

De nombreuses études de cohorte et plusieurs études cas-témoins ont été consacrées à l'évaluation du risque du CBP dans des populations professionnellement exposées aux gaz d'échappement diesel. Deux méta-analyses récentes ont regroupé les résultats de ces travaux [159, 160]. L'une porte sur 23 études [53], l'autre sur 30 [160], dont 21 déjà analysées dans la première méta-analyse. Les risques relatifs de CBP calculés dans les deux méta-analyses sont identiques, significativement supérieurs à 1 : 1,33 (IC 95% : 1,24-1,44) et 1,33 (IC 95% : 1,21-1,46), respectivement. Les résultats extraits des études de cohorte et ceux tirés des études cas-témoins sont très proches. De plus, dans les études permettant la prise en compte de facteurs de confusion, l'ajustement sur le tabagisme ne modifie que très peu l'évaluation du risque relatif de CBP. Parmi les professions exposées, les risques les plus importants sont observés chez les chauffeurs de poids lourds et chez les cheminots [160]. Les données épidémiologiques disponibles apportent donc des arguments en faveur d'une relation causale entre l'exposition professionnelle aux gaz d'échappement diesel et la survenue d'un CBP en dépit d'un manque de données quantitatives permettant l'évaluation de la relation dose-réponse. Les agents et les mécanismes en cause ne sont en revanche pas encore élucidés [161].

b) Le Chlorométhylméthyléther (CMME) et le Bis-Chlorométhyléther (BCME)

Le Chlorométhylméthyléther (CMME) est un agent alkylant utilisé comme intermédiaire de synthèse pour la production de produits chimiques organiques et dans la préparation de résines échangeuses d'ions. Ces résines sont utilisées d'une façon générale pour modifier la composition ionique et la concentration d'une solution, notamment dans

l'adoucissement et la déminéralisation de l'eau, le traitement des eaux industrielles chargées en métaux lourds avant leur rejet, la séparation d'éléments radioactifs etc. Le CMME est cancérigène pour la souris, tandis que le Bis-Chlorométhyléther (BCME) qui est présent à l'état d'impureté dans le CMME serait un agent cancérigène encore plus puissant [153]. Dès 1973, *Figuroa et al* rapportaient 14 cas de CBP dont 12 carcinomes à petites cellules dans une cohorte de 125 travailleurs de l'industrie chimique ayant en commun une exposition professionnelle au CMME [162].

Les effets cancérigènes pulmonaires du CMME chez l'homme ont ultérieurement été confirmés dans d'autres cohortes américaines avec mise en évidence d'une relation dose-réponse [144].

c) Le Chlorure de vinyle

Le chlorure de vinyle, monomère utilisé pour la fabrication du polychlorure de vinyle dit PVC qui est surtout utilisé pour fabrication de profilés et tubes par extrusion ainsi que dans l'industrie des vêtements et des tapisseries. Il est cancérigène prouvé pour le foie. Ses effets cancérigènes pour le poumon ne sont pas clairement établis. *Doll*, en 1988, a analysé les études épidémiologiques concernant les effets du chlorure de vinyle [163]. Deux études, l'une américaine, l'autre britannique, montrent un petit excès de CBP chez les travailleurs ayant la plus longue exposition au chlorure de vinyle, mais en combinant les résultats des quatre études de cohorte méthodologiquement correctes, le nombre de décès observés par CBP est identique au nombre des décès attendus.

d) Les acides inorganiques forts

Des acides inorganiques forts comme l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique ou l'acide phosphorique sont parfois présents dans l'environnement du travail de diverses industries comme

l'entretien, la fabrication et la finition des métaux, la production d'engrais phosphatés, la fabrication de batteries, et différents secteurs de l'industrie pétrolière, chimique et pétrochimique.

Il n'existe pas de données expérimentales chez l'animal concernant la cancérogénicité des acides inorganiques forts. Chez l'homme, les études de mortalité réalisées dans une cohorte de travailleurs pratiquant le traitement acide de métaux dans l'industrie de l'acier aux Etats-Unis ont montré, après prise en compte des facteurs de confusion, un risque relatif de CBP significativement augmenté [164, 165]. Un excès significatif de CBP a également été mis en évidence dans deux cohortes nord-américaines de travailleurs de l'industrie de fabrication d'engrais phosphatés exposés à l'acide sulfurique ou à l'acide phosphorique, mais également à des produits de filiation du radon [166-168]. Enfin, une étude cas-témoins canadienne a suggéré un excès de risque de CBP pour les travailleurs exposés à l'acide sulfurique et à des mélanges d'acides inorganiques forts [169]. Au vu de ces données et de celles, plus consistantes, concernant un excès de risque de cancer du larynx, le CIRC a classé dans le groupe 1 (cancérogène certain pour l'homme) les expositions professionnelles aux brouillards d'acides inorganiques forts contenant de l'acide sulfurique [170], alors que ces expositions sont classées comme étant associées à des preuves limitées quant à leur cancérogénicité pulmonaire [102].

e) La 2, 3,7,8-tétrachlorodibenzopara-dioxine (2,3,7,8-TCDD)

La 2, 3,7,8-tétrachlorodibenzopara-dioxine (2,3,7,8-TCDD) appartient à la famille des polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD), composés formés involontairement au cours de réactions chimiques, parfois en combinaison avec des dibenzofuranes polychlorés (PCDF), durant la production d'herbicides, type chlorophénols et chlorophénoxy. Les PCDD et PCDF peuvent également être produits au cours de l'incinération ou de

traitements thermiques de métaux, ainsi qu'au cours du blanchiment de la pâte à papier.

Les niveaux d'exposition les plus élevés en milieu de travail, ont été observés dans la production et l'utilisation des chlorophénols et des chlorophénoxy-herbicides.

Les informations disponibles concernant les effets cancérigènes chez l'homme proviennent essentiellement de quatre cohortes de l'industrie de production d'herbicides et d'une cohorte de sujets résidant dans une région contaminée (à Seveso, en Italie) [171]. En outre, une étude de cohorte multinationale (incluant 3 des 4 cohortes précitées) permet également de contribuer à l'évaluation du risque cancérigène. Un excès significatif de CBP a été rapporté dans les études de cohorte les plus informatives, en particulier dans les groupes le plus fortement exposés, où le risque relatif de CBP était de 1,4 [171]. Même si les experts du CIRC ont évoqué un rôle possible de facteurs de confusion, ils ont retenu que le tabagisme n'était probablement pas un facteur explicatif suffisant.

5. Le radon et ses produits de filiation :

Nous avons déjà exposé le rôle cancérigène de ce gaz dans le chapitre des facteurs de risques non professionnels (domestiques). Nous aborderons ici cette étiologie plutôt comme étant une nuisance professionnelle. En effet, les expositions professionnelles au radon concernent presque exclusivement les employés des mines souterraines d'uranium et d'autres métaux. Les études effectuées chez les mineurs d'uranium, de fer, de pyrite, de niobium et de phosphate montrent de façon reproductible un excès de risque de CBP à corrélé à l'exposition cumulée au radon et à ses produits de filiation [162, 153].

La relation dose-réponse semble être bien linéaire et il n'est pas possible de fixer un seuil d'innocuité. Un excès de risque de mortalité par

CBP a, en effet, été observé pour de faibles expositions cumulées. Il est à signaler qu'après inhalation de ce gaz, ses particules, se déposent à la surface de l'appareil respiratoire et émettent des rayons alpha qui irradient les tissus environnants [99].

6. Les fibres minérales artificielles

Comme leur nom indique, les fibres minérales artificielles sont diamétralement opposées aux fibres d'amiante de par leur origine chimique (minérale et non organique), et de par leur nature (artificielle et non naturelle). Ces fibres ne se divisent pas longitudinalement en fibrilles de faibles diamètres comme c'est le cas pour les fibres d'amiante mais peuvent se briser de manière transversale en segments de longueurs réduites. Il s'agit d'un groupe hétérogène comportant les fibres céramiques réfractaires, les fibres de verre, les laines de verre, de roche, de laitier et les filaments de verre continu. Elles servent principalement à contrôler les pertes de chaleur, absorber l'énergie acoustique, filtrer les impuretés dans les gaz et les liquides, renforcer d'autres matériaux ou contrôler la condensation [172].

L'essentiel des informations concernant les effets potentiels sur la santé de l'exposition aux fibres minérales artificielles provient des études de cohorte de travailleurs de l'industrie de production de ces fibres, où les niveaux d'exposition ont, dans l'ensemble, été faibles (de l'ordre de 0,1 f/ml, voire inférieurs). Il a été rapporté un excès significatif de CBP chez les ouvriers de production de laine de verre (SMR de l'ordre de 110 à 130) et de laine de roche-laitier (SMR de l'ordre de 120 à 150), sans argument en faveur d'un effet de confusion important du tabac (les risques relatifs obtenus après ajustement sur le tabac sont peu modifiés par rapport aux risques relatifs non ajustés) [173-175]. Il n'est cependant actuellement pas possible d'affirmer que l'exposition aux fibres est responsable de cet excès, même s'il a été conclu que cet excès de risque était plausible pour

la laine de roche-laitier [176].

Il n'existe pas d'information permettant d'évaluer l'effet de ces fibres chez les utilisateurs des produits finis à base de laine de verre ou de laine de roche-laitier, ce qui impose d'être vigilant vis-à-vis des expositions de ces sujets, qui peuvent être plus élevées que dans l'industrie de production.

Aussi, il est à noter qu'il n'existe pas d'excès de mortalité par CBP chez les ouvriers de production de filament continu de verre.

Aucune étude de mortalité n'a été publiée à ce jour concernant l'industrie de production des fibres céramiques réfractaires. Toutefois, le faible effectif concerné rend hypothétique la mise en évidence d'un excès de risque de CBP chez l'homme à partir de telles cohortes dans l'industrie de production. Les données expérimentales publiées (l'existence d'un pouvoir cancérigène par inhalation dans deux espèces de rongeurs avec certaines fibres céramiques réfractaires et une biopersistance élevée) incitent cependant à la vigilance vis-à-vis de ces fibres [176].

7. Les circonstances d'exposition professionnelle cancérigènes évaluées par le CIRC

Nous avons bien mentionné l'excès de risque de CBP observé dans les fonderies de fer et d'acier et chez les mineurs de fer. Les agents cancérigènes responsables de l'excès de CBP sont essentiellement les HAP et le radon pour ces deux secteurs, respectivement. Les autres circonstances évaluées par le CIRC sont le travail des peintres et l'industrie du caoutchouc.

a) Les peintres

L'application de peinture a été considérée par le CIRC comme une activité certainement associée à un risque cancérigène en 1989, principalement sur la base de trois importantes études de cohorte, américaine, danoise et suédoise [177]. L'excès de risque de CBP chez les peintres a alors été évalué à 40%. Depuis l'évaluation du CIRC,

quelques études, de cohorte ou cas-témoins, ont confirmé le constat initial. Les données de mortalité dans la cohorte de peintres des Etats-Unis ont fait l'objet d'une réactualisation récente [178]. Parmi les 42170 peintres de la cohorte, 18259 décès ont été observés. Le SMR pour le CBP dans cette cohorte est égal à 123 (IC 95% : 117-129), confirmant à nouveau un excès de risque, faible mais significatif. Malheureusement, il n'existe pas de données précises concernant les expositions des peintres de cette cohorte et peu d'informations directes sur le tabagisme sont disponibles. L'absence d'excès de risque de décès par des maladies liées au tabac autres que le CBP rend peu vraisemblable la responsabilité de ce facteur de confusion. Le ou les agents responsables ne sont à ce jour pas clairement identifiés. En effet, couramment sont invoqués les pigments à base de chrome, l'arsenic présent dans certains pigments par le passé, et l'amiante, agent de charge de certaines peintures ou utilisé dans les enduits autrefois.

b) Les fumées de soudage :

Plusieurs procédés sont utilisés pour le soudage dont le plus célèbre est le soudage à l'arc. Cependant, même avec le même procédé les fumées générées dépendent principalement du type de métal soudé et de l'électrode choisie, mais aussi du type, de l'intensité ainsi que de la polarité du courant utilisé [179]. Les fumées issues du soudage à l'arc peuvent contenir, en plus ou moins grande quantité, de l'oxyde de fer, de l'oxyde de manganèse, du fluorure, du dioxyde de silicium, de l'ozone, du monoxyde de carbone ainsi que des composés de métaux (titane, nickel, chrome, molybdène, vanadium, tungstène, cuivre, cobalt, fer, zinc) [180]. Par exemple, le soudage d'acier doux produira principalement des fumées d'oxyde de fer [181]. En 1900, le CIRC a classé la fumée de soudage en tant que cancérigène possible pour l'homme par le CIRC : Groupe 2B. En effet, le problème principal qui découle de ces observations est la difficulté

de séparer les effets intrinsèques des fumées de soudage de ceux des différentes substances liées à ces activités, comme les composés de chrome IV et de nickel, mais également de faire la part de chaque substance dans fumée qui change selon les circonstances dans la genèse du CBP [182]. Plusieurs cohortes montrent que la concentration des fumées respirées peut être très importante, même si le cycle de travail est court [183-187]. En 2017, le CIRC a eu la conviction scientifique pour la classer en cancérogène certain pour l'homme (Groupe 1) [188].

c) L'industrie du caoutchouc :

Suite au constat de nombreux cancers de la vessie dans l'industrie du caoutchouc, plusieurs études de cohorte ont été initiées dans différents pays. Un excès de risque de CPB a été observé en Grande-Bretagne [189], mais aussi en Suède, aux Etats-Unis et en Chine [153]. Là encore, les agents responsables n'ont pas été clairement identifiés. Le rôle des HAP est évoqué.

8. Autres étiologies et circonstances d'exposition

a) L'industrie productrice de métaux durs

Les métaux durs sont des pseudo-alliages fabriqués selon les procédés de métallurgie des poudres. Les qualités de dureté de ces métaux rendent compte de leur utilisation pour la confection d'articles employés lors des activités de perçage, de forage et de découpage. Ces qualités sont conférées par le carbure de tungstène et d'autres carbures métalliques qui, avec le cobalt, constituent l'essentiel des alliages. Le cobalt est actuellement classé cancérogène possible pour l'homme (classe 2B), mais une étude française apporte des informations nouvelles importantes [190]. Il s'agit d'une étude conduite dans 10 usines de fabrication de métaux durs. La cohorte comprend 5.777 hommes et 1682 femmes. 63 décès par CBP ont été observés, conduisant à un SMR égal

à 130 (IC 95% : 100-166) en prenant pour référence la population française, ou égal à 135 (IC 95% : 104-172) en utilisant comme référence les populations des départements où étaient situées les usines. Une étude cas-témoins complémentaire portant sur 61 cas et 180 témoins a permis d'observer un Odds ratio (OR) de 1.93 (IC 95% : 1,03-3,62) pour les sujets simultanément exposés au cobalt et au carbure de tungstène par rapport au non-exposés. L'excès de risque augmente significativement avec la durée d'exposition et avec la dose cumulée d'exposition. Ces résultats corroborent ceux de deux études antérieures, une française et une suédoise, portant sur des effectifs plus limités. En tous cas, si le cobalt est classé 2B par le CIRC (cancérogène possible), le cobalt métallique associé au carbure de tungstène est bien classé 2A (cancérogène probable).

b) Autres agents

Un excès de CBP a été rapporté de façon plus inconstante pour d'autres agents ou groupes professionnels. C'est le cas par exemple des bouchers et des ouvriers de l'industrie de la viande (rôle évoqué de virus oncogènes), des ouvriers de l'industrie du cuir et du tannage, des coiffeurs, de certains ouvriers du bois, de l'imprimerie, des employés du nettoyage ou de pressings, de divers employés de la production et du travail des métaux, de l'industrie des plastiques, de la construction de véhicules [191, 192]. Aussi, à côté des professions, il existe d'autres agents discutés tel le formaldéhyde, l'acrylonitrile, les dérivés chlorés du toluène, le chlorure de benzoyle, etc... [99, 193]. Le risque réel de CBP et les agents étiologiques en cause restent le plus souvent à confirmer pour ces agents ou groupes professionnels.

Une étude cas-témoins récente [194], portant sur 478 cas et 536 témoins recrutés dans 10 hôpitaux d'une région de Belgique, a suggéré que l'exposition au molybdène pourrait être responsable d'un risque accru

de CBP (OR : 2,1 [IC 95% : 1,2-3,7]). Il est nécessaire de confirmer cette observation avant de tirer des conclusions définitives. L'excès de CBP observés chez les ouvriers de cette étude exposés à des huiles minérales est plus difficile à interpréter du fait notamment de l'absence de relation dose-effet.

II. Éléments d'imputabilité à une étiologie professionnelle

Les arguments qui permettent d'étayer la relation entre un CBP et une exposition professionnelle sont de plusieurs ordres [111]. Les données de la littérature qui concernent le caractère cancérogène avéré ou probable de certains agents ou procédés de travail sont très importantes à prendre en considération. Les évaluations du CIRC, régulièrement mises à jour, sont très précieuses dans cette optique [102]. D'autres arguments en faveur de l'origine professionnelle d'un CBP peuvent être obtenus par l'analyse de certains critères propres à chaque individu. Ces critères concernent la chronologie de la maladie par rapport à l'exposition, les paramètres permettant de caractériser l'exposition, la présence de pathologies bénignes ou de signes biologiques associés, imputables à l'agent causal suspecté, et les facteurs de risque extra-professionnels. Le temps de latence des CBP professionnels est exceptionnellement inférieur à 10-15 ans. La survenue de la maladie moins de 10 ans après le début de l'exposition rend donc très douteuse une origine professionnelle [111].

Il n'existe pas de spécificité de type histologique de CBP pour les différents agents cancérogènes identifiés, même si certains types histologiques sont plus fréquents pour certains agents. Certains auteurs ont rapporté une représentation accrue des adénocarcinomes chez les patients exposés à l'amiante, qu'il existe ou non une fibrose parenchymateuse [195-197]. Cependant, un excès d'autres types

histologiques a également été observé [198] et, actuellement, la plupart des auteurs considèrent que le type histologique ne peut permettre d'argumenter une relation avec une exposition à l'amiante [195].

L'arsenic, le nickel et le chrome n'induisent pas de spécificité histologique [199]. En revanche, l'exposition au bis-chlorométhyléther est liée à une forte incidence de carcinome bronchique à petites cellules : jusqu'à 60% dans la plupart des séries, survenant chez des patients jeunes et fréquemment non-fumeurs. L'exposition au radon augmente l'incidence des carcinomes bronchiques à petites cellules chez les fumeurs et les non-fumeurs [200]. En conclusion, seules les expositions au bis-chlorométhyléther et au radon induisent de façon préférentielle un type histologique particulier.

L'intensité de l'exposition, sa durée cumulée, la coexposition éventuelle à d'autres agents cancérogènes doivent être précisées, car la crédibilité d'une relation causale augmente avec l'exposition cumulée. Ces données ne peuvent être obtenues que par un interrogatoire professionnel rigoureux, éventuellement complété par le recours à une matrice emploi-exposition et/ou à des données métrologiques (en pratique, rarement disponibles).

Dans le cas de l'amiante, l'analyse minéralogique d'un échantillon biologique fournit au clinicien un estimateur objectif de l'exposition cumulée. Il s'agit parfois du seul estimateur fiable, notamment en cas de description vague des emplois antérieurs, de méconnaissance par le patient de la présence d'amiante dans certains emplois, ou d'oubli des périodes d'exposition les plus anciennes. Des valeurs supérieures à un corps asbestosique (CA) par millilitre de liquide de lavage broncho-alvéolaire (1CA/ml) ou supérieures à 1000 CA par gramme de tissu pulmonaire sec (1CA/g) témoignent d'une forte probabilité d'exposition significative à l'amiante. Au-delà de 5 CA/ml de liquide de lavage

broncho-alvéolaire (LBA) ou 5000 CA/g de tissu pulmonaire, une exposition d'origine professionnelle est quasi certaine [201].

En revanche, un résultat négatif ne permet pas d'exclure avec certitude une exposition antérieure significative, notamment dans le cas où c'est l'amiante chrysotile qui était prédominant.

Pour certains agents cancérigènes, il existe parfois des éléments d'orientation étiologique indirects : une fibrose pleurale et/ou parenchymateuse pour l'amiante, une silicose radiologique ou anatomopathologique pour la silice cristalline, des antécédents de béryllose aiguë ou chronique pour le béryllium, des ulcérations nasales pour le chrome, une dyskératose palmo-plantaire pour l'arsenic, une atteinte biologique rénale pour le cadmium, etc. Ces éléments ne prouvent pas la relation causale, mais constituent des indices supplémentaires, confirmant en règle générale des niveaux d'exposition excessifs au cancérigène considéré. A contrario, leur absence ne permet pas de récuser une association causale.

L'existence de facteurs de risque non professionnels, le tabagisme en particulier, ne permet pas d'exclure l'origine professionnelle d'un CBP, ainsi que cela a été clairement démontré à propos de l'amiante [202]. En revanche, leur absence renforce considérablement l'hypothèse d'une relation causale directe et essentielle.

L'hypothèse d'une signature moléculaire d'agents cancérigènes sur des gènes précis fait actuellement l'objet de recherches (épidémiologie moléculaire). Des travaux récents ont étudié le rôle de certains agents (radiations ionisantes, chrome, amiante) dans la survenue d'altérations génétiques (portant notamment sur les gènes *P53* et *Ras*) [203, 204], Cependant aucune mutilation spécifique d'un agent cancérigène professionnel n'est clairement identifiée, même s'il a récemment été évoqué qu'une mutation du gène *Ras* pourrait être

associée au processus cancérigène induit par l'amiante [203].

III. Le cancer broncho-pulmonaire en tant que maladie professionnelle

A. Notion de maladie professionnelle

Une maladie professionnelle (MP) est une maladie provoquée par le travail, soit en raison de l'exécution de travaux nécessitant l'emploi de substances nocives soit, en raison d'une ambiance au travail nuisible pour la santé ou bien en raison d'une attitude particulière entraînée par l'exécution du travail.

Il s'agit donc d'une exposition plus ou moins prolongée à un risque qui existe lors de l'exercice habituel de la profession. C'est ainsi qu'il est souvent difficile de fixer exactement le point de départ de la maladie, d'autant plus que certaines maladies professionnelles peuvent ne se manifester que des années après le début de l'exposition au risque et même parfois très longtemps après que le travailleur ait cessé d'exercer le travail incriminé ; c'est le cas notamment des cancers professionnels entre autre le CBP d'origine professionnelle.

Par ailleurs, contrairement aux accidents du travail où il s'agit d'un fait matériel fortuit survenant en un moment précis et provoquant une lésion corporelle généralement simple à constater, les données concernant le lieu, la date et la relation de cause à effet sont souvent difficiles à préciser dans les maladies professionnelles.

Sur le plan légal, le terme « maladies professionnelles » a une signification très précise : ce sont certes des maladies causées par le travail mais qui en plus, doivent figurer dans la liste des tableaux des maladies professionnelles du pays en question ; c'est-à-dire que toutes les maladies causées par le travail ne le sont pas –du point de vue légal- des MP. Cette distinction ne remet pas en question le fondement scientifique de telle ou

telle maladie quant à son origine causée par le travail, sinon il s'agit d'une distinction plutôt d'ordre économique : les maladies professionnelles figurant dans cette liste donnent lieu à une indemnisation pour le salarié au même titre que l'indemnisation pour un accident e travail.

Les tableaux des MP contiennent un certain nombre de conditions médicales, techniques et administratives qui doivent être obligatoirement remplies pour qu'une maladie puisse être légalement reconnue comme professionnelle et indemnisée comme telle. Cette procédure a été établie pour pallier à la difficulté de prédire de l'origine exacte des maladies professionnelles vu qu'elles ont le plus souvent une cause antérieure dans le temps et se manifestent souvent après une durée d'incubation plus ou moins longue.

B. Tableaux des maladies professionnelles

Au Maroc, la loi relative aux maladies professionnelles a vu le jour lors de la période du protectorat⁴. Cependant, la première liste des maladies professionnelle n'a vu le jour qu'après l'indépendance⁵. Cette liste qui comportait initialement 35 tableaux de maladies professionnelles a été révisée et allongée par la suite à 86 tableaux en 1999⁶. Une dernière révision a eu lieu en 2014⁷ où le nombre des tableaux est passé à 111 et la classification des maladies connut certains changements pour être en phase avec les recommandations de l'Organisation Internationale du Travail (OIT) dans cette optique [205].

⁴ Dahir du 31 Mai 1943, étendant aux maladies d'origine professionnelle les dispositions du dahir du 25 juin 1927 relatif à la réparation des accidents du travail.

⁵ Arrêté du ministre du travail et des affaires sociales n° 100-68 du 20 mai 1967

⁶ Arrêté du ministre du développement social, de la solidarité, de l'emploi et de la formation professionnelle n° 919-99 du 23 décembre 1999

⁷ Arrêté du ministre de l'emploi et des affaires sociales n° 160-14 du 21 janvier 2014

Ces tableaux de maladies professionnelles sont divisés chacun en trois colonnes :

- Une colonne de gauche dans laquelle sont indiquées les affections que doit présenter le malade et qui sont cités d'une manière limitative. Il peut s'agir soit de symptômes cliniques, soit d'éléments biologiques, soit de résultats d'examens complémentaires particuliers, soit d'un panachage de plusieurs des éléments précédents.

- Une colonne de droite où sont énumérés dans une liste les travaux susceptibles de provoquer l'affection en cause.

Cette liste des travaux peut être limitative : Ici, seuls les travailleurs affectés aux travaux énumérés ont droit à la réparation au titre des maladies professionnelles. C'est le cas des maladies infectieuses et de la plupart des cancers. Elle peut être aussi indicative : dans ce cas, tout travail où le risque existe peut-être pris en considération même s'il ne figure pas dans la liste. C'est le cas notamment de la plupart des maladies provoquées par les substances toxiques.

- Une colonne médiane réservée au délai de prise en charge : c'est-à-dire le délai maximal entre les premières manifestations de l'affection et la date à laquelle le travailleur a cessé d'être exposé au risque. Ce délai est variable non seulement suivant chaque maladie, mais parfois, pour une même cause, selon les manifestations ou les symptômes cliniques présentés par le malade. Ces délais varient selon les maladies de 06 jours à 50 ans.

Dans certains cas notamment des cancers, une durée minimale d'exposition est exigée ; en effet, pour que le salarié puisse bénéficier de la reconnaissance en tant que maladie professionnelle un temps minimum d'exposition au risque en cause lui est exigé. Pour le CBP d'origine professionnelle inclus dans le tableau marocain des maladies professionnelles ce délai est généralement de 10 ans.

Lorsque le salarié satisfait aux trois conditions précédentes, la responsabilité de l'employeur est de plein droit et le salarié bénéficie de la présomption d'origine ; c'est-à-dire que l'origine de cette maladie se trouve bien dans le travail occupé, ce salarié n'aura pas alors à prouver cette relation de cause à effet.

Dans l'hypothèse où le salarié aurait travaillé successivement dans plusieurs entreprises où il était exposé au même risque, la charge de la réparation sera répartie proportionnellement à la durée du travail du salarié dans chaque entreprise [205].

La déclaration des maladies professionnelles, première étape dans le processus d'indemnisation de la victime (réparation de sa MP) est subdivisée en deux étapes :

- L'étape administrative : où la victime (ou son mandataire, voire même l'employeur) déclare à l'autorité locale ou municipale où se trouve le dernier établissement où le malade a exécuté des travaux susceptibles d'engendrer la maladie.
- L'étape judiciaire : caractérisée notamment par une enquête ouverte par le par le juge et comprenant le plus souvent une expertise médicale, avant le jugement final qui déterminera (si toutes les conditions sont réunies) le montant de la réparation allouée à la victime.

Il est à préciser qu'en vertu des dispositions de l'article 9 du dahir du 31 Mai 1943 ; *"Tout médecin qui, dans l'exercice de ses fonctions, constate qu'un travailleur est atteint d'une maladie professionnelle ou présumée comme telle, qu'elle figure ou non sur la liste des tableaux des maladies professionnelles, est tenu d'en faire la déclaration à l'autorité locale"*, une attitude quasi inexistante et ignorée par les médecins marocains, expliquant en partie la sous déclaration des maladies professionnelles dans notre pays [205].

Il est à noter enfin que la nouvelle loi marocaine relative aux accidents du travail parue en 2015⁸ ayant modifié la procédure de déclaration des accidents du travail, n'avait pas prévu un changement de la procédure des MP qui devraient suivre l'ancienne procédure, cette attitude est bien reprise par une ministérielle dans ce sens pour éviter toute ambiguïté⁹ ; cependant, un nombre non négligeable des autorités compétentes réceptrices des dossiers de déclaration des MP font encore l'amalgame entre les deux procédures refusant ainsi de recevoir les dossiers sous prétexte que la loi a bien changé, ce qui priverait les victimes de leur droit pour déclarer leurs MP.

Le document sous-jacent montre à titre d'exemple un tableau issu de la liste des tableaux marocains des maladies professionnelles, il s'agit du tableau n° 1-1-13 bis relatif au cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante.

⁸ Loi 18-12 relative à la réparation des accidents du travail promulguée par le Dahir n° 1-14-190 du 29 Décembre 2014 et publiée au bulletin officiel n° 6328 du 22 Janvier 2015.

⁹ Note ministérielle du ministre de l'Emploi et des Affaires sociales n° 659/15 du 16 avril 2015 relative à l'explication de la loi 18-12.

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Cancer broncho-pulmonaire primitif.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux directement associés à la production des matériaux contenant de l'amiante. - Travaux nécessitant l'utilisation d'amiante en vrac. - Travaux d'isolation utilisant des matériaux contenant de l'amiante. - Travaux de retrait d'amiante. - Travaux de pose et de dépose de matériaux isolants à base d'amiante. - Travaux de construction et de réparation navale. - Travaux d'usinage, de découpe et de ponçage de matériaux contenant de l'amiante. - Fabrication de matériels de friction. - Travaux d'entretien ou de maintenance effectués sur des équipements contenant des matériaux à base d'amiante.

Tableau 7 : Exemple de tableau de maladie professionnelle : Tableau n° 1-1-13 bis relatif au cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante — Source : Arrêté du ministre de l'emploi et des affaires sociales n° 160-14 du 21 janvier 2014 (BO n° : 6306 du 06 Novembre 2014, pp : 4458-4484).

C. Tableaux des maladies professionnelles consacrés cancer broncho-pulmonaire

Au Maroc, Il existe 13 tableaux de maladies professionnelles¹⁰ consacrés au CBP, il s'agit de tableaux aux numéros suivants :

¹⁰ Arrêté du ministre de l'emploi et des affaires sociales n° 160-14 du 21 janvier 2014 (BO n° : 6306 du 06 Novembre 2014, pp : 4458-4484).

Numéro du tableau	Intitulé du tableau
Tableau n°1.1.4ter	Affections cancéreuses broncho-pulmonaires primitives causées par l'inhalation de poussières de cobalt associées au carbure de tungstène avant frittage.
Tableau n°1.1.6	Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux.
Tableau n°1.1.6bis	Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales.
Tableau n°1.1.6ter	Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs renfermant des arséno-pyrites aurifères.
Tableau n°1.1.8ter	Cancers provoqués par les opérations de grillage des mattes de nickel.
Tableau n°1.1.12	Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite).
Tableau n°1.1.13bis	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante.
Tableau n°1.1.14bis	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières ou fumées renfermant du cadmium.
Tableau n°1.1.17bis	Affections consécutives au travail au fond dans les mines de fer.
Tableau n°1.1.19ter	Affections cancéreuses causées par l'acide chromique et les chromates et bichromates alcalins ou alcalino-terreux ainsi que par le chromate de zinc.
Tableau n°1.2.18	Affections malignes provoquées par le bis (chlorométhyle) éther.
Tableau n°1.2.22 bis	Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, les huiles de houille, les brais de houille et les suies de combustion du charbon.
Tableau n°2.1	Affections provoquées par les rayonnements ionisants.

Tableau 8 : Liste des tableaux de maladies professionnelles consacrés au cancer broncho-pulmonaire.

Au Maroc, comme en France, les tableaux des maladies professionnelles consacrées au CBP n'englobent pas tous les cancérrogènes responsables de cette maladie même ceux qui sont classés cancérrogène certains pour l'homme par le CIRC (Groupe 1). Ainsi le chlorure de vinyle bien qu'il soit un cancérrogène avéré pour le poumon (classé niveau 1 par le CIRC) et qui fait l'objet d'un tableau bien distinct dans la liste des maladies professionnelles (tableau n° : 1.3.3 pour le Maroc et n° : 25 pour la France : *Affections consécutives aux opérations de polymérisation du chlorure de vinyle*), ne cite pas le CBP comme étant une conséquence de l'exposition à cette substance bien qu'il cite d'autres affections cancéreuses causées par lui comme l'angiosarcome.

D'autre part, le CBP induit par le cobalt (associé au carbure de tungstène avant frittage) est bien reconnu comme maladie professionnelle et fait l'objet d'un tableau spécialement conçu pour lui (tableau n° : 1.1.4 ter pour le Maroc et n° : 70 ter pour la France : *Affections cancéreuses broncho-pulmonaires primitives causées par l'inhalation de poussières de cobalt associées au carbure de tungstène avant frittage*), cependant, cet agent n'est classé que cancérrogène probable (Groupe 2A) et non pas cancérrogène certain (Groupe 1) par le CIRC.

Le document suivant (tableau 9) illustre les différentes substances donnant lieu à une indemnisation au titre de CBP en tant que maladie professionnelle selon les tableaux marocains et ses correspondances selon le système français ainsi que leurs niveaux de cancérogénicité selon le CIRC.

Substance cancérogène	Numéro du tableau dans la liste marocaine des maladies professionnelles	Tableau correspondant en France (à titre indicatif)	Niveau de cancérogénicité selon la classification du CIRC
Acide chromique	1.1.19 ter	10ter	1 (cancérogène) ¹
Chromates et bichromates alcalins ou alcalino-terreux	1.1.19 ter	10ter	1 (cancérogène) ¹
Chromate de zinc	1.1.19 ter	10ter	1 (cancérogène) ¹
Amiante	1.1.13bis	30bis	1 (cancérogène)
Arsenic et ses composés minéraux	1.1.6	20bis	1 (cancérogène)
Poussières ou de vapeurs arsenicales	1.1.6 bis	20bis	1 (cancérogène)
poussières ou de vapeurs renfermant des arséno-pyrites aurifères.	1.1.6 ter	20bis	1 (cancérogène)
Bi-chlorométhyl-éther	1.2.18	81	1 (cancérogène)
Chlorométhyléther	1.2.18	81	1 (cancérogène)
Cadmium	1.1.14bis	61bis	1 (cancérogène)
Cobalt (<i>Associé au carbure de tungstène avant frittage</i>).	1.1.4ter	70ter	2 B (cancérogène probable) ²
Goudrons de houille	1.2.22 bis	16bis	1 (cancérogène)
Huiles de houille	1.2.22 bis	16bis	1 (cancérogène)
Brais de houille	1.2.22 bis	16bis	1 (cancérogène)
Suies de combustion du charbon	1.2.22 bis	16bis	1 (cancérogène)
Nickel (<i>Lors des opérations du grillage des mattes uniquement</i>).	1.1. 8 ter	37ter	1 (cancérogène) ³
Fer (<i>Lors du travail au fond dans les mines de Fer uniquement</i>).	1.1.17 bis	44bis	1 (cancérogène) ⁴
Rayonnements ionisants (<i>Par inhalation uniquement</i>).	2.1	6	1 (cancérogène)
Silice cristalline (<i>Sous forme de quartz, cristobalite ou tridymite</i>).	1.1.12 (<i>En tant que complication de la silicose chronique</i>).	25 (<i>En tant que complication de la silicose chronique</i>).	1 (cancérogène) ⁵

¹ Composés du chrome hexavalent.

² Cobalt associé au carbure de tungstène, le cobalt tout seul étant classé 2 A (cancérogène possible).

³ Composés du nickel.

⁴ Fonderie de fer et d'acier.

⁵ Sous forme de quartz ou cristobalite.

Tableau 9 : Liste des différentes substances donnant lieu à une indemnisation au titre de cancer broncho-pulmonaire en tant que maladie

professionnelle - Source : Arrêté du ministre de l'emploi et des affaires sociales n° 160-14 du 21 janvier 2014 (BO n° : 6306 du 06 Novembre 2014, pp : 4458-4484).

IV. Evaluation des expositions professionnelles en population générale

De façon générale, l'évaluation des expositions dans les études épidémiologiques doit être valide et précise car la probabilité de détecter une association entre une exposition et une maladie est étroitement liée à la qualité de l'évaluation de l'exposition [206]. En effet, une mauvaise évaluation de l'exposition entraîne classiquement des erreurs de classements qui peuvent être différentielles ou non [207, 208]. Les erreurs de classements qui peuvent fausser ou biaiser les résultats (surestimation ou sous-estimation) [207-211].

L'épidémiologie des cancers professionnels nécessite de s'intéresser aux expositions passées, puisque les temps de latence entre l'exposition et la survenue de cancer atteignent couramment plusieurs années [111]. En population générale, la mesure directe des expositions est difficilement applicable et ne permet pas le plus souvent d'estimer les expositions passées. De plus les études de cohortes sont rares. Les études en population générale nécessitent donc en général de reconstituer de façon rétrospective les expositions professionnelles subies par les sujets sur l'ensemble de leur vie professionnelle.

Cette évaluation des expositions est souvent difficile car les procédés industriels, les professions et les tâches exécutées changent au cours du temps. La tendance à l'abaissement des seuils d'exposition des salariés en milieu de travail du fait de l'amélioration de la prévention associée à une mobilité professionnelle et à une polyvalence de plus en plus fortes avec une multitude d'emplois occupés font que les expositions professionnelles sont beaucoup plus difficiles à identifier, à mesurer et à préciser. Les populations homogènes de sujets exposés sont de plus en plus difficiles à trouver et comportent habituellement peu de personnes, les outils épidémiologiques ont donc une sensibilité moindre à cause d'une

classification imprécise de l'exposition.

Par ailleurs, on considère souvent que les cancérogènes entraînant des risques élevés, ont déjà été identifiés [212]. L'évaluation des expositions est donc essentielle dans un contexte où les facteurs de risque qui restent à découvrir seraient probablement responsables de certaines augmentations de risque de cancer même minimales. Cependant ces augmentations de risque peuvent concerner des populations importantes et avoir alors un impact sanitaire considérable [212].

En résumé, l'objectif de l'évaluation des expositions professionnelles est d'estimer les expositions du sujet, sur l'ensemble de sa vie professionnelle, de façon précise pour améliorer la puissance et limiter les erreurs de classement.

Différentes méthodes d'évaluation de ces expositions professionnelles à visée épidémiologique ont été proposées pour surmonter les difficultés citées ci-dessus. En effet, pour estimer les niveaux individuels d'expositions, deux types d'informations principales sont classiquement utilisés dans les études en population générale : le cursus professionnel dit aussi *curriculum laboris* et les questionnaires.

Ces deux types d'information peuvent être :

- Soit utilisés seuls ; C'est le cas lorsque l'intitulé d'emploi -qui trace le cursus professionnel- est utilisé comme le substitut de l'estimation de l'exposition, ou lorsque les questionnaires sont utilisés pour obtenir directement les informations sur les expositions professionnelles à partir des déclarations des sujets.
- Soit complétées par les données de la littérature ou de la connaissance d'experts en hygiène industrielle ; C'est le cas dans les matrices emplois-expositions (MEE) et de l'expertise au cas par cas des dossiers.

Ces différentes méthodes d'évaluation de l'exposition seront alors

détaillées, tout en présentant à chaque fois leurs avantages et leurs inconvénients.

A. Utilisation des intitulés d'emploi

L'histoire professionnelle complète (comprenant une liste de tous les emplois exercés au cours de la vie active, avec pour chacun : la profession ou l'intitulé du poste de travail, le secteur d'activité et les dates de début et de fin) est l'information de base habituellement recueillie dans les questionnaires des études épidémiologiques consacrées aux facteurs professionnels, même si certaines études ne recueillent que le dernier emploi ou l'emploi le plus long. L'intitulé d'emploi (profession et/ou secteur d'activité) a souvent été utilisé comme le substitut le plus basique de l'estimation de l'exposition.

L'avantage majeur de l'utilisation des intitulés d'emploi est sa facilité d'utilisation, notamment dans des études à grande échelle, car cette méthode se base sur des informations relativement faciles à obtenir par un simple questionnaire. De plus, la concordance du cursus professionnel décrit par les sujets par rapport aux données fournies par les entreprises concernées est considérée comme bonne, y compris sur de très longues périodes [213, 214]. Cependant ; il s'agit d'une méthode relativement peu coûteuse.

Ce type d'analyse est utile en effet pour la surveillance épidémiologique des risques professionnels, et il a été fréquemment utilisé en recherche comme première approche exploratoire avant d'entreprendre des études plus approfondies. Aussi, il est utile pour l'identification de professions présentant un risque élevé de certaines pathologies permettant ainsi de générer des hypothèses sur les substances spécifiques potentiellement impliquées. Néanmoins, il n'est pas possible d'identifier ces substances [215]. Elle ne permet pas non plus de prendre en compte la variabilité des expositions au sein d'un même

emploi. En effet, si seuls certains sujets sont exposés à une nuisance particulière au sein d'un groupe exerçant une même profession, les effets de cette nuisance peuvent être masqués et l'excès de risque au sein de cette profession peut ne pas être observé. A contrario, avec cette méthode, une nuisance peut être retrouvée dans plusieurs secteurs ou professions divers et une profession peut exposer à de multiples nuisances, ce qui accroît la difficulté pour mettre en évidence une nuisance avec un effet [214, 216].

Enfin, il faut signaler que la connaissance de l'histoire professionnelle ne signifie pas que l'information disponible sur l'emploi soit de qualité. En effet, même si l'historique professionnel est bien décrit par le sujet, l'opération du codage des professions et secteurs d'activité peut affecter l'évaluation de l'exposition si ce codage n'est pas parfait. Il est donc important de disposer d'une information aussi complète que possible sur les postes, métiers et entreprises afin de pouvoir attribuer le codage le plus pertinent. De plus, le codage de professions ou secteurs d'activité nécessite de bonnes connaissances relatives aux métiers et secteurs professionnels, d'être formé et entraîné à coder en ayant accès aux différents guides de codage. Il est également judicieux de contrôler la qualité du codage, sa reproductibilité afin de garantir une bonne validité des classements et limiter les biais.

B. Déclaration des sujets : les questionnaires

En dehors de l'histoire professionnelle, les questionnaires sont fréquemment utilisés lors des études épidémiologiques pour l'évaluation de l'exposition. Ils permettent d'obtenir les informations relatives aux expositions professionnelles directement à partir des déclarations des sujets.

Une des approches possibles consiste à poser des questions fermées

quant à l'usage de produits ou de techniques particuliers. Cette méthode a l'avantage d'être simple et rapide mais elle a de nombreux inconvénients. D'abord, les sujets peuvent ne pas savoir qu'ils sont ou ont été exposés à une nuisance et ce pour diverses raisons : la méconnaissance de la composition des produits manipulés, leur diversité, leur complexité, leur variabilité au cours du temps, l'emploi de nom commerciaux, les changements de poste et les évolutions techniques. Aussi, le questionnement simple et direct sur l'usage de produits ou de techniques peut donc induire des biais de mémoire en particulier lorsque les sujets participant à l'étude croient que l'exposition à une nuisance proposée confère un risque [206, 210]. Une façon de diminuer ces biais de mémoire est de poser des questions portant sur des facteurs reliés à l'exposition plus faciles à remémorer, comme le poste de travail, l'environnement de travail, le type de tâche effectuée. Par ailleurs une description des tâches réelles permet une meilleure analyse de la variabilité des expositions inter et intra-individuelle.

Afin de limiter la taille des questionnaires pouvant décourager les sujets interrogés, des questionnaires spécifiques de tâches, de profession ou de secteur d'activité ont été développés afin de compléter l'histoire professionnelle [217]. Ce type de questionnaires permet de filtrer les questions les plus pertinentes à poser à un sujet afin d'obtenir son adhésion tout au long de l'interrogatoire : les questions posées correspondant à ses activités, actuelles ou passées, et celles ne le concernant pas sont éludées au préalable par des questions fermées.

Cependant, il existe très peu de questionnaires professionnels standardisés ayant été validés dans ce domaine [218]. Dans ce cadre, deux questionnaires méritent d'être mentionnés : Le Questionnaire de repérage des expositions professionnelles chez les sujets atteints de

cancer bronchique primitif (Q-SPLF) et L'auto questionnaire de repérage des expositions professionnelles (AQREP).

➤ *Le Q-SPLF¹¹ :*

C'est un document élaboré par un groupe de travail de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société française de médecine du travail (SFMT), il est mis à jour en mai 2009 et acquiert le soutien de la ligue contre le cancer.

Ce questionnaire professionnel a pour objectif d'aider au repérage des expositions professionnelles qui ont pu contribuer à l'apparition d'un cancer du poumon. Il est aussi d'une aide assez précieuse pour le malade puisqu'il ouvre l'opportunité d'une éventuelle déclaration en maladie professionnelle. Il ne prétend pas être exhaustif, puisqu'il a fallu, pour des raisons de faisabilité, trouver un compromis entre des listes couvrant un maximum de situations associées à l'exposition à des agents cancérigènes certains pour le poumon, et un outil utilisable au cours d'une activité clinique. Il est conçu pour un usage sous la forme d'un questionnaire dirigé par le médecin ou l'infirmière, et non comme un strict auto-questionnaire.

En 2001, une première version de questionnaire a été testée sur une période de six mois par plusieurs équipes de pneumologues ayant des exercices différents (CHU, CHG, libéraux) pour évaluer sa faisabilité et les difficultés rencontrées. La version proposée en 2002 a pris en compte les remarques formulées par les utilisateurs du questionnaire précédent. Elle a été actualisée en mai 2009 afin d'intégrer certaines modifications de la réglementation française intervenues depuis 2002.

¹¹ Société de pneumologie de langue française et Société française de médecine du travail. Questionnaire de repérage des expositions professionnelles chez les sujets atteints de cancer bronchique primitif. Info Respiration 2002 ; (47) : 13-22.

Disponible sur : www.splf.org/s/IMG/pdf/questCMP-2.pdf

Le Q-SPLF comporte trois parties :

- Une première partie qui permet de balayer les principales circonstances d'exposition à des agents cancérigènes faisant l'objet d'un tableau de maladie professionnelle pour le CBP. Elles sont classées par agents nocifs, avec mention des tableaux de maladies professionnelles correspondants. Concernant l'amiante, qui est la nuisance à l'origine du plus grand nombre de cas pouvant justifier d'une déclaration, des codes couleurs sont proposés pour cibler les cas pour lesquels il est recommandé de faire une demande de reconnaissance en maladie professionnelle.
- Puis une deuxième partie relative aux CBP associés à certaines pneumoconioses, pour lesquels il est recommandé de procéder à une analyse spécifique de données du dossier médical en complément des données d'interrogatoire professionnel, avant de proposer de faire une déclaration en maladie professionnelle.
- En fin, une troisième partie dédiée au repérage d'éventuelles situations d'exposition à d'autres agents non mentionnés dans les tableaux de maladie professionnelle, mais pour lesquels il a été rapporté un excès de CBP dans des études épidémiologiques.

Cependant, il existe certains cancérigènes pulmonaires avérés récemment classés par le CIRC qui n'y figuraient pas (gaz d'échappement Diesel par exemple). En plus, la nomenclature spéciale des métiers calquée sur le modèle français et rédigée en langue française limite son utilisation en dehors de la France et le rend ainsi difficilement envisageable par exemple dans notre contexte marocain.

➤ *L' AQREP¹ :*

¹ Mélanie Varin, Barbara Charbotel, Olivia Pérol, Lionel Perrier, Amélie Massardier-Pilonchéry, et al..
Évaluation d'un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints de

Il a été élaboré par Centre de lutte contre le cancer Léon- Bérard à Lyon en France, en collaboration avec le centre de consultation de pathologie professionnelle des Hospices Civils de la même ville dans le cadre du repérage systématique des expositions professionnelles.

Les informations recueillies par ce questionnaire concernent les données administratives, le niveau d'étude, l'historique professionnel complet (période militaire, emplois occupés, tâches habituelles et occasionnelles effectuées pour chaque emploi, durée, nom, adresse, activité et nombre de salariés de l'entreprise) et une liste de cancérogènes pulmonaires. Cette liste non limitative était établie à partir des nuisances prises en charge au titre des tableaux de maladie professionnelle et de la classification du CIRC. Les patients indiquaient s'ils pensaient avoir été exposés ou non à un ou plusieurs des agents listés et renseignaient le poste associé à cette exposition.

Ainsi, les patients reçoivent l'AQREP par courrier accompagné d'une note d'information et d'une enveloppe T pour le retour du questionnaire. En absence de réponse trois semaines après l'envoi du questionnaire, les patients sont recontactés de façon systématique par téléphone. Le questionnaire est ensuite analysé par un médecin pour évaluer l'indication d'une consultation de cancers professionnels. Cette dernière est retenue s'il est identifié une exposition déclarée par le patient à un cancérogène pulmonaire et/ou des emplois et tâches pouvant y être associés.

Une évaluation préliminaire de ce dispositif a été menée en 2010-2011. Les résultats ont confirmé l'importance des expositions professionnelles chez les patients atteints de CBP et ont permis

cancer bronchopulmonaire. Bulletin du Cancer, John Libbey Eurotext, 2017,104(6), pp.559-564.

<10.1016/j.bulcan.2017.03.014>. <halshs-01526744>

Disponible sur : <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01526744/document>

d'augmenter de façon consistante les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle chez les patients pris en charge à ce centre. Par ailleurs, le repérage préalable par l'AQREP avait permis de réduire de près de la moitié les patients vus en consultation en comparaison à une consultation systématique. Il a été ensuite utilisé lors de l'étude PROPOUMON (2014-2015) où il était proposé à des patients atteints d'un CBP histologiquement confirmé afin de déterminer s'ils doivent bénéficier un rendez-vous pour une consultation dédiée aux cancers professionnels (consultation de pathologie professionnelle).

Cependant, la forme de cet outil (auto-questionnaire) et sa langue de rédaction limitent son utilisation au Maroc par exemple où le niveau culturel est assez bas chez les ouvriers potentiellement exposés aux cancérogènes pulmonaires professionnels.

Généralement, la qualité de l'information obtenue par les questionnaires dépend également du mode d'administration. Le questionnaire auto-administré est bien entendu, le plus simple et le moins cher mais le taux de réponse est habituellement plus faible que pour les autres modes d'administration et le nombre de données manquantes est souvent plus important. Les questionnaires peuvent également être administrés par téléphone, ils peuvent alors être plus complexes puisqu'ils sont administrés par des enquêteurs entraînés. Cependant, Les entrevues directes constituent le meilleur moyen de recueillir des données complexes de façon précise. Elles ont le taux de réponse le plus élevé et un taux de valeurs manquantes plus faible. En revanche, cette démarche peut être longue et coûteuse si le nombre de sujets à interroger est important. Par ailleurs, la construction de questionnaires spécifiques est également longue et fastidieuse.

C. Expertise au cas par cas

L'estimation de l'exposition basée sur le jugement d'experts a été très souvent utilisée dans les études épidémiologiques. Lorsqu'il s'agit d'une démarche structurée, cette méthode associe l'administration d'un questionnaire professionnel détaillé comme il a été décrit dans le chapitre précédent et le jugement de plusieurs experts sur les réponses données pour pouvoir ensuite effectuer un classement entre exposé / non exposé ou pour définir des catégories et des niveaux d'exposition pour chaque sujet.

Cette méthode permet une évaluation au cas par cas au niveau individuel qui prend en compte les tâches réellement effectuées et les conditions effectives d'exposition. Elle est donc en principe plus précise et limite les erreurs de classement. Il existe malgré tous, des erreurs qui sont non différentielles si l'expertise est réalisée sans connaissance du statut malade/non malade du sujet. D'autres difficultés de cette démarche ont été notées [219], notamment la dérive observée au cours du temps dans l'évaluation de l'exposition par des experts. En effet, au fur et à mesure du déroulement de l'évaluation dans une étude, les experts acquièrent de nouvelles connaissances, ainsi à la fin la façon de classer peut-être différente de ce qu'elle était au départ. Une autre difficulté souvent rencontrée est le manque de standardisation de la démarche d'expertise. Il manque, en effet, très souvent dans la plupart des études publiées la définition claire au départ de l'étude des critères utilisés par les experts pour faire l'évaluation de l'exposition et effectuer les différents classements des sujets selon diverses modalités. Le problème le plus important reste néanmoins le fait que les experts vraiment compétents pour ce type d'évaluation sont rares. Il faut, en effet, des connaissances assez larges des risques professionnels pouvant couvrir plusieurs secteurs industriels différents, des techniques, du monde de l'entreprise,

de l'évolution des risques et de l'utilisation des toxiques dans le temps et dans l'espace.

Malgré ces limites, en l'absence de mesures quantitatives, cette méthode est actuellement encore considérée comme la méthode de référence ou « gold standard » [220]. En effet, on considère que grâce à leurs connaissances, les experts ont un meilleur point de vue concernant les expositions que les sujets eux-mêmes. Cependant, peu d'études de validation ont été publiées. Elles ont montré que la concordance entre experts était variable selon les études et les agents [214, 221-223]. Cela suggère que bien que l'expertise puisse être fiable, elle ne l'est pas forcément dans toutes les situations et avec tous les agents. Finalement, la validité du jugement d'experts dans l'évaluation des expositions professionnelles repose aussi bien sur la qualité des données recueillies servant aux experts que sur le nombre, la compétence et l'expérience des experts eux-mêmes.

Cette méthode d'évaluation demande un investissement important à la fois pour l'élaboration du questionnaire, et pour la formation et l'encadrement des enquêteurs et des experts. Il s'agit donc au total d'une procédure lourde et coûteuse surtout en temps, difficile voire impossible à mettre en œuvre dans des études de taille importante.

D. Matrices emplois-expositions

Afin de pallier aux inconvénients du seul intitulé d'emploi, dans les années 1980 *Hoar et al* [224] ont proposé de regrouper les professions présentant des expositions a priori similaires à un facteur de risque en établissant une matrice emplois-expositions (MEE). Une MEE peut être sommairement décrite comme un tableau donnant la correspondance entre des intitulés d'emplois et des indices d'exposition à une ou plusieurs nuisances. Les expositions peuvent ensuite être attribuées

automatiquement aux individus en fonction de leurs intitulés d'emploi.

Les indices d'exposition utilisés dans les MEE étaient au départ simples de type dichotomique (exposé/ non exposé) ou se limitant à la seule durée d'exposition, mais les matrices les plus récentes incorporent désormais des indices beaucoup plus complexes avec la probabilité d'exposition, la fréquence, le niveau, des indices d'exposition semi-quantitatifs voire quantitatifs, et des périodes temporelles permettant de tenir compte de l'évolution des conditions d'exposition au cours du temps etc.

Les indices d'exposition peuvent être élaborés à partir de données de métrologies, il s'agit dans ce cas de matrices dites *a posteriori*. Cette méthode de construction a posteriori est notamment utilisée pour les études en milieu de travail lorsque des données de surveillance environnementale sont disponibles. Lorsqu'aucune donnée métrologique n'est disponible, ou partiellement disponible, il s'agit alors de matrices *a priori*. Une variété de méthodes a été développée pour compléter de telles matrices à partir par exemple d'extrapolation des autres expositions renseignées, par modélisation ou encore par jugement d'expert.

Les matrices construites dans le cadre d'une entreprise précise ou d'un secteur d'activités sont assez courantes, les matrices en population générale sont plus rares et se sont surtout développées depuis 1984 après la publication de *Hoar* [224]. Ces MEE en population générale peuvent servir pour diverses études alors que celles qui ont été construites pour une entreprise donnée ne serviront que pour les études portant sur cette même entreprise. Le choix de la classification des emplois utilisée (internationale ou non) a une grande importance pour la possibilité pratique d'utiliser une matrice dans d'autres études [225].

L'inconvénient principal de ces MEE vient du fait que, par définition, elles ne permettent pas de tenir compte de la variabilité des expositions à l'intérieur d'un emploi ; elles entraînent donc des erreurs de classement,

qui sont cependant non différentielles. En effet, l'évaluation de l'exposition est indépendante des sujets inclus dans l'étude. Elle est basée sur plusieurs sources d'informations qui peuvent se compléter. Elle peut donc être élaborée avant même que les sujets soient inclus dans une étude épidémiologique.

Ces MEE présentent également l'avantage majeur de fournir une évaluation de l'exposition plus précise que le seul intitulé d'emploi en se basant pourtant sur le seul historique professionnel (dont nous avons vu que sa fiabilité est considérée comme bonne et que son recueil est moins sujet au biais de mémoire que la déclaration d'une exposition particulière par un sujet). Elles peuvent donc être utilisées à grande échelle, dans des circonstances où les autres méthodes sont inapplicables.

Les performances des MEE ont été parfois critiquées. Plusieurs auteurs ont comparé leur validité, notamment pour des matrices en population générale [214]. Ces études ont conclu le plus fréquemment à une bonne spécificité, une sensibilité assez faible des matrices et à une faible concordance avec la méthode avec laquelle elles étaient comparées. Ces comparaisons ont cependant souvent utilisé des MEE élaborées dans d'autres pays que celui dans lequel elles étaient utilisées, et les variations vraisemblables d'exposition d'un pays à l'autre ne sont pas prises en compte. Par ailleurs, elles ont souvent utilisé des matrices anciennes qui reposaient sur des catégories professionnelles assez larges (comportant une grande hétérogénéité des niveaux d'exposition) et ne prenaient pas en compte l'évolution des expositions dans le temps. D'autres auteurs ont montré que la concordance des MEE avec d'autres méthodes dépendaient également des substances, et qu'une concordance faible du classement de l'exposition n'était pas toujours associée à une perte de performance dans l'estimation des risques – au moins - avec des MEE récentes [226]. Dans tous les cas, ces

comparaisons posent le problème de la validité de la méthode de référence.

Les MEE peuvent être utilisées pour des études étiologiques mais aussi pour la description des expositions dans une population, pour l'aide au suivi individuel des salariés ou pour l'aide à l'évaluation des risques. Elles sont particulièrement adaptées aux études épidémiologiques en population générale [214]. Afin de limiter les erreurs de classement introduites lorsque le métier se compose de beaucoup de tâches avec une grande variabilité de l'exposition entre ces tâches, le développement des matrices d'exposition basées non plus sur l'intitulé de l'emploi mais sur des tâches est fortement encouragé [227]. Il a également été proposé de réaliser une combinaison entre une matrice et des questionnaires spécifiques, voire une expertise individuelle [225-228].

V. Prévention du cancer broncho-pulmonaire d'origine professionnelle

Comme pour le reste des cancers, le CBP possède un temps de latence assez long, de ce fait les taux importants des cancers professionnels (dont le CBP observés de nos jours ne reflètent pas les moyens de prévention actuels mais plutôt ceux qui devraient être instaurés il y a 20 ou 30 ans. La réduction des CBP d'origine professionnelle dans les prochaines décennies dépend alors de la politique de prévention actuelle, une mission partagée par de nombreux intervenants : les organismes représentatifs des employeurs, des salariés, les organes étatiques, les institutions de la recherche scientifique, les services de médecine du travail, l'inspection du travail etc...

A. Première condition : le sevrage tabagique :

C'est une condition essentielle sans laquelle toute mesure préventive ni même thérapeutique sera sans succès ; c'est certainement la méthode la plus efficace, mais aussi la plus difficile à mettre en œuvre [229]. Cette action nécessite une coopération du malade et une prise en charge correcte avec un addictologue [230]. Le modèle « Entreprise sans tabac » est une aide précieuse à cette approche permettant de lutter contre le tabagisme en entreprise excluant ainsi le tabagisme passif mais également à aider les fumeurs à préparer leur sevrage [231].

Par ailleurs, en dehors de la prévention primaire, lors de l'apparition d'un CBP, le sevrage tabagique est impératif pour les malades a priori guéris (ayant un cancer bronchique non à petites cellules totalement réséqué). Il est recommandé pour les malades en projet curatif (ayant un cancer bronchique à petites cellules limité). Par contre, il ne modifie pas le pronostic pour les malades en projet palliatif (ayant un cancer bronchique non à petites cellules non résecables ou un cancer bronchique à petites cellules disséminé) [232, 233].

B. La prévention en amont du travail :

1. L'arsenal juridique :

Le code du travail marocain¹ et plus particulièrement le décret² fixant les conditions d'utilisation des substances ou préparation susceptibles de porter atteinte à la santé des salariés ou de compromettre leur sécurité, indique l'obligation et les principes de la prévention dans ce cadre particulier. Il regroupe les agents cancérigènes sous la grande famille des substances chimiques dangereuses reconnues sous le terme CMR [111] : cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. En effet, ces textes

¹ Article 287

² Décret n 2-12-431 du 21 Moharrem 1435 (25 novembre 2013)

juridiques imposent notamment à substituer l'agent dangereux (cancérogène pulmonaire dans notre cas) par un agent moins dangereux lorsque ceci est possible sur le plan technique. Quand la substitution est impossible, l'employeur est tenu de mettre en œuvre tous les moyens permettant d'éviter l'exposition (système clos, moyens de protection collective ou individuelle etc..). D'autres textes généraux ou spécifiques à un agent cancérogène bien précis (amiante, benzène, ect..) illustrent davantage les modalités de cette prévention [234].

En France, le sujet prend une ampleur beaucoup plus importante puisque la responsabilité même de l'Etat est engagée à côté de celle de l'employeur [235]. En effet, depuis que le Conseil d'Etat français a rendu ces quatre fameuses décisions qui reconnaissent la responsabilité de l'Etat du fait de la carence fautive à prendre les mesures de prévention dans le cas de l'amiante³, la responsabilité de l'employeur n'est plus seule en cause ; ce conseil affirme que *"Il incombe aux autorités publiques de se tenir informées des dangers que peuvent courir les travailleurs et d'arrêter les mesures les plus appropriées pour limiter, voire éliminer, ces dangers"*.

2. La recherche scientifique :

La recherche scientifique en toxicologie industrielle et en épidémiologie constituent un grand support à la prévention permettant ainsi de guider et de cibler les actions préventives.

En effet, certes, les cancérogènes professionnels sembleraient mieux identifiés et relativement maîtrisés depuis une trentaine d'années, cependant, l'augmentation continue des secteurs professionnels et l'apparition de nouveaux agents cancérogènes fait que les connaissances sur ces derniers doivent être constamment actualisées. La recherche

³ Décisions n° : 241150, 241151, 241152 et 241153

scientifique dans ce domaine permet d'éliminer les nombreux biais causés par la mauvaise connaissance des natures et des niveaux d'exposition professionnelle et les nombreux facteurs de confusion comme les expositions professionnelles associées à autres cancérrogènes extraprofessionnels tel le tabac [236].

Sur le plan expérimental, elle permet de multiplier les tests de mutagénèse ou de cancérogénèse in vitro pour mieux connaître les cancérrogènes et déceler leur mécanismes d'action.

Au Maroc, ce domaine souffre d'une grande insuffisance et la recherche scientifique dans ce cadre reste très timide, probablement car il n'existe à ce jour qu'un seul service universitaire de médecine du travail et sans qu'il y ait aucun centre national de pathologie professionnel présumé être la principale source d'information sur toute pathologie professionnelle, CBP entre autres [237]. A ce titre, la France dispose du Réseau National de Vigilance et Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P), qui regroupe tous les centres de consultations de pathologies professionnelles, pour mieux repérer les étiologies professionnelles émergentes et suivre l'évolution des maladies professionnelles connues [238].

3. Les politiques gouvernementales de prévention :

Dans ce sens, le Maroc dispose du Plan national de prévention et de contrôle du cancer 2010-2019 qui vise à présenter une stratégie globale et intégrée pour la lutte contre le cancer [239]. Néanmoins ce plan comme la politique gouvernementale dans ce sens, reste principalement orienté vers la modification des comportements individuels (tabagisme, alcool, alimentation, rayons UV...) qui sont considérés comme responsables d'une part très importante des cancers. Il n'accorde donc pas une grande importance aux agents cancérrogènes professionnels.

Aussi, il faut souligner que les campagnes de prévention sur ce sujet menées par l'Etat sont médiocres vu que ce sujet ne constitue pas une priorité chez les instances représentatives des salariés qui demeurent encore mal informés des différents facteurs cancérigènes professionnels.

C. La prévention primaire :

La prévention primaire en matière du CBP d'origine professionnelle consiste à en supprimer les causes. Il s'agit donc d'éviter l'exposition des salariés aux agents ou procédés cancérigènes connus.

1. Repérage des expositions à des cancérigènes :

Il s'agit de la première étape dans le schéma préventif et consiste à repérer les agents et procédés cancérigènes, cette action permet de disposer d'un inventaire tenu à jour des produits utilisés dans l'entreprise, mais aussi stockés, émis ou en phase d'être éliminés avec des informations sur les dangers que chacun représente. Plusieurs sources d'information sont disponibles à cette fin [240] :

a) *Etiquetage :*

L'étiquette est une information destinée à l'utilisateur, elle est apposée par le fournisseur et renferme des informations utiles sur le produit en question (nom de la substance ou du mélange, pictogrammes de danger, mentions d'avertissement et de danger, conseils de prudence, coordonnées du fabricant).

b) *La Fiche de Données de Sécurité (FDS) :*

Elle est obligatoire pour tout produit chimique dangereux, elle comprend des informations nécessaires à la prévention des risques et à la sécurité des utilisateurs et en particulier celles en rapport avec la nocivité des produits dont leur caractère cancérigène éventuel. Elle est

élaborée et transmise par le fournisseur. Les FDS doivent être disponibles en arabe et en français et tenues à jour.

c) Les fiches toxicologiques de l'INRS⁴ :

Elles comportent des Informations toxicologiques et réglementaires, ainsi que des recommandations d'utilisation. Il s'agit d'un travail de synthèse sur plus de 300 substances chimiques très utilisées en milieu de travail. Ces fiches complètent les FDS fournies par les fabricants.

d) Classification du CIRC⁵ pour les produits cancérigènes :

Il s'agit d'une classification en quatre groupes selon le degré cancérigénicité des substances chimiques compte tenu des preuves scientifiques actuelles.

e) Tableaux des maladies professionnelles⁶ :

Ces tableaux conçus pour prouver l'existence d'une maladie professionnelle chez les travailleurs exposés, présente pour chaque risque professionnel (substances chimiques cancérigènes entre autres) qui peut donner lieu à une maladie professionnelle (dont le CBP) un listing des travaux exposant à ces risques. Au Maroc 13 tableaux de maladies professionnelles sont consacrés au CBP professionnel.

2. Détermination des conditions d'exposition au cancérigènes :

Après leur repérage, il convient de préciser les conditions d'exposition aux agents cancérigènes identifiés (nature, niveau et durée de l'exposition). Cette étape qui fait impliquer d'autres intervenants du domaine de la prévention au travail (métrologistes, ergonomes,

⁴ Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ; Organisme français à but non lucratif chargé de la recherche scientifique en matière de la santé et de la sécurité au travail.

⁵ Centre International de recherche sur le Cancer ; Organisme de l'OMS chargé de la recherche scientifique sur le cancer dans le monde et la classification des cancérigènes.

⁶ Arrêté du ministre de l'emploi et des affaires sociales n° 160-14 du 21 janvier 2014 (BO n° : 6306 du 06 Novembre 2014, pp : 4458-4484).

toxicologues etc..) permet de caractériser les niveaux d'exposition à la substance chimique en question et de les comparer aux niveaux d'exposition réglementaires : les valeurs limites d'exposition (VLE) et les valeurs moyennes d'exposition (VME) [241]. Concernant ces valeurs, il existe au Maroc un texte réglementaire pour la plupart des substances chimiques dangereuses⁷ et un autre spécial aux fibres de l'amiante⁸.

Ces mesurages doivent être effectués par des organismes qualifiés.⁹

3. Exploitation des données :

Toutes les informations recueillies aident à l'élaboration de la Fiche d'Entreprise (FDE), un document légal¹⁰ tenu et régulièrement mis à jour par le médecin du travail et dans lequel figure toutes les informations relatives à l'exposition des salariés aux risques professionnels, entre autres aux agents cancérigènes pulmonaires. Ce document assimilé à une cartographie des risques en entreprise permet une meilleure recherche, conception et planification des mesures de prévention adaptées à chaque cas de figure [205].

4. Planification de l'action préventive :

La méthodologie suivie lors des actions de prévention du CBP d'origine professionnelle obéit aux mêmes règles et méthodes adoptées pour la prévention du risque chimique en général avec certaines particularités propres aux substances dangereuses et particulièrement cancérigènes : les CMR (Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques) [242]. Ainsi la

⁷ Arrêté du Ministre de l'Emploi et des Affaires sociales n° 4576-14 du 24 décembre 2014 fixant les valeurs limites d'exposition professionnelle à certains produits chimiques dangereux ; B. O. n° 6454, pp. 478-481.

⁸ Arrêté conjoint du ministre de l'emploi et de la formation professionnelle, de la ministre de la santé, du ministre de l'industrie, du commerce et des nouvelles technologies et de la ministre de l'énergie, des mines, de l'eau et de l'environnement n° 3352-10 du 17 kaada 1431 (26 octobre 2010) fixant la valeur moyenne d'exposition aux fibres d'amiante dans le milieu du travail ; B.O. n° 5906, p. 7.

⁹ Arrêté du ministre du travail et de l'insertion professionnelle n° 1280-18 du 15 mars 2018 fixant les conditions et les modalités de qualification des organismes pour effectuer les mesures de concentration des agents chimiques pouvant présenter un risque pour la sécurité et la santé des salariés ; B. O. n° 6700, pp. 1564-1565.

¹⁰ Article 325 du code du travail.

chronologie des actions est menée selon cinq grands niveaux d'action d'ordre prioritaire décroissant :

- Suppression du produit dangereux (cancérogène).
- Substitution dudit produit à défaut.
- Recours aux techniques d'ingénierie industrielle pour réduire l'exposition à cet agent.
- Utilisation des moyens de protection collective.
- Utilisation des moyens de protection individuelle.

a) Suppression et substitution du produit cancérogène :

La suppression ou à défaut, la substitution des produits et procédés cancérogènes sont les mesures de prévention prioritaires, qui s'imposent à l'employeur. En ce qui concerne la substitution, il existe des fiches d'aide à la substitution disponibles sur le site de l'INRS [243]. Toutefois, cette substitution n'est envisageable que lorsqu'il existe un produit aussi efficace et moins ou pas dangereux, et qui ne présente pas par ailleurs d'autres risques.

b) Solutions d'ingénierie et moyens de protection collective :

Si la substitution des substances cancérogènes se révèle techniquement impossible, des solutions d'ingénierie ainsi que des moyens de protection collective seront mis en place, ces deux méthodes doivent permettre de réduire les quantités de produits dangereux, le nombre de salariés exposés ou encore la fréquence ou la durée des expositions afin de réduire autant que possible le niveau du risque. Plusieurs procédés sont proposés pour arriver à cette finalité [244] :

- L'utilisation des systèmes en vase clos, qui assurent le confinement maximal, évitant ainsi tout contact entre les opérateurs et les produits utilisés. Une vigilance renforcée doit être instaurée chaque

fois qu'il y a nécessité de la rupture du confinement (opérations de maintenance, de réparation et d'essais...),

- Le capotage des machines, pour réduire les risques d'éclaboussures et éviter le contact avec les produits,
- La délimitation, le balisage et la signalisation des zones à risques,
- La ventilation et l'aération des lieux de travail afin de limiter la concentration de l'ensemble des substances cancérigènes dans l'air ambiant et de réduire le temps d'exposition,
- La mise en place d'installations de dépoussiérage avec une extraction de l'air chargé de poussière tout en utilisant un système de collecte par des ventilateurs, avant le rejet dans l'atmosphère,
- Le captage à la source avec un système d'aspiration intégré,
- L'isolation des matériels et postes de travail par des cloisons pour empêcher les agents cancérigènes de se répandre dans l'atmosphère de l'atelier,
- La réduction du nombre de travailleurs exposés, en mécanisant et en automatisant les procédés cancérigènes et en limitant l'accès aux produits cancérigènes,
- Le strict respect et contrôle périodique des valeurs limite d'exposition (VLE),
- La mise en place de procédures de stockage adaptées pour lutter contre les fuites et les déversements de produits cancérigènes tout en illustrant les consignes de stockage indiquant clairement les risques et les mesures à prendre en cas d'accidents.

c) La protection individuelle :

Le port des équipements de protection individuelle (EPI) comme le masque à cartouche pour éviter l'inhalation des substances ainsi que les gants ou vêtements de protection chimique ne constitue que des solutions de complément, lorsque les mesures collectives apparaissent

insuffisantes ou pour des opérations ponctuelles ou d'urgence [244]. En effet, ces EPI peuvent être portés de manière inefficace ou temporaire du fait de leur inconfort comme ils peuvent devenir rapidement défectueux.

d) Autres mesures :

D'autres mesures permettent d'optimiser les actions de préventions citées auparavant, il s'agit notamment de [244]:

- Le respect des règles d'hygiène générale et corporelle.
- La formation et l'information des salariés sur les risques liés à chaque produit et les précautions à prendre ; la formation des nouveaux arrivants sur la manipulation des produits ; information sur la procédure à suivre en cas d'exposition accidentelle etc...
- La mise en place de mesures spéciales pour s'assurer que les produits cancérogènes ne soient pas transportés par les travailleurs à leur domicile sur leurs vêtements. En effet, des douches et des vestiaires appropriés doivent être mis à la disposition pour que le rangement des tenues de ville et des tenues de travail soit séparé.
- Entretien et vérification périodiques des moyens de protection individuelle et collective.
- Mise en place de protocoles d'urgence pour la gestion des accidents ou incidents impliquant ces produits (intoxication accidentelle).

D. La prévention secondaire : la surveillance médicale

Même appliquée rigoureusement, la prévention primaire n'est pas nécessairement infaillible, une surveillance médicale régulière, à visée de dépistage s'impose pour un contrôle des expositions des travailleurs. Dans ce cas précis, les salariés exposés au risque cancérogène bénéficient d'une surveillance médicale renforcée [245] dont les grands traits peuvent être schématisés ainsi :

- L'employeur doit tenir une liste actualisée des salariés exposés à un risque cancérigène (ou chimique en général) dite : Liste d'exposition. Elle mentionne les caractéristiques de l'exposition à ces agents (nature, durée, ampleur...).
- Ces mêmes caractéristiques doivent figurer sur un document établi par l'employeur et délivré au salarié : La fiche d'exposition. Elle comporte en plus des renseignements sur les résultats des contrôles aux expositions et les expositions accidentelles le cas échéant.
- Egalement, il y a obligation d'effectuer un examen médical préalable chez tout salarié affecté aux travaux exposant à un agent cancérigène (en dehors de l'examen d'embauche).
- Lors de cet examen, le médecin du travail peut prescrire des examens complémentaires et des examens nécessaires pour la surveillance biologique des expositions aux agents chimiques, c'est à lui tout seul dont revient la décision de demander ainsi que le choix ces examens selon sa conviction. Néanmoins pour certains cancérigènes, des textes de lois prévoient obligatoirement certains examens complémentaires spéciaux à pratiquer de même que leur périodicité (radiographie thoracique + spirométrie annuelles en cas d'exposition à l'amiante¹¹). Lors de ces examens, si le médecin du travail constate un cas de dépassement d'une valeur limite biologique, il en informe l'employeur sous une forme non nominative.
- La fiche d'aptitude médicale établie par le médecin du travail à la fin de cet examen doit mentionner l'absence de contre-indications médicales à l'exposition au risque.

¹¹ Décret no 2-98-975 du 23 janvier 2001 relatif à la protection des travailleurs exposés aux poussières d'amiante. B. O. n° 4870, pp. 192-194.

- Ledit salarié doit bénéficier également d'un examen périodique dont la rythmicité est déterminée par le médecin du travail. Ces visites périodiques peuvent être demandées également par le salarié ou par l'employeur. En cas d'anomalie, tout le personnel concerné doit bénéficier d'un examen médical.
- Le dossier médical du salarié doit stipuler la nature du travail effectué, la durée des périodes d'exposition et les résultats des examens médicaux. Ces informations seront retranscrites dans la fiche d'exposition. Le dossier médical doit être conservé 50 ans après la cessation de l'exposition.
- Dans certains pays comme la France, il existe aussi un suivi post professionnel, il concerne les salariés qui ne sont plus exposés à l'agent cancérigène et ceux qui partent à la retraite pour qu'ils continuent à être surveillés.

E. La prévention tertiaire :

Vu le pronostic sombre du CBP, cette prévention ne suscite pas un grand intérêt. En effet, l'objectif de cette prévention est de réinsérer les salariés dans leur travail après leur guérison et retour au travail. Cependant la survie à cinq de ce cancer limite énormément cette éventualité.

Néanmoins, cette modalité de prévention pourrait assurer pour les CBP qui se déclareraient en tant que maladie professionnelle, une réparation du dommage subi (compensation pécuniaire) pour le salarié en question et une amélioration à posteriori des modalités de l'évaluation des risques pour la collectivité [205].

Deuxième partie :

Evaluation du cancer broncho-pulmonaire
d'origine professionnelle au Maroc : Expérience du
CHU *Ibn Sina* de Rabat

Introduction

Qualifié d'être un problème épineux de santé publique à l'échelle internationale, le cancer broncho-pulmonaire (CBP) constitue la première cause de mortalité par cancer dans le monde [1]. En effet, c'est la première cause de décès par cancer chez l'homme et la deuxième, après celui du sein chez la femme [3]. Son pronostic est très sombre avec moins de 5% de survie à 5 ans.

Bien que le tabagisme soit le principal facteur de risque, les études récentes montrent une recrudescence des facteurs professionnels et environnementaux dans la genèse de cette pathologie [22,24]. En effet, plusieurs cancérogènes professionnels sont incriminés dans la genèse de cette néoplasie, certains d'entre eux sont classés cancérogènes certains pour l'homme (groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), les plus importantes sont l'amiante, le diesel, et certains métaux tel le chrome, le nickel, le béryllium, le cadmium, l'arsenic et silicium (sous forme de silice cristalline) [102].

Il n'existe pas de spécificités du CBP d'origine professionnelle, cependant, certains arguments permettent d'étayer la relation entre un CBP et une exposition professionnelle, tel est le cas du parcours professionnel [111].

Au Maroc, selon le registre du cancer du grand Casablanca un cancéreux sur quatre est porteur d'un CBP [62]. Cela dit, la revue de la littérature concernant une étude sur le CBP d'origine professionnelle est rarissime et certains travaux initiés dans ce sens n'ont pas pu voir le jour.

L'objectif de notre étude étant la réalisation d'une enquête épidémiologique prospective dédiée à l'évaluation de l'origine professionnelle du cancer broncho-pulmonaire chez les malades du service de pneumologie au CHU de rabat sur une période de trois ans à de 2015 à 2017 dans le cadre d'un projet de recherche doctorale auprès du centre des études doctorales des sciences de la vie et de la santé en

collaboration avec le l'UFR de pneumologie de la faculté de médecine de Rabat et le service de pneumologie du CHU de Rabat. Cette recherche permettrait d'instaurer l'ébauche d'un profil épidémiologique du CBP professionnel dans notre pays.

Des objectifs spécifiques encadrent également cette recherche au sein de la population étudiée :

- Corréler les cas des CBP professionnels retrouvés lors de notre étude aux données cliniques, morphologiques et anatomo-pathologiques.
- Lister les nuisances professionnelles responsables de cette pathologie dans notre contexte marocain.
- Répertorier les principales activités professionnelles à risque de ce cancer dans notre pays.
- Proposer aux malades ayant les critères requis une réparation en au titre des maladies professionnelles indemnifiables.

Population et méthodes

Préambule :

Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective qui s'est déroulée sur trois ans à partir de 2015 et qui a intéressé des malades atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif hospitalisés au service de pneumologie du CHU *Ibn Sina* de Rabat pour l'évaluation de l'origine professionnelle de leur néoplasie.

Le choix de la méthodologie suivie dans cette étude nous a été dicté alors par sa nature particulière. En effet, la littérature nous informe que l'évaluation des expositions professionnelles repose sur la collecte de certaines informations principales qui sont classiquement utilisés dans les études en population générale [246] : le cursus professionnel à travers l'utilisation des intitulés d'emplois et les questionnaires (déclarations des sujets). Chacun de ces deux méthodes peut être utilisé soit tout seul, soit complété par les données de la littérature, à travers l'utilisation des matrices emplois-expositions (MEE) ou par les connaissances des experts en santé et sécurité au travail (un travail de synthèse avec une expertise au cas par cas des dossiers) (cf. CBP et origine professionnelle) [246].

I. Choix de la méthodologie :

Sur les quatre méthodes de l'évaluation des expositions professionnelles suscitées, nous avons choisi de combiner deux méthodes pour notre étude [212]. En effet, nous avons opté pour les déclarations des sujets à travers un questionnaire et qui seront complétées par un travail de synthèse et analyse du cas par cas pour ces expositions. Nous avons choisi cette option car ce sont ces deux méthodes qui nous paraissent les plus pratiques, apportant le plus d'informations pertinents pour notre étude mais surtout car elles sont reproductibles et en concordance avec notre contexte marocain.

L'intitulé des emplois nous ne l'avons pas utilisé du moment que les déclarations des sujets offrent davantage d'informations que cette méthode, d'autant plus que nous ne disposons pas d'une liste marocaine des intitulés codifiés qui servira à cette fin et les listes internationale et/ou française ne sont pas adaptées à certains métiers spécifiques du contexte marocain.

Les matrices emplois-expositions (MEE) souffrent du manque de sensibilité [214] mais surtout elles présentent l'inconvénient de ne pas être applicables dans le contexte marocain : dossier médical de santé au travail contenant rarement la chronologie des expositions professionnelles, impossibilité d'affirmer certaines informations dont dépend l'usage d'une MEE, telle par exemple la taille des particules du quartz dans le sable pour évaluer l'exposition la silice cristalline chez un maçon.

Ainsi, le questionnaire de notre étude comportait deux parties : une première, pour le recueil des informations relatives au malade (déclarations du patient et données du dossier médical) et une deuxième, consacrée à un travail de synthèse relatif au repérage des expositions professionnelles pour chaque cas ; cette partie devra se solder par la conclusion de s'il s'agit d'un CBP d'origine professionnelle ou non.

II. Questionnaire de l'étude :

Le support de notre étude est un questionnaire individuel, anonyme, et adapté de telle manière à ce qu'il réponde à notre objectif. Il est divisé en deux grandes parties (le questionnaire est joint dans l'annexe : Annexe 1).

- La première partie dite : Recueil des informations, elle comprend des informations récoltées auprès des déclarations des malades et du contenu de leurs dossiers médicaux, elle subdivisée en trois rubriques :

- Les caractéristiques générales du malade : qui comporte quatre sous rubriques :
- Les caractéristiques physiques (âge, sexe, poids, taille, IMC...),
 - Les conditions de la vie sociale (vie en couple, enfants à charge),
 - Les habitudes : toxiques (tabac, cannabis, narguilé, alcool et drogues dures) et autres (café, thé, prise de médicaments, sport et activités de loisir),
 - Les antécédents : (antécédents de pathologie pulmonaire, autres antécédents personnels et les antécédents familiaux).

En effet, l'indice de masse corporelle (IMC) se calcule en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres (kg/m^2). L'Organisation mondiale de la santé a proposé la classification suivante : Maigreur : ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), poids normal : (IMC entre 18,5 et 24,9), surpoids : (IMC entre 25 et 29,9 kg/m^2), obésité classe 1 : (IMC entre 30 et 34,9 kg/m^2), obésité classe 2 : (IMC entre 35 et 39,9 kg/m^2), obésité classe 3 : ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$) [247].

La consommation tabagique est évaluée en nombre de cigarettes fumées par jour et en paquets-années, celle du cannabis l'est par le nombre de joints ou de calumets quotidiennement pris [248].

Un sujet était qualifié comme étant ancien tabagique ou ancien cannabique si le sevrage est survenu au moins un mois avant la date du diagnostic de la maladie [248].

La consommation d'alcool est quantifiée en nombre de verres par jour. Un verre traditionnel apporte à peu près la même quantité d'alcool pur, soit 10g : un verre de 10 cl de vin à 12° = un verre de 25 cl de bière à 5° = un verre de 3 cl de whisky à 40° = un verre de 7 cl d'apéritif à 18° [248].

De même, un sujet était qualifié comme étant ancien alcoolique si le sevrage est survenu au moins un mois avant la date du diagnostic de la maladie [248].

- Les caractéristiques professionnelles : comportant des données relatives aux conditions du travail (profession actuelle et antérieures et leurs durées, substances fréquemment manipulées, moyens de protection collective et individuelle utilisés, couverture par la médecine du travail, horaires du travail, ancienneté, revenu, couverture sociale, choix de la profession, accidents du travail et maladies professionnelles...). En effet, l'analyse de la fonction occupée se faisait en trois étapes ; la première définit le secteur d'activité, la seconde concerne le métier effectivement exercé et enfin la troisième précise, par des questions complémentaires, les tâches effectuées et leurs caractéristiques.
- Les données médicales : comportant un recueil des signes cliniques présentés par le malade ainsi que le résultat des différents examens complémentaires pratiqués. Cette rubrique comporte également une mention sur la classification de la tumeur et le traitement proposé. La classification TNM utilisée est celle de la version 2009.

- La deuxième partie est dite : Repérage des expositions professionnelles, elle conçue pour un travail de synthèse pour prédire de l'origine professionnelle de la maladie, elle comprend des informations relatives aux :
 - L'identification des cancérogènes associés aux métiers pratiqués dont ceux à tropisme pulmonaire.
 - Leur classification selon le CIRC en cancérogènes pour l'homme (Groupe 1, 2A, 2B, 3 ou 4) et en cancérogènes pour l'homme pour les poumons (liste a ou b).
 - La réalité de l'exposition aux cancérogènes lors de la pratique des métiers mentionnés par les malades (exposition certaine, probable ou possible).
 - La fréquence de l'exposition au cancérogène (exposition permanente, discontinue ou sporadique).
 - Durée de l'exposition au cancérogène (en année et en précisant s'elle est supérieure ou non à 10 ans).
 - L'éventualité de l'association de plusieurs cancérogènes pour le poumon à la fois, tout en les identifiant.
 - Une synthèse s'il s'agit d'un CBP d'origine professionnelle ou non et si c'est le cas le degré de conviction selon les critères utilisés (CBP d'origine professionnel avéré, probable ou possible).
 - Dans l'éventualité de l'existence de tous les critères permettant de déclarer ce cas de CBP en tant que maladie professionnelle (MP) indemnisable selon le régime marocain des maladies professionnelles :
 - Le numéro du tableau de la MP
 - Si une déclaration a été faite par le malade et dans le cas contraire la raison de cette abstention.

III. Critères d'inclusion :

De janvier 2015 à décembre 2017, chaque patient ayant un CBP primitif, dont le diagnostic est fait lors de son hospitalisation au Service de Pneumologie du Centre Hospitalier *Ibn Sina* de Rabat et dont le consentement verbal pour la participation à cette enquête était obtenu était inclus dans notre étude.

Sont exclus de notre étude, les sujets atteints de tumeur pulmonaire secondaire, tumeur pleurale, de lymphome et de lymphangite carcinomateuse.

IV. Déroulement de l'étude :

A. Recueil des informations auprès des malades :

Pour chaque patient inclus dans notre étude, les objectifs de ce travail ainsi que les modalités de participation lui étaient expliqués et son accord verbal pour la participation était demandé. Afin de faciliter la récolte des informations complémentaires ultérieures, le numéro de téléphone du patient et un autre d'un membre de sa famille ont été demandés. Tous les patients chez qui nous avons proposé la participation à notre étude étaient d'accord et répondaient avec enthousiasme et beaucoup d'intérêt à nos questions. Néanmoins, un redressement de la conversation selon la chronologie du questionnaire utilisé était souvent nécessaire vu que les patients avaient souvent tendance à s'exprimer sur des détails ne rentrant pas dans les objectifs de notre travail.

Plutôt qu'un questionnaire librement rempli par les candidats, il s'agissait d'une interview directe et volontaire des malades sur la base du questionnaire. Cette attitude était justifiée par plusieurs raisons :

- D'abord, le niveau d'instruction des malades est très hétérogène avec un nombre non négligeable des analphabètes d'autant plus que le questionnaire de l'étude soit rédigé en français.
- Aussi, le recueil des données professionnelles devra être fait obligatoirement par l'enquêteur lui-même pour spécifier le métier exercé d'une manière aussi précise que possible ; à titre d'exemple, il ne suffit pas de mentionner « travail dans le secteur du BTP », d'ailleurs même le terme « maçon » pourrait ne pas suffire quelquefois. En effet, il peut s'agir d'un « maçon bâtisseur », ou « maçon carreleur », ou « maçon ferrailleur » ou « maçon polyvalent », où chacun de ces quatre « mâcons » manipule des matériaux différents les uns des autres exposant ainsi à substances différentes et aux risques différents. A noter enfin que pour certains métiers il faut même s'interroger sur les tâches réellement exécutées pour pouvoir qualifier le métier en question avec précision.
- Enfin, le médecin enquêteur devrait de toute les façons intervenir car il doit recueillir les données médicales des dossiers médicaux des malades et puis faire à posteriori un travail de synthèse pour s'assurer de l'exposition aux cancérogènes et les classer le cas échéant.

La démarche méthodologique que nous avons choisie nous a imposé de faire les entretiens avec les malades au moins en deux temps : un premier temps au lit du malade au service de pneumologie du CHU pour la première partie (données médicales et professionnelles) et un deuxième temps -le plus souvent à travers un appel téléphonique avec le malade- à posteriori pour la deuxième partie (travail de synthèse) à fin de s'assurer de la réalité et des caractéristiques des expositions aux

cancérogènes évoqués par les métiers énoncés auparavant par le malade et de conclure de l'origine professionnelle (ou non) du CBP.

Les entretiens au service se déroulaient moyennement en 15 min, le point fort de ces interviews était la reconstitution du vécu professionnel du malade. La consultation des dossiers nécessitait moyennement 10 min.

B. Travail de synthèse :

1. Stratégie du travail :

Les entretiens téléphoniques nécessitaient un temps variable allant des fois jusqu'à 30 min car cette conversation était souvent interrompue par des questions des malades sur leur maladie mais qui ne se rapportant pas à notre étude dont il fallait répondre ou par des demandes de nature sociale des patients qu'il faut savoir gérer ; de toute les manières cette conversation constituait « une second chance » pour l'enquêteur à fin de rectifier son tir par rapport aux caractéristiques de l'exposition aux cancérogènes associés aux métiers pratiqués par le malade, mais aussi pour ce dernier afin de combler certaines lacunes en rapport avec la connaissance et le pronostic de leur maladie. Pour certains patients d'autres appels étaient nécessaires pour bien cerner certains détails relatifs aux expositions retrouvées. Ce travail de synthèse se déroulait en plusieurs étapes :

D'abord, il est procédé à une détermination de tous les cancérogènes auxquels le malade a été exposé lors de la pratique de ses professions antérieures.

Il s'en suit une sélection des cancérogènes à tropisme pulmonaire tout en définissant leur catégorie (agents cancérogènes pour les poumons avec indications suffisantes pour l'homme : liste (a) ou agents cancérogènes pour les poumons avec indications limitées pour l'homme : liste (b)).

Enfin, une évaluation de la réalité de l'exposition (certaine, probable

ou possible), de sa durée et de sa fréquence (sporadique, discontinue ou permanente) a été réalisée pour chaque nuisance avant de conclure en définissant le cas (CBP d'origine professionnelle certain ou probable ou possible ou absent).

2. Détermination des agents cancérogènes associés aux métiers exercés :

Pour déterminer les agents cancérogènes professionnels associés à chaque métier et à fin de déceler l'éventualité d'une poly-exposition où plusieurs agents cancérogènes professionnels du CBP sont rencontrés simultanément dans un même métier nous nous sommes référés à liste des fiches d'aide au repérage des cancérogènes (FAR) [249] établie et mise à jour régulièrement par l'INRS¹² (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) à cette finalité.

En effet, ces fiches ont pour objectif de faciliter le repérage des agents cancérogènes pouvant être rencontrés dans une activité professionnelle donnée, et plus précisément dans quel poste, pour quelle tâche et avec quelle probabilité de présence. Aussi, chaque fiche est généralement établie par domaine d'activité ou par famille de métier [249]. A titre indicatif, la fiche d'aide au repérage des cancérogènes rencontrés chez les peintres de bâtiment (FAR 8) est donnée comme exemple dans l'annexe (Annexe 2).

Pour plus de crédibilité de cette recherche, un travail de rétrocontrôle a été systématiquement effectué pour chaque cancérogène retrouvé, en déterminant cette fois ci les activités professionnelles

¹² L'INRS est un organisme français à but non lucratif dont la mission principale est la recherche scientifique pour l'identification des risques professionnels ainsi que l'analyse de leurs conséquences pour la santé et la sécurité des travailleurs.

exposant à chaque cancérogène afin de s'assurer de cette relation métier/agent cancérogène.

Pour cette fin, nous nous sommes référés au répertoire toxicologique de la CNESST¹³ (Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail) [250] instauré en ligne sous forme d'un moteur de recherche par substance. Ce répertoire met à disposition des usagers une synthèse d'informations sur plus de 8000 produits dont métiers exposant à ces produits (en plus des caractéristiques des produits, effets toxiques, précautions d'utilisation, etc...).

3. Détermination de la nature et rang du cancérogène :

Pour ne sélectionner que les cancérogènes à tropisme pulmonaire associé au métier mentionné ainsi que pour déterminer sa catégorie, nous nous sommes référés aux données du CIRC¹⁴ (Centre international de recherche pour le cancer) qui définissent ces agents cancérogènes et les départagent en deux listes :

- Liste (a), qui est dédiée aux cancérogènes pour l'homme -à tropisme pulmonaire- avec indications suffisantes. Cette liste comprenant uniquement les cancérogènes classés groupe 1 selon la classification du CIRC pour les agents cancérogènes [101] dits : Cancérogènes certains pour l'homme.
- Liste (b), qui est consacrée aux agents cancérogènes pour l'homme -à tropisme pulmonaire- avec indications limitées. Cette liste regroupe les cancérogènes classés selon le CIRC en groupe 2A : cancérogènes probables pour l'homme et groupe 2B :

¹³ La CNESST étant un organisme auquel le gouvernement du Québec au Canada a confié la promotion des droits au travail, entre autres ceux relatifs à la prévention et la prise en charge de la santé et de la sécurité des travailleurs.

¹⁴ Le CIRC est organisme de recherche sur le cancer de l'OMS, chargé de mener des recherches sur les causes et les mécanismes de la cancérogenèse tout en élaborant des stratégies scientifiques de lutte contre le cancer. Il identifie les facteurs environnementaux et professionnels susceptibles d'accroître le risque de cancer chez l'homme en les classant par ordre de dangerosité. Il publie et met à jour régulièrement des revues (dites monographies) de l'ensemble des connaissances établies sur la cancérogénicité des agents examinés.

cancérogènes possibles pour l'homme [101].

Cette liste comprend également quelques éléments appartenant certes au groupe 1 c'est à dire cancérogène certain pour l'homme, mais qui le sont pour autres organes alors que les preuves scientifiques sur leur pouvoir cancérogène pour les poumons restent limitées.

A noter enfin qu'aucun agent appartenant au groupe 3 (dit : agent inclassable quant à sa cancérogénicité), ou au groupe 4 (dit : agent probablement non cancérogène) n'est retrouvé dans l'une ou l'autre de ces deux listes.

Le tableau suivant récapitule l'ensemble de ces cancérogènes [102].

Liste a : Agents cancérigènes pour l'homme avec indications suffisantes (Groupe 1 : Cancérigènes certains)	Liste b : Agents cancérigènes pour l'homme avec indications limitées (Groupe 2A : Cancérigènes probables et Groupe 2B : cancérigènes possibles)
<p>Amiante (toutes formes) Arsenic et ses composés inorganiques Béryllium et composés du béryllium Bis(chlorométhyl)éther et chlorométhyl méthyl éther (qualité technique) Brais de goudron de houille Cadmium et composés du cadmium Composés du chrome (VI) Composés du nickel Exposition professionnelle associée au processus d'Acheson Fonderies fer et acier Fumées de soudage Gaz d'échappement des moteurs diesels Industrie de fabrication du caoutchouc Gazéification du charbon Métier de peintre Mines souterraines d'hématite Plutonium Poussières de silice cristalline Production d'aluminium Production de coke Radon-222 et ses produits de désintégration Rayons X, Rayons gamma Suie</p>	<p>Bitumes oxydés et leurs fumées lors de travaux de toiture (2A) Bitumes durs et leurs fumées lors de travaux de revêtements d'asphalte coulé (2B) Benzène (1)* Brouillards d'acides forts inorganiques (1)** Carbure de silicium fibreux (2B) Cobalt métallique avec carbure de tungstène (2A) Créosotes (2A) Diazinone (2A) Emissions dues à la friture à haute température (2A) Expositions combinées aux toluènes alpha-chlorés et au chlorure de benzoyle (2A) Fabrication d'électrodes de carbone (2A) Hydrazine (2A) Insecticides non arsénicaux (exposition professionnelle lors de l'épandage et de l'application) (2A) Procédés d'imprimerie (2B) Verrerie d'art, fabrication de verre creux et de verre moulé (2A) 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine (1)***</p>

Tableau 10 : Listing des cancérigènes professionnels présentant des preuves de cancérigénicité pour les poumons pris pour objet de notre étude

Ce tableau n'inclut pas les facteurs non couverts par les monographies du CIRC ; notamment les facteurs génétiques, le statut reproducteur et certains facteurs nutritionnels. Les facteurs non professionnels (atmosphériques, domestiques, tabac... etc. ont été supprimés de la version originale du tableau telle qu'elle est présentée par le CIRC pour avoir un focus sur les facteurs professionnels.

Liste a : "Agents cancérigènes avec preuves suffisantes" signifie qu'une relation causale a été établie entre l'agent et le type de cancer étudié (agent cancérigène), et que le hasard ou les biais pouvant intervenir dans cette relation ont été écartés. Il s'agit de cancérigènes certains pour l'homme.

Liste b : "Agents cancérigènes avec preuves limitées" signifie qu'une relation causale a été établie entre l'agent et le type de cancer étudié (agent cancérigène), mais que le hasard ou les biais ne peuvent être totalement écartés pour expliquer cette relation. Il s'agit de cancérigènes probables ou possibles pour l'homme.

* Le benzène est un cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1) particulièrement pour le système hématopoïétique, cependant les preuves de son pouvoir cancérigène pour les poumons restent limitées.

** Les brouillards d'acides forts inorganiques sont des cancérigènes certains pour l'homme (Groupe 1) particulièrement pour le larynx, cependant les preuves de leur pouvoir cancérigène pour les poumons restent limitées.

*** Le 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine est un cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1), cependant les preuves de son pouvoir cancérigène pour les poumons restent limitées vu que c'est un cancérigène responsable de la genèse de plusieurs cancers à la fois (Cancers combinés) et non pas celui des poumons uniquement.

Source : Monographies du CIRC, volumes 1-122 [102].
Groupe 1 : cancérigènes pour l'homme ; Groupe 2A probablement cancérigène pour l'homme ; Groupe 2B : peut-être cancérigène pour l'homme.

4. Détermination de la durée d'exposition

En ce qui concerne la durée d'exposition, nous avons déterminé un seuil d'une durée d'exposition minimale de 10 ans pour parler d'un CBP d'origine professionnelle. Le choix de ce seuil a été motivé par le fait que la littérature affirme que le temps de latence des CBP professionnels est exceptionnellement inférieur à 10-15 ans [111]. La survenue alors du CBP moins de 10 ans après le début de l'exposition rend donc très douteuse une origine professionnelle [111].

Egalement, la majorité des tableaux des maladies professionnelles au Maroc exige pour les CBP reconnus comme maladie professionnelle une durée minimale d'exposition de 10 ans [205].

5. Détermination de la réalité de l'exposition :

Enfin, pour déterminer la réalité de l'exposition et sa fréquence, nous avons utilisé les mêmes critères utilisés dans deux études antérieures similaires, une française [251] et une belge [252].

A cet égard, la réalité de l'exposition au cancérogène, elle a été jugée :

- Certaine ; si le patient décrit clairement l'utilisation ou l'exposition à l'agent cancérogène.
- Probable ; si la situation de travail est reconnue comme associée à une forte probabilité d'exposition ($\geq 50\%$ des cas), alors que le patient n'en fait pas état.
- Possible ; si la situation de travail est associée à une faible probabilité d'exposition ($< 50\%$ des cas), alors que le patient n'en fait pas état.

6. Détermination de la fréquence de l'exposition :

En ce qui concerne la fréquence d'exposition elle est jugée comme étant [251, 252] :

- Sporadique si la situation exposante au cancérigène représente moins de 5% du temps de travail du sujet (en moyenne sur l'année).
- Discontinue, si la situation exposante au cancérigène représente 5 à 50% du temps de travail du sujet (en moyenne sur l'année)
- Permanente, si la situation exposante au cancérigène représente plus de 50% du temps de travail du sujet (en moyenne sur l'année).

7. Déclaration du CBP en tant que maladie professionnelle :

Enfin, si les données d'une exposition à l'un des cancérogènes pulmonaires en termes de durée, de liste des travaux ayant entraîné une exposition, et du délai de prise en charge répondent aux critères mentionnés dans les tableaux de maladies professionnelles (MP) indemnisables consacrés aux CBP d'origine professionnelle (au nombre de 13 tableaux) tels qu'ils ont été révisés et complétés (cf. tableau 8), une déclaration de MP est proposée au patient.

V. Définition des cas :

Au terme de travail de synthèse, un CBP d'origine professionnelle avéré était défini dans notre étude s'il rassemble tous les critères suivantes :

- Etre causé par un cancérigène pulmonaire appartenant à la liste (a) des cancérigènes pulmonaires (Agents cancérigènes pour l'homme avec indications suffisantes) et donc être un cancérigène appartenant au *groupe 1* selon la classification du CIRC.
- Avoir une réalité d'exposition certaine (le patient décrit clairement l'utilisation ou l'exposition à l'agent cancérigène).
- Avoir une fréquence d'exposition permanente (la situation exposante au cancérigène représente plus de 50% du temps de travail du sujet).
- Apparaître après une durée minimum de 10 ans d'exposition à cet agent.

Si l'un de ces critères fait défaut, il s'agissait –selon les cas- d'un CBP d'origine professionnel probable ou possible.

Bien évidemment, l'inexistence de l'exposition à un cancérigène pour le poumon rend l'origine professionnelle absente.

Le tableau ci-dessous résume la définition des différents cas de figure de notre étude :

CBP d'origine professionnelle	Rang du cancérogène pulmonaire (CIRC)	Réalité d'exposition	Fréquence	Durée
Avérée	Liste a (Groupe 1)	Certaine	Permanente	Supérieure à 10
Probable	Liste b (groupe 2A et 2B)	Certaine ou probable	Permanente	Supérieure à 10
	Liste a (Groupe 1)	Probable	Permanente	Supérieure à 10
	Liste a (Groupe 1)	Certaine	Discontinue	Supérieure à 10
Possible	Quel que soit le rang	Possible	Quel que soit la fréquence	Supérieure à 10
	Liste a (Groupe 1)	Probable	Discontinue ou sporadique	Supérieure à 10
	Liste b (groupe 2A et 2B)	Probable	Quel que soit la fréquence	Supérieure à 10
	Liste b (groupe 2A et 2B)	Certaine	Discontinue	Supérieure à 10
	Quel que soit le rang	Quel que soit la réalité d'exposition	Sporadique	Supérieure à 10
Absent	Aucune notion d'une exposition a quelconque cancérogène pulmonaire selon le CIRC n'est retrouvée			

Tableau 11 : Définition des cas de notre étude

VI. Exploitation des données :

Un traitement informatique fut réalisé pour toutes les informations ainsi recueillies et analysées de chaque malade à l'aide d'un logiciel informatique pour leur exploitation.

L'étude statistique a reposé sur l'analyse de la variance et sur le test *t* de *Student* pour la comparaison des moyennes. Pour les grandeurs qualitatives, elle a reposé sur l'étude du *Chi-carré* avec ou sans correction de *Yates* pour un degré de liberté.

Le seuil de signification choisi correspondait à une valeur de *p* de 0,05. Le logiciel utilisé était l'*EpiInfo*, version 7.2.2.6. disponible et téléchargeable gratuitement en ligne¹⁵.

¹⁵ <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>

Résultats

I. Caractéristiques Générales :

A. Caractéristiques physiques et sociales :

	Total n (%)	Homme n (%)	Femmes n (%)
Sexe	138 (100%)	119 (86,2%)	19 (13,8%)
Age			
Age moyen	61,8 ± 9	61,4 ± 8,8	64,2 ± 10,4
Médiane d'âge	62 (Min : 37 et Max : 81)	62 (Min : 40 et Max : 80)	61 (Min : 37 et Max : 81)
Tranches d'âge (années)			
[30-39]	1(0,7%)	0	1 (0,7%)
[40-49]	9(6,5%)	9 (6,5%)	0
[50-59]	43(31,2%)	38 (27,5%)	5 (3,6%)
[60-69]	53 (38,4%)	47 (34,1%)	6 (4,3%)
[70-79]	29 (21%)	24 (17,4%)	5 (3,6%)
[80-89]	3 (2,1%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)
Situation familiale			
Vit en couple	118 (85,5%)	103 (74,6%)	15 (10,9%)
Vit seul	20 (14,5%)	16 (11,6%)	4 (2,9%)
Niveau des études			
Analphabète	25 (18,1%)	3 (2,2%)	22(15,9%)
Primaire	60 (43,5%)	9 (6,5%)	51 (37%)
Secondaire	34 (24,6%)	5 (3,6%)	29 (21%)
Supérieur	18 (13%)	2 (1,4%)	16 (11,6%)
Non précisé	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)
Pratique d'une activité sportive			
Jamais	46 (33,3%)	39(29,3%)	7 (5%)
Rarement	57 (41,3%)	51 (37%)	6 (4,3%)
Parfois	33 (23,9%)	27 (19,6%)	6 (4,3%)
Souvent	2 (1,4%)	2 (1,4%)	0
Pratique d'une activité de loisir			
Jamais	4 (2,9%)	4 (2,9%)	0
Rarement	47 (34,1%)	40 (29%)	7 (5,1%)
Parfois	79 (57,2%)	68 (49,2%)	11 (8%)
Souvent	8 (5,8%)	7 (5,1%)	1 (0,7%)

Tableau 12 : Caractéristique physiques et sociales de notre population

Dans notre série, l'effectif total est 138 cas : 119 hommes (86,2%) et 19 femmes (13,8%) ; l'âge moyen est : 61,8 ± 9 ans et la médiane d'âge est : 62 ans (minimum 37 et maximum 81). La tranche d'âge la plus représentée est celle de 60-69 ans : 53 cas (38,4%). 85,5% des sujets (n = 118) vivent en couple. 61,6% des sujets n'ont pas dépassé

l'enseignement primaire (18,1% analphabètes et 43,5% ayant le niveau primaire). Le un tiers des cas (33,3%) n'ont jamais pratiqué de sport et uniquement 2% la pratiquent de manière régulière, tandis que plus de la moitié des cas (57,2%) ont une activité de loisir de temps à autre.

B. Habitudes toxiques :

	consommateurs	Consommateurs actuels	Anciens consommateurs	Non consommateurs	Caractéristiques de la consommation
Tabac					
Hommes :	109 (79%)	63 (45,7%)	46 (33,3%)	10 (7,2%)	Tabac blond : 90 (82,6%) Tabac brun : 19 (17,4%)
Femmes :	0	0	0	19 (13,8%)	Cigarette à filtre : 98 (89,9%) Sans filtre : 11 (10,1%)
Total :	109 (79%)	63 (45,7%)	45 (33,3%)	29 (21%)	CM* : 34,5 ± 12,8 paquet / année
Cannabis					
Hommes :	53 (38,4%)	13 (9,4%)	40 (29%)	66 (47,8%)	CMJ* : 2,5 joints / jour
Femmes :	0	0	0	19 (13,8%)	CM* : 17,3 ± 7,1 années
Total :	53 (38,4%)	13 (9,4%)	40 (29%)	85 (61,6%)	Joints : 29 (54,7%) Calumets : 21 (39,6%) Les deux : 3 (5,7%)
Alcool					
Hommes :	24 (17,4%)	4 (2,9%)	20 (14,5%)	95 (68,8%)	
Femmes :	0	0	0	19 (13,8%)	
Total :	24 (17,4%)	4 (2,9%)	20 (14,5%)	114 (82,6%)	DMC* : 11,9 ± 7,6 années CMJ* : 1,3 ± 1,6 verre / jour
Narguilé					
Hommes :	3 (2,2%)	0	3 (2,2%)	116 (84%)	
Femmes :	0	0	0	19 (13,8%)	
Total :	3 (2,2%)	0	3 (2,2%)	135 (97,8%)	DMC* : 3,7 ± 1,5 années
Drogues dures					
Hommes :	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	118 (85,5%)	
Femmes :	0	0	0	19 (13,8%)	
Total :	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	137 (99,3%)	
Somnifères					
Hommes :	10 (7,2%)	2 (1,4%)	8 (6%)	109	
Femmes :	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)	18 (13%)	
Total :	11 (8%)	0	11 (8%)	127 (92%)	

Tableau 13 : Habitudes toxiques de la population de notre série

*CM : Consommation moyenne. DMC : Durée moyenne de consommation. CMJ : Consommation moyenne journalière

Type de consommation	n (%)
Aucune habitude toxique	25 (18,1%)
Une seule habitude toxique	201
Tabac	109 (79%)
Cannabis	53 (44,5%)
Alcool	24 (17,4%)
Narguilé	3 (2,2%)
Drogues dures	1 (0,7%)
Somnifères	11 (8%)
Deux habitudes toxiques	108
Tabac + cannabis	50 (36,2%)
Tabac + alcool	24 (17,4%)
Tabac + narguilé	3 (2,2%)
Tabac + drogues dures	1 (0,7%)
Tabac + somnifères	10 (7,2%)
Cannabis + alcool	9 (6,5%)
Cannabis + narguilé	2 (1,4%)
Cannabis + drogues dures	1 (0,7%)
Cannabis + somnifères	2 (1,4%)
Alcool + somnifères	4 (2,9%)
Alcool + narguilé	1 (0,7%)
Alcool + drogues dures	1 (0,7%)
Trois habitudes toxiques	11
Tabac + alcool + cannabis	9 (6,5%)
Tabac + cannabis + drogues dures	1 (0,7%)
Tabac + alcool + narguilé	1 (0,7%)
Quatre habitudes toxiques	2
Tabac + alcool + cannabis + drogues dures	1 (0,7%)
Tabac + alcool + cannabis + somnifères	1 (0,7%)

Tableau 14 : Situations et combinaisons des poly-consommations des substances toxiques au sein de la population de notre série

Toutes les substances toxiques - excepté les somnifères - étaient consommées uniquement par les hommes. Les quatre cinquièmes de notre série (79,8%) consommaient le tabac (n = 109) dont 63 cas de consommateurs actuels. La moyenne de consommation pour les fumeurs était de $34,5 \pm 12,8$ paquet / année. Le tabac blond était consommé à 82,6% (n = 90), versus 17,4% de tabac brun (n = 19). Les cigarettes à filtres étaient consommées à 89,9% (n = 98) alors que celles sans filtres l'étaient à raison de 10,1% (n = 11).

Le cannabis était consommé dans 38,4% des cas (n = 53) dont 13 cas de consommateurs actuels. La durée moyenne de consommation était de $17,3 \pm 7,1$ années et la consommation moyenne journalière était de 2,5 joints (ou calumets) / jour. Le principal mode de consommation était celui des joints 54,7% (n = 29) suivi de celui des calumets 39,6% (n = 21). 5,7% (n = 3) de consommateurs utilisaient les deux modes de consommation.

La consommation de l'alcool était de 17,4% des cas (n = 24), dont 4 cas de consommateurs actuels. La durée moyenne de consommation était de $11,9 \pm 7,6$ années avec une consommation moyenne journalière de $1,3 \pm 1,6$ verre / jour.

Le narguilé et les drogues dures étaient consommés respectivement par 2,2% (n = 3) et 0,7% (n = 1) des cas. La durée moyenne de consommation du narguilé était de $3,7 \pm 1,5$ années.

Les somnifères étaient pris par 11 sujets (8%) dont une femme. Chez 25 sujets (18,1%), aucune substance toxique n'a été consommée.

Dans 201 situations, au moins une substance toxique a été consommée chez un sujet de notre série, la plus fréquente est le tabac 79% (n = 109). Dans 108 des situations au moins deux substances toxiques ont été consommées chez la même personne, la combinaison la plus fréquente et celle du tabac + cannabis : 36,2% (n = 50).

Dans 11 situations, au moins trois substances toxiques ont été consommées chez la même personne, la combinaison la plus fréquente et celle du tabac + alcool + cannabis : 6,5% (n = 9). Dans 2 situations, quatre substances ont été consommées chez la même personne selon deux combinaisons différentes : tabac + alcool + cannabis + drogues dures : 0,7% (n = 1) et tabac + alcool + cannabis + somnifères 0,7% (n = 1).

C. Antécédents et état de santé de la population

1. Antécédents respiratoires :

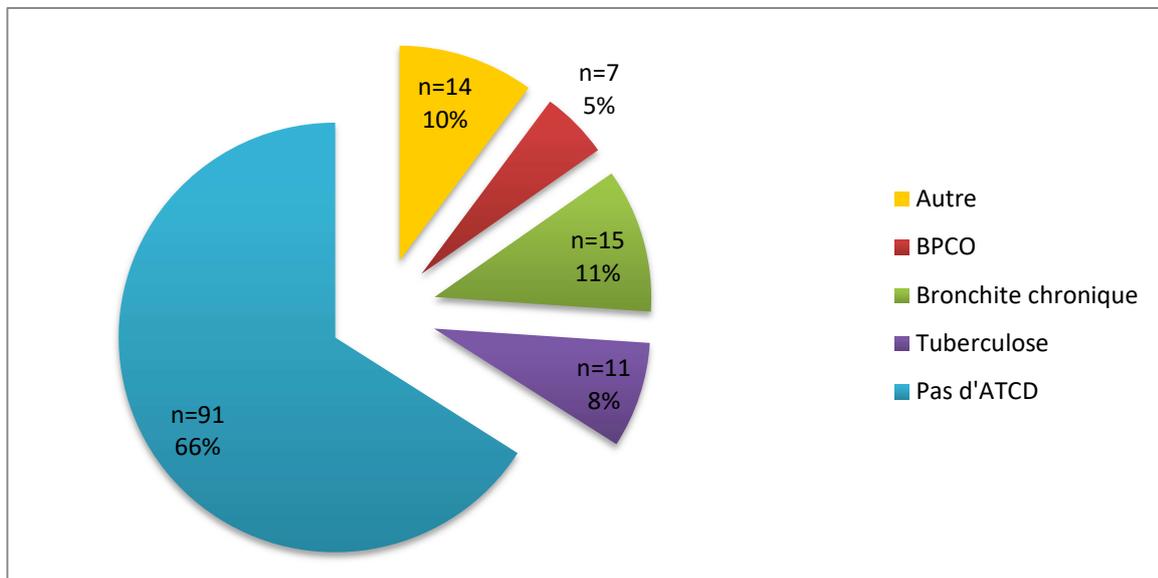


Figure 3 : Antécédents respiratoires de la population de notre série

L'antécédent respiratoire le plus fréquent dans notre série était la bronchite chronique 11% (n = 15) suivie de la tuberculose 8% (n = 11). Dans deux tiers des cas (66% n = 91) il n'y avait aucun antécédent respiratoire.

En ce qui concerne les antécédents extra-respiratoires (voir plus en bas : tableau 15), les principaux antécédents retrouvés sont par ordre de fréquence : l'HTA 8,7% (n = 12), des arthralgies diffuses 6,5% (n = 9), le lumbago 5,1% (n = 7) et l'hypertrophie bénigne de la prostate et l'arthrose chacune 4,3% (n = 6).

Dans 42,7% des cas (n = 59) aucun antécédent extra-respiratoire n'a été rapporté.

2. Antécédents extra-respiratoires :

Antécédents non respiratoires	Nombre (n = 79)	Pourcentage %
HTA	12	8,7%
Lumbago	9	6,5%
Arthralgies diffuses	7	5,1%
Hypertrophie bénigne de la prostate	6	4,3%
Arthrose	6	4,3%
Diabète	5	3,6%
Fractures de membres	4	2,9%
Cataracte	4	2,9%
Goutte	4	2,9%
Eczéma des mains	3	2,2%
Cardiopathie	2	1,4%
Ulcère gastrique	2	1,4%
Hernie discale	2	1,4%
Hypoacousie	2	1,4%
Migraine	1	0,7%
Maladie d'Alzheimer	1	0,7%
Tumeur du rectum	1	0,7%
Condylomes	1	0,7%
Hypercholestérolémie	1	0,7%
Cholestase	1	0,7%
Syndrome du canal carpien	1	0,7%
Mycose	1	0,7%
Tumeur du rein	1	0,7%
Colopathie fonctionnelle	1	0,7%
RCH	1	0,7%
Aucun antécédent retrouvé	59	42,7%
Total	138	100%

Tableau 15 : Antécédents extra-respiratoires de la population de notre série

II. Caractéristiques professionnelles :

A. Répartition selon le statut professionnel

Statut professionnel	Homme n = 119	Femme n = 19	Total n = 138
Ayant une fonction	109 (91,6%)	5 (26,3%)	114 (82,6%)
Sans fonction	10(8,4%)	14 (73,7%)	24 (17,4%)
Total	119(100%)	19 (100%)	138 (100%)

Tableau 16 : Répartition de la population de notre série selon le statut professionnel

82,6% des sujets de notre population (n = 114) ont un travail. Par rapport au sexe, ils sont repartis ainsi : un homme sur dix (91,6% des hommes) et une femme sur quatre (26,3% des femmes).

B. Répartition de la population selon le rang du poste de travail occupé

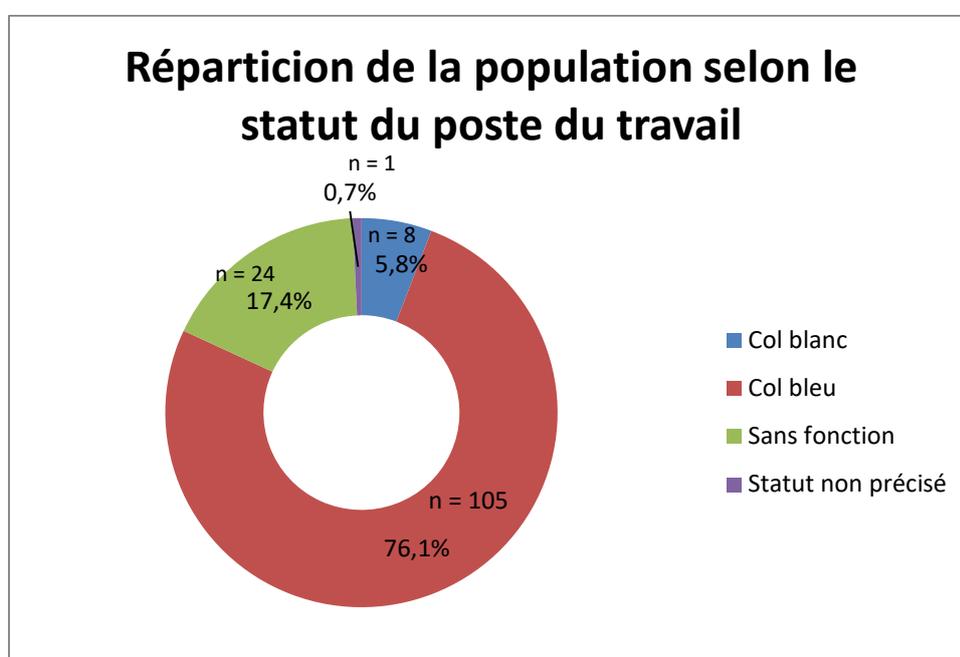


Figure 4 : Répartition des membres de la population étudiée selon le rang de la fonction occupée.

Les trois quarts de notre population (76,1%) appartenait au rang « col bleu », c'est-à-dire des personnes qui exécutent des ordres et se rapportent à la classe ouvrière ayant un travail principalement manuel, alors que seulement 5,8% appartenait au rang « col blanc » des décideurs qui effectuent principalement un travail de bureau.

C. Secteurs d'activité :

Secteurs d'activité	Nombre (n = 126)	Pourcentage
Fonction publique	21	16,7%
BTP et secteurs annexes	17	13,5%
Artisanat	13	10,3%
Agriculture	11	8,7%
Transports / Logistique	9	7,1%
Commerce	8	6,3%
Gardiennage	7	5,6%
Mécanique et Machines	7	5,6%
Services	7	5,6%
Restauration collective	5	3,9%
Bois Papier Imprimerie	3	2,4%
Métallurgie	2	1,6%
Pêche maritime	2	1,6%
Industrie	2	1,6%
Agroalimentaire	1	0,8%
Armée	1	0,8%
Chimie	1	0,8%
Electronique Electricité	1	0,8%
Energie / Eau	1	0,8%
Mines et carrières	1	0,8%
Santé	1	0,8%
Indéterminé	5	3,9%
Total	126	100%

Tableau 17 : Secteurs d'activité de la population de notre série

D. Métiers exercés :

Fonction exercée	Nombre (n = 126)	%	Fonction exercée	Nombre (n = 126)	%
Fonctionnaire de bureau	16	12,8%	Pompiste	2	1,6%
Agriculteur	11	8,7%	Marin-pêcheur	2	1,6%
Chauffeur	9	7,2%	Menuisier	2	1,6%
Maçon	8	6,4%	Agent pénitencier	1	0,8%
Gardien / Concierge	8	6,4%	Artisan de céramique	1	0,8%
Commerçant	6	4,8%	Artisan de poterie	1	0,8%
Serveur de café	6	4,8%	Artiste	1	0,8%
Enseignant	4	3,1%	Boucher	1	0,8%
Journalier	4	3,1%	Carreleur	1	0,8%
Mécanicien	4	3,1%	Coiffeur	1	0,8%
Peintre	4	3,1%	Cordonnier	1	0,8%
Artisan du cuir	3	2,3%	Electricien	1	0,8%
Puisatier	3	2,3%	Femme de ménage	1	0,8%
Boulangier	3	2,3%	Militaire	1	0,8%
Cuisinier	2	1,6%	Opérateur de l'OCP	1	0,8%
Tôlier	2	1,6%	Ouvrier d'entretien des chaudières	1	0,8%
Soudeur	2	1,6%	Ouvrier d'imprimerie	1	0,8%
Couturière	2	1,6%	Plombier	1	0,8%
Ouvrier polyvalent	2	1,6%	Sage-femme	1	0,8%
Ouvrier de carrière	2	1,6%	Souffleur de verre	1	0,8%
Commerçant ambulant	2	1,6%	Total	126	100%

Tableau 18 : Listing des métiers exercés par la population de notre série

Les principaux secteurs d'activité retrouvés dans notre série étaient par ordre d'importance : La fonction publique 16,7% (n = 21), le BTP et ses secteurs annexes 13,5% (n = 17), l'artisanat 10,3% (n = 13) et

l'agriculture 8,7% (n = 11). Dans 3,9% des cas (n = 5), le secteur d'activité était indéterminé.

Les principaux métiers exercés étaient : un fonctionnaire de bureau : 12,8% des cas (n = 16), un agriculteur 8,7% des cas (n = 11), un chauffeur 7,2% des cas (n = 9) et enfin un maçon ou un gardien, chacun 6,4% des cas (n = 8).

E. Substances manipulées :

Principale substance manipulée	Nombre (n = 126)	%	Principale substance manipulée	Nombre (n = 126)	%
PESTICIDES	11	8,7%	CABLES	1	0,8%
CIMENT	10	7,9%	CARRELAGE	1	0,8%
PEINTURE	6	4,7%	CERAMIQUE	1	0,8%
SUIES	4	3,2%	CIMENT + TUYAUX	1	0,8%
PLASTIQUE	4	3,2%	DECHETS DU BTP + CIMENT	1	0,8%
TERRE	4	3,2%	FRUITS	1	0,8%
CUIR	4	3,2%	MAQUILLAGE	1	0,8%
CRAIE	4	3,2%	NOURRITURE	1	0,8%
FARINE	3	2,3%	ONCRE	1	0,8%
POISSON	2	1,6%	PHOSPHATE	1	0,8%
BOIS	2	1,6%	PHYTOSANITAIRES	1	0,8%
CARBURANT	2	1,6%	PIERRE	1	0,8%
FER	2	1,6%	SUIES DE COMBUSTION	1	0,8%
TISSU	2	1,6%	TUYAUX	1	0,8%
ACIER	1	0,8%	VERRE	1	0,8%
ALIMENTS	1	0,8%	VIANDE	1	0,8%
ANTISEPTIQUES	1	0,8%	INDETERMINEE	46	36,4%
ARGILE	1	0,8%	Total	126	100%

Tableau 19 : Listing des substances manipulées par la population notre série

Les principales substances manipulées étaient : les pesticides 8,7% (n = 11), le ciment 7,9% (n = 10) et la peinture 4,7% (n = 6). Dans 36,4% (n = 46) la substance manipulée n'a pu être déterminée.

F. Moyens de protection :

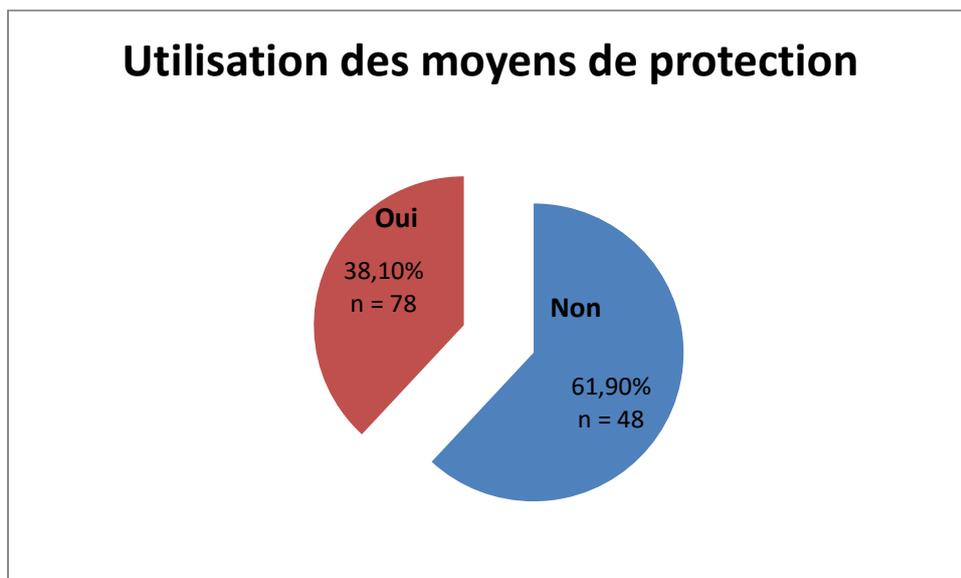


Figure 5 : Utilisation des moyens de protection par la population de notre série

Les principales substances manipulées par les sujets de notre série sont les pesticides 8,7% (n = 11) suivies du ciment 7,9% (n = 10) et de la peinture 4,7% (n = 6). Dans 36,4% des cas (n = 46), la substance manipulée restait indéterminée.

Durant leurs travaux, seulement 38,1% des sujets (n = 78) de notre population utilisaient des moyens de protection.

G. Autres caractéristiques professionnelles :

	Nombre (n = 114)	Pourcentage %
Ancienneté professionnelle (années)	Moyenne : 35,3±8,2	
[00-09]	0	0
[10-19]	5	4,4%
[20-29]	16	14%
[30-39]	58	50,9%
[40-49]	30	26,3%
50 ans et plus	5	4,4%
Revenu moyen mensuel		
[0000-1.000]	5	4,4%
[1.001-3.000]	37	32,5%
[3.001-5.000]	21	18,4%
[5.001-10.000]	13	11,4%
Plus de 10.000	4	3,5%
Ne sait pas	34	29,8%
Etre assuré contre les maladies (AMO)	35	30,7%
Travail de nuit	22	19,3%
Stress au travail un an avant la maladie	29	25,4%
Absence du propre choix pour la profession	58	50,9%
Notion d'AT ou de MP auparavant	74	64,9%

Tableau 20 : Autres caractéristiques professionnelle de notre population

L'ancienneté professionnelle moyenne de notre série était de 35,3±8,2 où la tranche la plus importante était celle de 30-39 ans : 50,9% des cas (n = 58). Le revenu mensuel le plus fréquent dans notre série était celui de la tranche de 1.001-3.000 dirhams : 32,5% des cas (n =37). Seulement 30,7% de notre population avait une assurance contre les maladies (n = 35). 19,3% des cas de notre série pratiquaient un travail de nuit (n = 22) et 25,4% rapportait une notion de stress au travail un an avant leur maladie (n = 29). La moitié des cas de notre série (50,9%) n'ont pas choisi leur profession (n = 58) et presque les deux tiers des cas (64,9%) rapportaient la notion d'un accident de travail ou d'une maladie professionnelle auparavant.

III. Caractéristiques médicales des cas retrouvés :

A. Caractéristiques cliniques

	Nombre (n = 138)	Pourcentage %
DELAI MOYEN entre le début des symptômes et l'admission hospitalière :		3,5 mois
SIGNES CLINIQUES RESPIRATOIRES	138	100%
Toux	118	85,5%
Dyspnée	110	79,7%
Douleurs thoraciques	57	41,3%
Expectorations	47	34,1%
Hémoptysies	43	31,2%
Wheezing	7	5,1%
MANIFESTATIONS PLEURALES	34	24,6%
Pleurésie	31	22,5%
Hydropneumothorax	2	1,5%
Pneumothorax	1	0,7%
MANIFESTATIONS INFECTIEUSES	13	9,4%
Abcès du poumon	7	5,1%
Pneumopathie aigue	6	4,4%
SYNDROMES MEDIASTINAUX	33	23,9%
Syndrome cave supérieur	17	12,3%
Dysphonie	8	5,8%
Dysphagie	6	4,4%
Hoquet	1	0,7%
Autre	6	4,3%
SYNDROMES PARANEOPLASIQUES	25	18,1%
Hippocratisme digital	21	15,2%
Autre	6	4,4%
ALTERATION DE L'ETAT GENERAL	91	65,9%
Asthénie	81	58,7%
Amaigrissement	51	37%
Anorexie	30	21,7%
Fébricule	29	21%
Pâleur	22	15,9%
Existence d'adénopathies (cliniques et/ou radiologiques)	110	79,7%
Existence de métastases (cliniques et/ou radiologiques)	79	57,2%

Tableau 21 : Caractéristiques cliniques de la population notre série

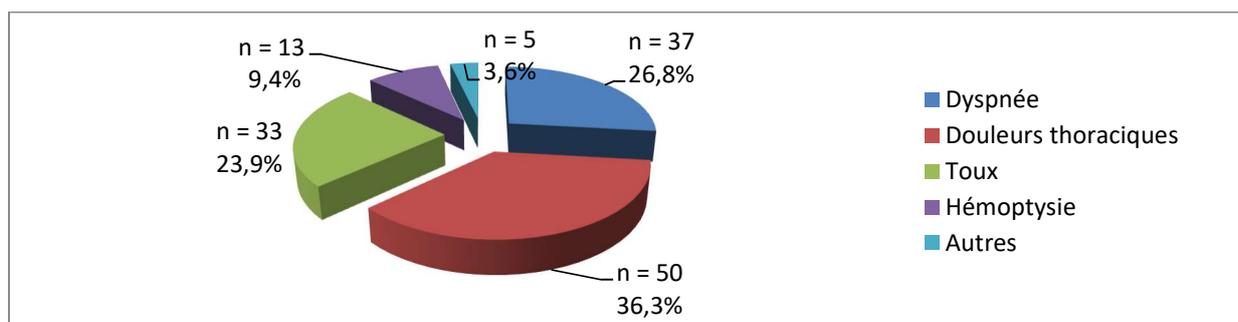


Figure 6 : Symptômes ayant motivés la consultation de notre série

B. Siège de la tumeur :

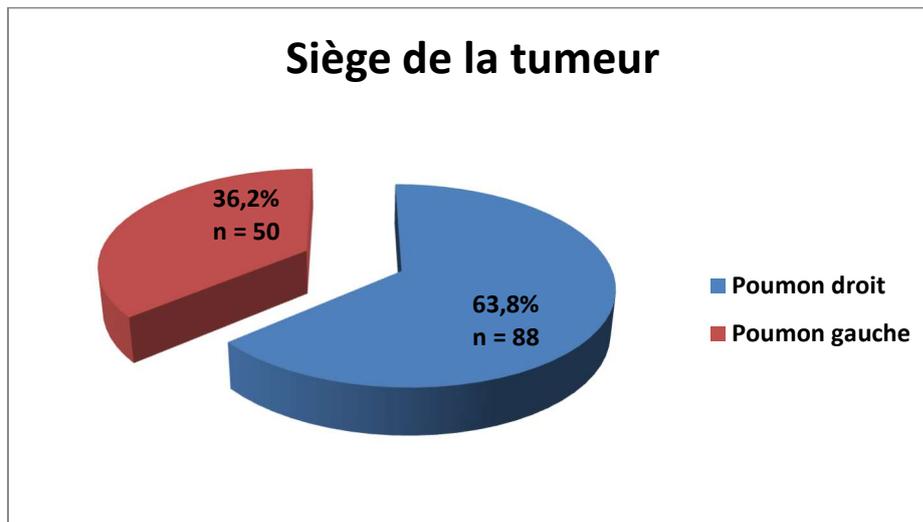


Figure 7 : Siège anatomique des CBP de notre série

Le délai moyen de prise en charge qui est la durée qui coule entre le début des symptômes et l'admission hospitalière était de 3,5 mois.

Le principal signe ayant motivé la consultation était la douleur thoracique : 36,3% suivie de la dyspnée : 26,8% puis de la toux : 23,9%.

Le principal signe fonctionnel rapporté au moment du diagnostic était la toux (85,5%) suivi de la dyspnée (79,7%). Les manifestations pleurales étaient présentes dans 24,6% (34 cas) et concernaient surtout les cas de pleurésie (31 des 34 cas). Les syndromes médiastinaux touchaient 23,9% des cas de notre série (33 cas) dont 17 cas pour le syndrome cave supérieur (12,3%). Les syndromes paranéoplasiques sont retrouvés dans 25 cas (18,1%), principalement représentés par l'hippocratisme digital (21 des 25 cas). L'altération de l'état général concernait 65,9% des cas (n = 91) dont 81 des 91 cas pour l'asthénie. Adénopathies et métastases furent présentes respectivement dans 79,7% et 57,2% des cas.

Presque les deux tiers des tumeurs bronchiques de notre série (63,8%) siégeaient à droite.

C. Métastases :

Métastase	Nombre n = 138	Pourcentage
Surrénalienne	8	5,8%
Hépatique	7	5,1%
Osseuse	6	4,3%
Cérébrale	5	3,6%
Autre	45	32,6%
Hépatique + surrénalienne	3	2,2%
Cérébrale + surrénalienne	1	0,7%
Hépatique + cérébrale	1	0,7%
Hépatique + osseuse	1	0,7%
Osseuse + hépatique	1	0,7%
Cérébrale + hépatique + surrénalienne	1	0,7%
Pas de métastase	20	14,5%
Métastase non recherchée	39	28,3%
Total	138	100%

Tableau 22 : Types de métastases chez la population de notre série

La principale localisation métastatique retrouvée était la métastase surrénalienne : 5,8% (8 des 79 cas de métastases), suivie par celle hépatique : 5,1%, osseuse : 4,3% et cérébrale 3,6%. Dans 20 cas (14,5%) il n'y avait pas de métastase et dans 39 cas (28,3%) la métastase n'a pas été recherchée. L'association métastatique la plus fréquente de notre série était celle d'une métastase hépatique associée à une surrénalienne.

D. Histologie :

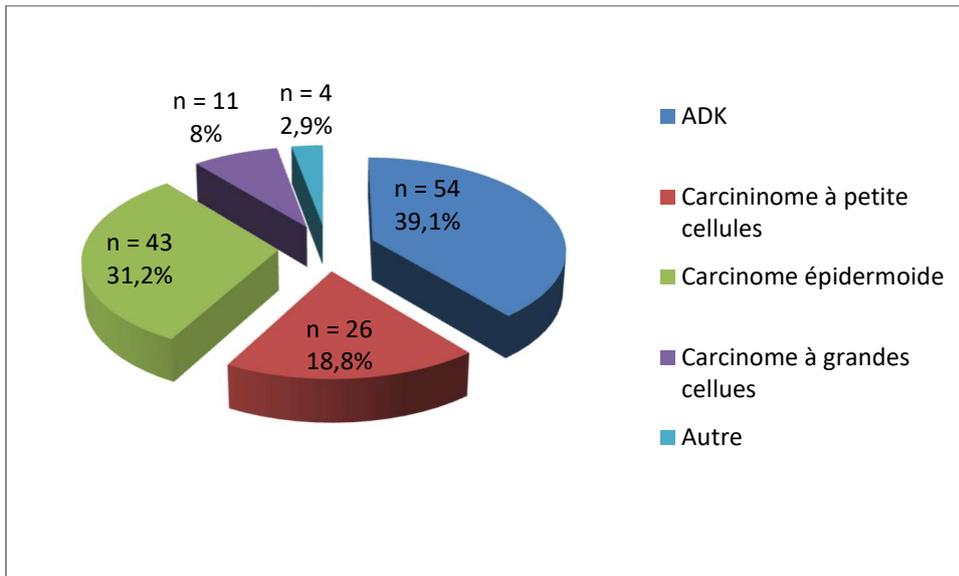


Figure 8 : Histologie des CBP chez la population de notre série

Dans notre série, il y avait 39,1% des cas (n = 54) d'adénocarcinome avec 31,2% des cas (n = 42) de carcinome épidermoïde et 18,8% des cas (n = 26) de carcinome à petites cellules.

E. Classification des tumeurs :

1. Classification des cas CBNPC :

a) Vue d'ensemble et stades de la tumeur :

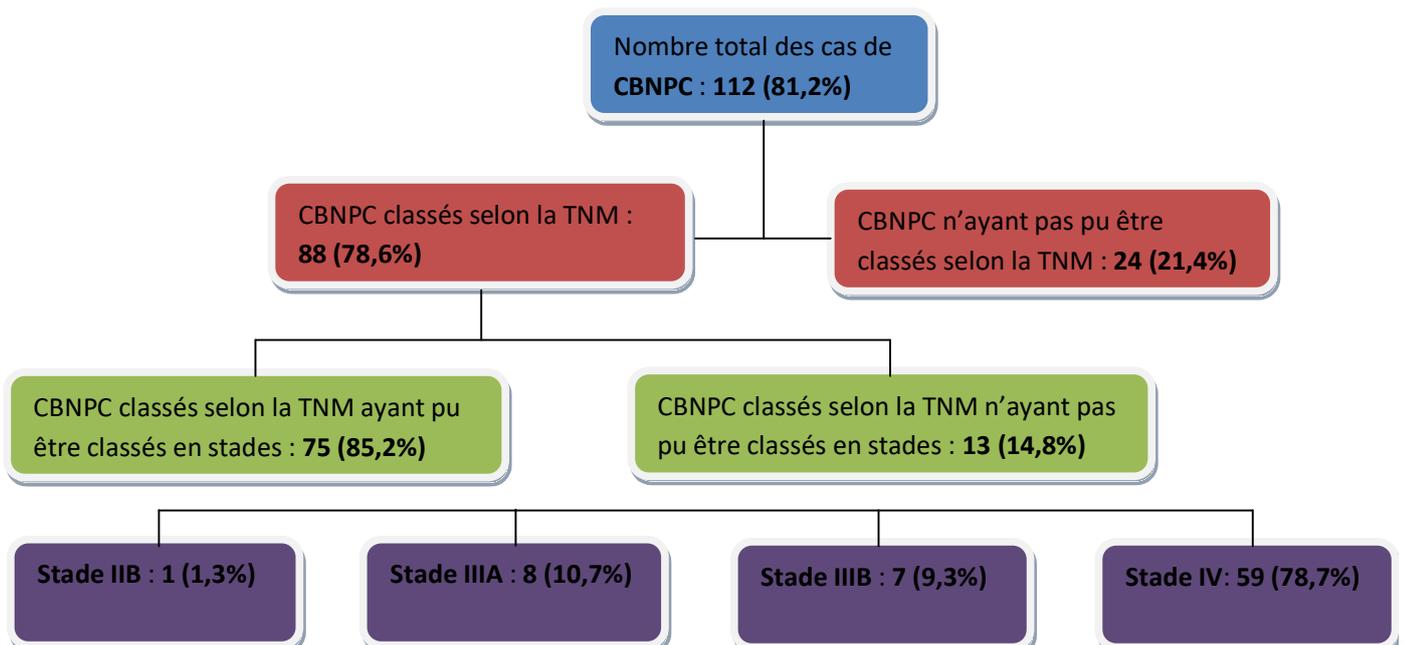


Figure 9 : Vue d'ensemble en stades des cas des CBNPC

Les CBNPC représentaient 81,2% des cas (n = 112) dont 78,6% (n=88) ont pu être classés selon la classification TNM. Parmi ces derniers 85,2% (n = 75) ont pu également être classés en stades où le plus fréquent fut le stade IV (78,7% (n = 59) alors que seulement un cas (1,3%) concernait le stade IIB.

b) Taille de la tumeur, adénopathies et métastases

T	n (%)	N	n (%)	M	n (%)
T0, T1a, T1b, T2a	0	N0	8 (9,1)%	M0	16 (18,2%)
T2b	1 (1,1%)	N1	8 (9,1)%	M1a	32 (36,3%)
T3	27 (30,7%)	N2	35 (39,8%)	M1b	27 (30,7%)
T4	60 (68,2%)	N3	37 (42%)	Mx	13 (14,8%)

Tableau 2 3 : Taille de la tumeur, adénopathies et métastases des cas de CBNPC

Dans 68,2% des cas (n = 60) la taille de la tumeur était classée T4 et dans 30,7% (n = 27) il s'agissait d'une taille T3.

42% des CBNPC s'accompagnaient une adénopathie N3 (n = 37) et 39,8% (n = 35) d'une adénopathie N2. Dans seulement 18,2% des cas de CBNPC (16 cas) il n'existait pas de métastase, cette dernière était M1A dans 36,3% (n = 32) et M1b dans 30,7% (n = 27). Dans 13 cas (14,8%), la métastase n'a pu être ni confirmée ni infirmée.

2. Classification des cas de CBPC :

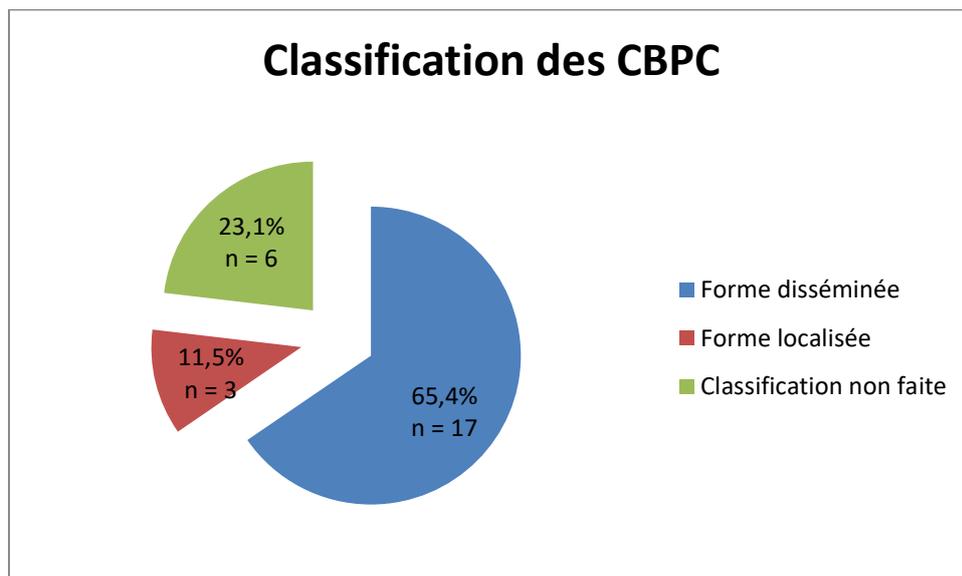


Figure 10 : Classification des cas de CBPC

65,4% des cas (n = 17) de carcinomes bronchiques à petites cellules de notre série étaient sous forme disséminée alors que seulement 11,5% (n = 3) étaient sous forme localisée. A noter que dans 23,1% des cas de CBPC (n = 6), la classification n'a pu être faite.

F. Traitements reçus :

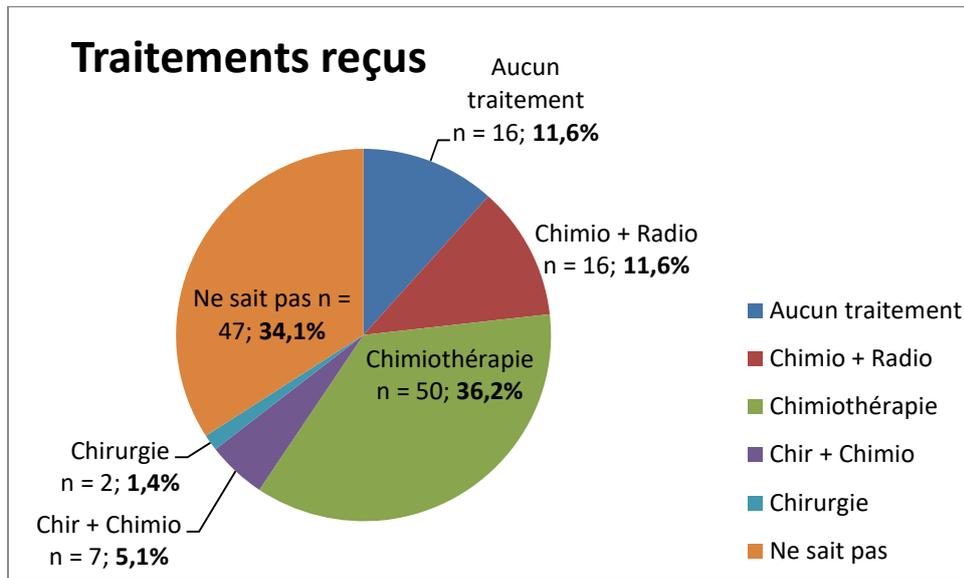


Figure 11 : Différents traitements reçus par les malades de notre série

L'attitude thérapeutique la plus pratiquée chez notre population était la chimiothérapie 36,2% des cas (n = 50), suivie de l'association radiothérapie / chimiothérapie : 11,6% (n = 11), puis de la chirurgie : 6,5% (n = 9) répartie ainsi : l'association chirurgie / chimiothérapie : 5,1% (n = 7) et la chirurgie toute seule : 1,4% (n = 2).

A noter que dans 11,6% (n = 16) des cas aucun traitement n'a été instauré et que dans 34,1% des cas (n = 47), l'attitude thérapeutique n'a pu être connue.

Si nous excluons les cas n'ayant pas reçus de traitements et les perdus de vue (attitude thérapeutique inconnue) les chiffres précédents deviendront ainsi :

- Chimiothérapie 71,4% des cas (n = 50) ;
- Association radiothérapie / chimiothérapie : 15,7% (n = 11) ;
- Chirurgie : 12,9% (n = 9).

IV. Expertise : Evaluation des cas de CBP d'origine professionnelle

A. CBP d'origine professionnelle :

1. Classement globale des cas de CBP :

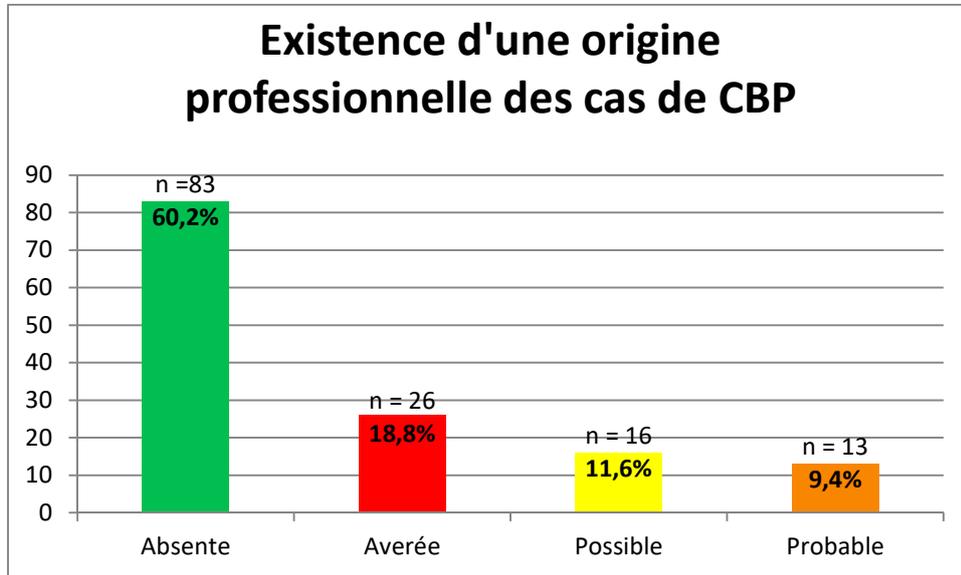


Figure 12 : Existence de cas de CBP d'origine professionnelle selon nos critères au sein de notre série

2. Classement des cas de CBP d'origine professionnelle

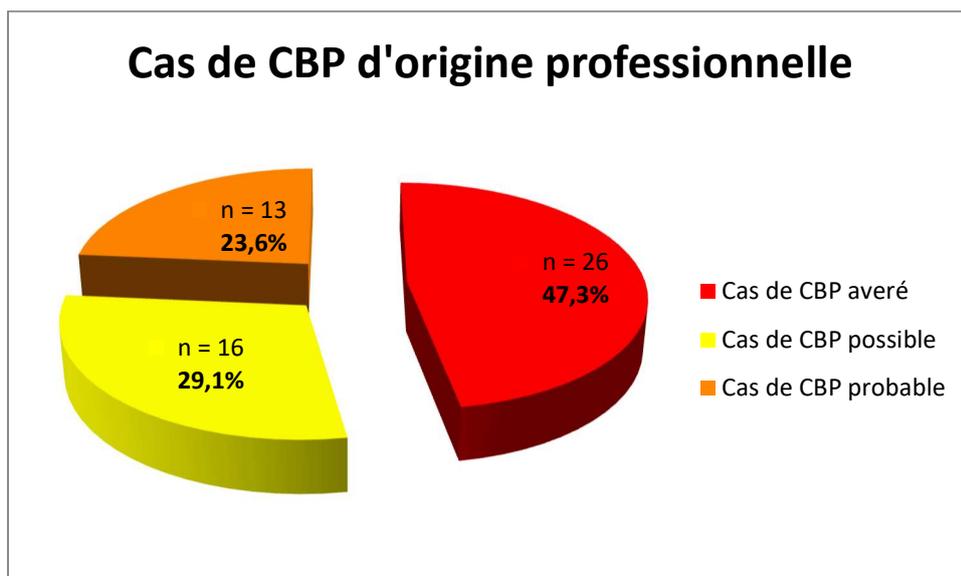


Figure 13 : Variétés des cas de CBP d'origine professionnelle selon nos critères

3. Détails des cas de CBP d'origine professionnelle retrouvés :

CBP d'origine professionnelle n = 55*	Rang (CIRC) du cancérogène pulmonaire	Réalité d'exposition	Fréquence	n (%)
Avérée (47,3%) n = 26	Liste a	Certaine	Permanente	26 (100%)
	Total			26
Probable (23,6%) n = 13	Liste a	Certaine	Discontinue	5 (38,4%)
	Liste a	Probable	Permanente	4 (30,8%)
	Liste a	Probable	Discontinue	1 (7,7%)
	Liste b	Certaine	Permanente	3 (23,1%)
	Total			13
Possible (29,1%) n = 16	Liste a	Certaine	Discontinue	1 (6,2%)
	Liste a	Probable	Permanente	1 (6,2%)
	Liste a	Probable	Discontinue	9 (56,3%)
	Liste a	Probable	Sporadique	1 (6,2%)
	Liste b	Certaine	Discontinue	2 (12,5%)
	Liste b	Probable	Discontinue	2 (12,5%)
	Total			16

Tableau 24 : Détails des cas de CBP d'origine professionnelle retrouvés dans notre série selon les critères choisis

* tous les cas sont de sexe masculin

Seulement 55 cas (39,8%), tous de sexe masculin répondaient à nos critères pour qualifier un CBP comme étant d'origine professionnelle alors que 83 cas (60,2%) étaient déclarés comme non pas d'origine professionnelle (toujours selon les mêmes critères).

Parmi ces 55 cas retrouvés, presque la moitié d'entre eux (26 : 47,3%) étaient qualifiés d'origine professionnelle avérée, 13 (23,6%) d'origine professionnelle probable et 16 (29,1%) d'origine professionnelle possible.

Pour les cas dits "**probables**", la combinaison : rang du cancérogène : la liste a + réalité d'exposition : certaine + fréquence d'exposition : discontinue était la plus retrouvée : 38,4% des cas. Tandis

que pour les cas dits "**possibles**" la combinaison la plus représentative était celle du : rang du cancérogène : liste a + réalité d'exposition : probable + fréquence d'exposition : discontinue : 56,3% des cas. Bien évidemment, selon nos critères les cas dits "**certain**s" ne peuvent découler que de l'unique combinaison : rang du cancérogène : liste a + réalité d'exposition : certaine + fréquence d'exposition : permanente : donc 100% des cas.

B. Agents cancérogènes retrouvés :

1. Liste des agents cancérogènes pulmonaires retrouvés

Agents cancérogènes	Classe (CIRC)	Liste*	Nombre (n = 86)	Pourcentage %
Silice cristalline	Groupe 1	a	23	26,7%
Amiante	Groupe 1	a	17	19,8%
Arsenic	Groupe 1	a	14	16,3%
Métier de peintre	Groupe 1	a	6	7%
Gaz d'échappement des moteurs diesels	Groupe 1	a	6	7%
Fumées de soudage	Groupe 1	a	6	7%
Chrome hexavalent	Groupe 1	a	3	3,4%
Insecticides non arsenicaux	Groupe 2A	b	3	3,4%
Benzène	Groupe 1	b	2	2,3%
Emissions dues à la friture à haute température	Groupe 2A	b	2	2,3%
Suies de combustion (HAP)	Groupe 1	a	1	1,2%
Brouillards d'acides forts inorganiques	Groupe 2A	b	1	1,2%
Fabrication de verre	Groupe 2A	b	1	1,2%
Procédés d'imprimerie	Groupe 2B	b	1	1,2%
Total			86	100%

Tableau 25 : Agents cancérogènes retrouvés chez notre population

* Liste a : "Agents cancérogènes avec preuves suffisantes".

Liste b : "Agents cancérogènes avec preuves limitées"

2. Associations d'agents cancérigènes pulmonaires :

Associations d'agents cancérigènes	Nombre (n = 23)	Pourcentage %
Amiante + Silice cristalline	8	34,8%
Amiante + Gaz d'échappement des moteurs diesels	4	17,4%
Arsenic + Insecticides non arsenicaux	3	13,1%
Arsenic + Chrome VI	2	8,7%
Silice cristalline + Fumées de soudage + Gaz d'échappement des moteurs diesels + Peinture	2	8,7%
Amiante + Silice cristalline + Fumées de soudage	2	8,7%
Amiante + Silice cristalline + Arsenic + Chrome VI	1	4,3%
Amiante + Suies de combustion (HAP)	1	4,3%
Total	23	100%

Tableau 26 : Associations d'agents cancérigènes retrouvées

Le principal cancérigène pulmonaire retrouvé dans notre étude fut la silice cristalline 23 cas (26,7% des expositions) : dans 10 cas il était tout seul (11,6%) et dans 13 cas (15,1%) en association avec d'autres cancérigènes. Il est suivi respectivement par l'amiante (17 cas : 19,8%) et l'arsenic (14 cas : 16,3%).

Les cancérigènes les moins retrouvés furent les suies de combustion (variété d'HAP), les brouillards d'acides forts inorganiques, la fabrication de verre et les procédés d'imprimerie : un cas (1,2%) pour chacun d'entre eux.

La principale association de cancérigènes retrouvée fut celle de *l'amiante + la silice cristalline* : 8 cas (34,8% des associations), alors que celles de *l'amiante + la silice cristalline + l'arsenic + le chrome hexavalent (VI)* et celle de *l'amiante + les Suies de combustion (HAP)* furent les moins représentées chacune avec un cas (4,3%).

3. Répartition des agents cancérogènes responsables du CBP professionnel par métier :

Agents cancérogènes	n (%) (n = 86)	Métiers correspondants
Silice cristalline	23 (26,7%)	8 Maçons ; 4 Journaliers ; 3 Puisatiers ; 2 Tôliers ; 2 Ouvriers de carrière ; 1 Artisan de céramique ; 1 Artisan de poterie ; 1 Carreleur ; 1 Electricien
Amiante	17 (19,8%)	6 Maçons ; 4 Journaliers ; 4 Mécaniciens ; 1 Electricien ; 1 Plombier ; 1 Ouvrier d'entretien des chaudières
Arsenic	14 (16,3%)	11 Agriculteurs ; 2 Artisans de cuir ; 1 Journalier
Fumées de soudage	6 (7%)	2 Soudeurs ; 2 Tôliers ; 1 Electricien ; 1 Journalier
Gaz d'échappement des moteurs diesels	6 (7%)	4 Mécaniciens ; 2 Tôliers
Métier de peintre	6 (7%)	4 Peintres ; 2 Tôliers
Chrome hexavalent	3 (3,4%)	2 Artisans de cuir ; 1 Journalier
Insecticides non arsénicaux	3 (3,4%)	3 Agriculteurs
Benzène	2 (2,3%)	2 Pompistes
Emissions dues à la friture à haute température	2 (2,3%)	2 Cuisiniers
Suies de combustion (HAP)	1 (1,2%)	1 Ouvrier d'entretien des chaudières
Brouillards d'acides forts inorganiques	1 (1,2%)	1 Opérateur de l'OCP
Fabrication de verre	1 (1,2%)	1 Souffleur de verre
Procédés d'imprimerie	1 (1,2%)	1 Ouvrier d'imprimerie
Total	86 (100%)	

Tableau 28 : Répartition des agents cancérogènes responsables du CBP professionnel par type de métier pratiqué

L'exposition professionnelle à la silice cristalline était la plus importante de notre série 26,7%, aussi elle concernait le plus grand nombre de professions ; elle a été repérée dans neuf différents métiers : maçon, journalier, puisatier, tôlier, ouvrier de carrière, artisan de céramique, artisan de poterie, carreleur et électricien. Elle est suivie par l'exposition à l'amiante : 19,8% et six métiers : maçon, journalier, ouvrier d'entretien des chaudières, plombier, mécanicien et électricien. En troisième position vient l'exposition à l'arsenic 16,3% et trois métiers : agriculteur, artisan de cuir et journalier (ayant travaillé dans un atelier de tannage du cuir pendant de longues années).

C. Répartition des cas retrouvés de CBP d'origine professionnelle :

1. Répartition par métier :

	CBPP* avéré	CBPP* probable	CBPP* possible	Total n (%)
Agriculteur	5 (19,2%)	3 (23,1%)	3 (18,8%)	11 (20%)
Maçon	5 (19,2%)	2 (15,4%)	1 (6,3%)	8 (14,5%)
Mécanicien	2 (7,7%)	1 (7,7%)	1 (6,3%)	4 (7,3%)
Peintre	3 (11,5%)	1 (7,7%)	0	4 (7,3%)
Journalier	0	1 (7,7%)	3 (18,8%)	4 (7,3%)
Puisatier	2 (7,7%)	1 (7,7%)	0	3 (5,5%)
Artisan du cuir	0	0	2 (12,5%)	2 (3,6%)
Soudeur	2 (7,7%)	0	0	2 (3,6%)
Ouvrier de carrière	2 (7,7%)	0	0	2 (3,6%)
Pompiste	0	0	2 (12,5%)	2 (3,6%)
Tôlier	2 (7,7%)	0	0	2 (3,6%)
Cuisinier	0	1 (7,7%)	1 (6,3%)	2 (3,6%)
Artisan de poterie	0	0	1 (6,3%)	1 (1,8%)
Artisan de céramique	1 (3,8%)	0	0	1 (1,8%)
Electricien	0	0	1 (6,3%)	1 (1,8%)
Opérateur de l'OCP	0	1 (7,7%)	0	1 (1,8%)
Ouvrier d'entretien des chaudières	1 (3,8%)	0	0	1 (1,8%)
Carreleur	0	1 (7,7%)	0	1 (1,8%)
Plombier	1 (3,8%)	0	0	1 (1,8%)
Souffleur de verre	0	1 (7,7%)	0	1 (1,8%)
Ouvrier d'imprimerie	0	0	1 (6,3%)	1 (1,8%)
Total	26	13	16	55 (100%)

Tableau 27 : Répartition des cas de CBP d'origine professionnels en fonction des métiers exercés. * CBPP : Cancer Broncho-pulmonaire professionnel

Le principal métier associé à des cas de CBP d'origine professionnelle dans notre série était celui d'agriculteur 20% (n = 11), suivi du maçon 14,5% (n = 8), puis du mécanicien, du peintre et du journalier 7,3% (chacun 4 cas).

Les cas de CBP d'origine professionnelle avérée les plus importants étaient enregistrés avec le métier d'agriculteur et de maçon : 19,2% chacun (n = 5), de même pour les cas de CBP d'origine professionnelle probable : 23,1% (n = 3) pour le métier d'agriculteur et 15,4% (n = 2) pour celui du maçon. Les cas de CBP d'origine professionnelle possible les plus importants étaient enregistrés avec le métier d'agriculteur et de journalier : 18,8% chacun (n = 3).

2. Répartition par secteur d'activité :

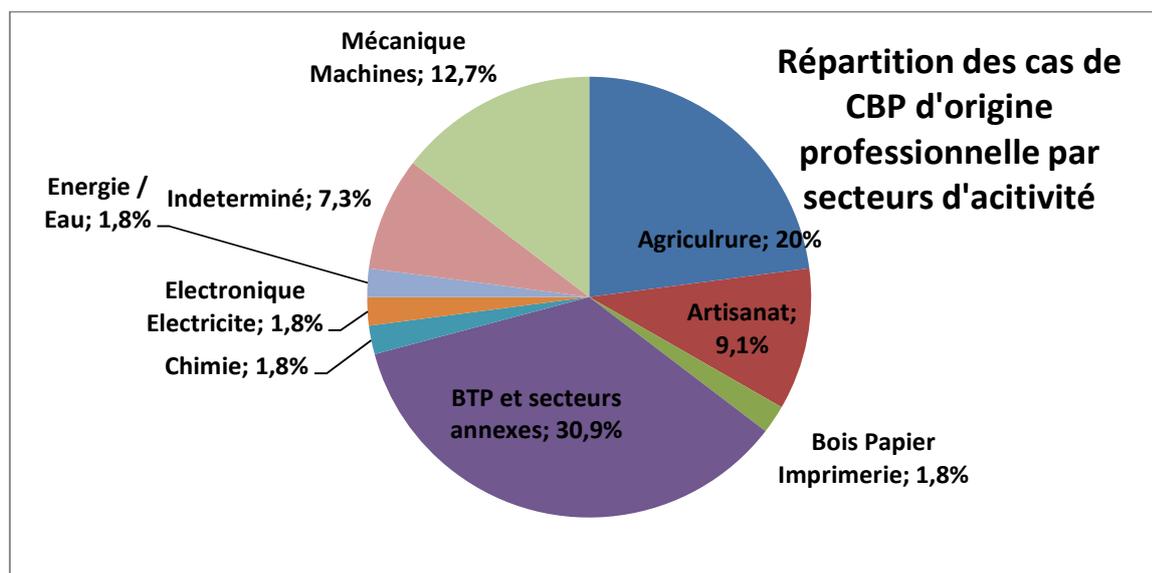


Figure 14 : Répartition des cas de CBP d'origine professionnelle par secteur d'activité

Le secteur le plus touché par les cas de CBP d'origine professionnelle dans notre série était celui du BTP et ses secteurs annexes : 30,9%, suivi par celui de l'agriculture : 20%, de la mécanique et machines : 12,7%, et celui de l'artisanat : 9,1%. Les secteurs les moins touchés étaient ceux de l'énergie, de l'électronique et de la chimie, chacun : 1,8%.

3. Répartition par rapport aux caractéristiques professionnelles

	CBPP* avéré	CBPP* probable	CBPP* possible	CBPP*
Travail de nuit	1 (3,8%)	1 (7,7%)	2 (12,5%)	4 (7,3%)
Stress au travail	3 (11,5%)	0	3 (18,7%)	6(10,9%)
Faible revenu (inférieur à 3000 MAD)	13 (50%)	6 (46,2%)	9 (56,2%)	28 (50,9%)
Absence du propre choix de la profession	17 (65,4%)	5 (38,5%)	10 (62,5%)	32 (58,2%)
Absence d'assurance pour les maladies	22 (84,6%)	12 (92,3%)	12 (75%)	46 (83,6%)
Absence de port de moyens de protection	25 (96,2%)	10 (76,9%)	13 (81,2%)	48 (87,3%)
Total	26	13	16	55

Tableau 29 : Répartition des cas CBP d'origine professionnelle par rapport aux caractéristiques professionnelles. * CBPP : Cancer Broncho-pulmonaire professionnel

7,3% des malades de notre série ayant un CBP d'origine professionnelle travaillaient la nuit, 10,9% étaient exposés au stress au travail, 50,9% avaient un revenu faible (inférieur à 3000 MAD par mois), 58,2% n'avaient pas choisi leur propre profession, 83,6% n'avaient pas d'assurance maladie et 87,3% ne portaient pas de protection durant leur travail, entre autres le masque anti-poussière.

4. Répartition par âge et sexe :

	CBPP* avéré	CBPP* probable	CBPP* possible	CBPP*
Moyenne d'âge	63±9,5	65±6,8	60,1±10,7	62,6±9,4
Médiane d'âge	62,5	61,5	65	62
Age minimum	42	54	46	40
Age maximum	80	75	79	80
Cas de CBPP masculins	26 (100%)	13 (100%)	16 (100%)	55 (100%)
Cas de CBPP féminins	0	0	0	0

Tableau 30 : Répartition des cas CBP d'origine professionnelle par âge et par sexe.

* CBPP : Cancer Broncho-pulmonaire professionnel

La moyenne d'âge des malades ayant un CBP d'origine professionnelle était de 62,6±9,4 ans avec une médiane d'âge de 62 ans (Minimum de 40 ans et maximum de 80 ans). En ce qui concerne les cas de CBP d'origine professionnelle avérée, la moyenne d'âge était de 63±9,5 ans avec une médiane d'âge de 62,5 ans (Minimum de 42 ans et maximum de 80 ans). Pour les cas de CBP d'origine professionnelle probable, la moyenne d'âge était de 65±6,8 ans avec une médiane d'âge de 61,5 ans (Minimum de 54 ans et maximum de 75 ans). Enfin, concernant les cas de CBP d'origine professionnelle possible, la moyenne d'âge était de 60,1±10,7 ans avec une médiane d'âge de 65 ans (Minimum de 46 ans et maximum de 79 ans).

Il n'y a eu aucun cas féminin de CBP d'origine professionnelle dans notre série, tous les cas retrouvés concernaient les hommes (n = 55).

5. Répartition par tranches d'âge :

	CBPP* avéré	CBPP* probable	CBPP* possible	CBPP*
[30-39]	0	0	0	0
[40-49]	1 (3,8%)	0	2 (12,5%)	3 (5,4%)
[50-59]	7 (26,9%)	3 (23,1%)	5 (31,2%)	15 (27,3%)
[60-69]	11 (42,3%)	6 (46,2%)	5 (31,2%)	22 (40%)
[70-79]	6 (23,1%)	4 (30,%)	4 (25%)	14 (25,5%)
[80-89]	1 (3,8%)	0	0	1 (1,8%)
Total	26	13	16	55

Tableau 31 : Répartition des cas CBP d'origine professionnelle par tranches d'âge. * CBPP : Cancer Broncho-pulmonaire professionnel

La tranche d'âge la plus représentée des cas de CBP d'origine professionnelle était celle de 60-69 ans : 40% (n = 22), c'était aussi la tranche la plus retrouvée pour les différentes catégories : 42,3% (n = 11) pour les cas de CBP d'origine professionnelle avérée, 46,2% (n = 6) pour les cas de CBP d'origine professionnelle probable et 31,2% (n = 5) pour les cas de CBP d'origine professionnelle possible.

6. Répartition par type histologique

	CBPP* avéré	CBPP* probable	CBPP* possible	Total
Adénocarcinome	15 (57,7%)	9 (69,2%)	4 (25%)	28 (50,9%)
C. épidermoïde	6 (23,1%)	3 (23,1%)	8 (50%)	17 (30,9%)
C. à petites cellules	5 (19,2%)	1 (7,7%)	2 (12,5%)	8 (14,5%)
C. à grandes cellules	0	0	1 (6,2%)	1 (1,8%)
Autre	0	0	1 (6,2%)	1 (1,8%)
Total	26	13	16	55 (100%)

Tableau 32: Répartition des cas CBP d'origine professionnelle par type histologique. * CBPP : Cancer Broncho-pulmonaire professionnel C. : Carcinome

Dans un cas sur deux le type histologique des CBP d'origine professionnelle de notre série était un adénocarcinome : 50,9% (n = 28), suivi du carcinome épidermoïde : 30,9% (n = 17) puis du carcinome à petites cellules 14,5% (n= 8) et enfin celui du carcinome à grandes cellules : 1,8% (n = 1). Ce même ordre de fréquence était le plus souvent présent dans les différentes catégories du CBP d'origine professionnelle :

l'adénocarcinome était au premier rang chez les cas avérés de CBP d'origine professionnelle : 57,7% (n = 15) et ceux des cas probables : 69,2% (n = 9) alors que c'est le carcinome épidermoïde qui était le chef de file au sein des cas possibles : 50% (n = 8).

V. CBP en tant que maladie professionnelle indemnisable :

A. Cas de CBP en tant que maladie professionnelle indemnisable :

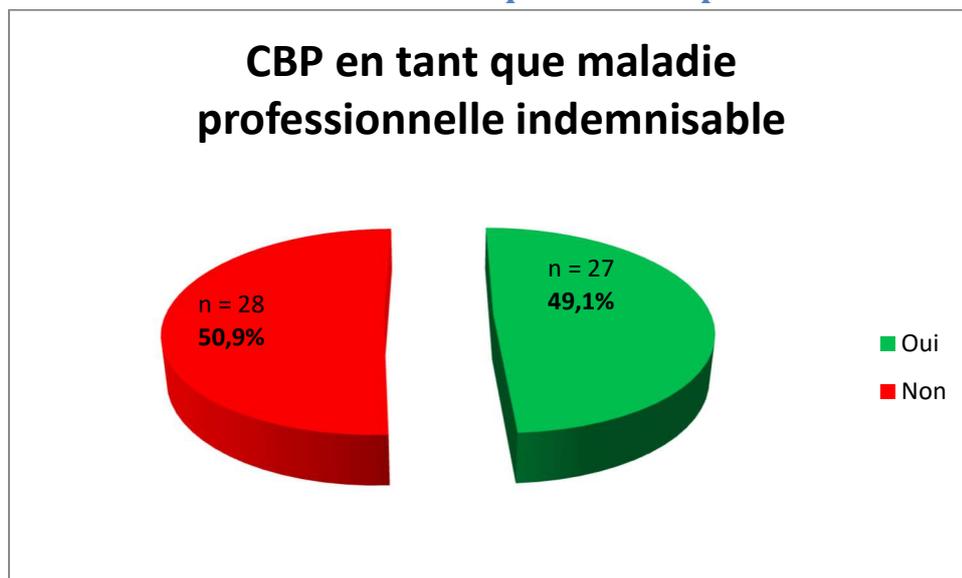


Figure 15 : Cas de CBP de notre série répondant aux critères de maladie professionnelle indemnisable

B. Détails des cas du CBP en tant que maladie professionnelle indemnisable :

Numéro du tableau MP	Désignation du tableau de la MP	Nombre (n = 31)	Pourcentage %	Nombre des cas de MP déclarés
1.1.6	Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux.	13	48,2%	0
1.1.13bis	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante	9	33,3%	0
1.1.12	Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline	4	14,8%	0
1.2.22 bis	Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, les huiles de houille, les brais de houille et les suies de combustion du charbon	1	3,7%	0
Total	Total	27	100,00%	0

Tableau 33 : Répartition en tableaux de maladies professionnelles consacrés au CBP parmi les cas de notre série

La moitié (des cas de CBP d'origine professionnelle retrouvés 27 cas, 49,1%) répondaient aux critères requis par le législateur marocain pour être reconnu en tant que cancer bronchique d'origine professionnelle ouvrant ainsi le droit à une indemnisation au titre des maladies professionnelles indemnisables.

Parmi ces 27 cas, 13 cas sont consacrés au tableau n° : 1.1.6 en rapport avec les affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux, neuf cas à celui numéro : 1.1.13 bis (Amiante), quatre au tableau n° : 1.1.12 (Silice cristalline) et un cas pour le tableau n° : 1.2.22 bis (Suies de combustion du charbon).

Aucun de ces cas de CBP répondant aux critères de maladie professionnelle indemnisable n'a été déclaré.

Discussion

I. Limites de notre étude :

Comme tout travail scientifique certains aspects constituaient des limites à notre étude, il s'agit notamment des points suivants :

- La méthodologie suivie dans notre travail se basait sur la déclaration des sujets, cette méthode est sujette à un biais de par sa subjectivité. En effet, lors des entretiens, les malades ont tendance à oublier et des fois à confondre par rapport aux substances manipulées, mais aussi des fois, par rapport à la réalité de l'exposition et de sa durée. Parfois, des entretiens itératifs furent nécessaires pour essayer de minimiser ce biais.
- L'absence d'un curriculum vitae (antécédents professionnels) ou d'un dossier médical de médecine de travail chez tous ces patients rendait encore la tâche plus difficile par rapport à la réalité des substances manipulés et des expositions respiratoires. Ce problème est encore majoré par l'absence de mesurages métrologiques (mesure des concentrations des aérocontaminants dans l'air ambiant sur les lieux de travail).
- Un autre point pourrait également être discuté, c'est celui du biais de sélection. En effet la plupart des malades de notre série sont issus de la région de Rabat, une zone géographique qui n'est pas qualifiée classiquement de région industrielle où les expositions professionnelles sont a priori bien répandues, ce qui pourrait alors être un facteur de sous-estimation de nos résultats.
- Un autre biais de sélection est en rapport avec la catégorie de malades se dirigeant vers les hôpitaux publics, cette catégorie est surtout constituée de malades RAMEDistes et des malades à bas niveau socio-économique comme le montre d'ailleurs nos résultats, les malades aisés ainsi que les salariés à moyen et à haut niveau socio-économique se dirigeraient plutôt vers les cliniques privées.

Généralement ces malades auraient moins d'expositions professionnelles et utiliseraient mieux les protections, ce qui retentirait négativement sur l'incidence de la maladie. Cela pourrait par contre être un facteur de surestimation de nos résultats.

- Dans nos résultats, le plus grand facteur de confusion était bien évidemment le tabac. En effet, malgré la réalité et l'intensité des expositions respiratoires à des cancérogènes avérés, la quasi-totalité des malades consommaient du tabac, premier facteur de risque du CBP, il nous a été alors difficile de faire la part des choses quant à la contribution de chaque facteur.
- Une autre limite à notre étude était celle des multi-expositions. En effet, la poly-exposition à des cancérogènes pulmonaires lors de différents métiers successivement exercés et la co-exposition à ces agents d'une manière simultanée, rendent difficile, voire impossible parfois le fait de déterminer avec précision la contribution de chaque cancérogène dans la genèse du CBP et par conséquent de l'attribuer à l'un ou l'autre d'entre eux.
- Une dernière limite de notre étude était en rapport avec le niveau socio-culturel de notre population vue que certaines informations de nature médicale mais non contenues dans le dossier médical des patients restent imprécises, tel est le cas par exemple des examens complémentaires effectués à titre externe. Ces données ne pouvaient pas être vérifiées lors des entretiens ou des appels téléphoniques avec les patients.

II. Caractéristiques générales

A. Caractéristiques physiques et sociales

Dans notre série, il y avait un total de 138 malades porteurs d'un CBP, des hommes dans la grande majorité : 86,2%, alors que les femmes ne représentaient que 13,8% des cas. Ces chiffres sont semblables à ceux présentés par le Registre du Cancer du Grand Casablanca (RCGC) dans son rapport de 2016 où cette maladie touchait 89,6% des hommes contre 10,4% des femmes [62]. Sur le plan mondial c'est aussi un cancer beaucoup plus masculin avec une incidence standardisée de 34 pour 100.000 (versus 13,6 pour 100.000 chez la femme). Cela dit, son incidence féminine est en nette augmentation, probablement avec l'augmentation du tabagisme féminin à travers le monde et dans certaines sociétés qualifiées classiquement de conservatrices en particulier [253]. Une étude réalisée en France sur 10 ans par le collège des pneumologues des hôpitaux confirme les données de la littérature avec, en 10 ans, une augmentation du CBNPC, nettement chez les femmes, cette augmentation était accompagnée par une hausse du taux des adénocarcinomes et du nombre des cancers des petites consommatrices du tabac [254]. Dans la même réflexion, une autre étude française suggère que les femmes fumeuses seraient plus à risque de CBPC et de carcinome épidermoïde que les hommes fumeurs [255]. Cette plus grande susceptibilité au CBP des femmes consommatrices de tabac comparée aux hommes, avait suscité d'envisager le rôle des hormones et des facteurs reproductifs dans l'étiologie du CBP féminin [256]. Des éléments expérimentaux, en particulier la présence de récepteurs aux œstrogènes dans le tissu sain pulmonaire ainsi que dans les cellules tumorales [257] confirment également le possible rôle des hormones dans la survenue de cancer du poumon. Quelques études ont recherché des associations entre les facteurs reproductifs et le cancer du poumon. Ces études suggèrent

un risque de CBP associé à la prise de contraceptifs ou THS [258]. Elles concluent également en une diminution de ce risque observée avec la longueur des cycles menstruels [259], le nombre de grossesses [259, 260] et l'âge tardif au premier enfant [261, 262]

Le rôle exact des œstrogènes dans le CBP n'est pas clair à l'heure actuelle. Il est possible que les œstrogènes favorisent la formation d'adduits à l'ADN [263, 264]. D'autres mécanismes incluant un rôle indirect dans l'activation des gènes de croissance sont étudiés [265]. Les études récentes suggèrent suite à une démonstration *in vitro* que lorsque la cellule cancéreuse du CBP exprime le récepteur à œstrogène ER, ce dernier agit en synergie avec le récepteur EGF dans le processus de la cancérogenèse [266], elles suggèrent également le profil des ostéogènes comme étant un facteur de risque de CBP chez la femme en dehors des cancers gynécologiques hormono-dépendants [266].

La moyenne d'âge de notre population était de 61,8 années, un chiffre très proche de ce que nous renseigne la littérature sur les malades ayant ce cancer au Maroc : 60,7 ans [2]. Une moyenne d'âge inférieure à celle retrouvée en France pour cette maladie : 65 ans [267], mais qui respecte l'écart entre les deux moyennes de l'espérance de vie des deux pays : 75,8 ans au Maroc [268] versus 82 en France [267].

La tranche d'âge la plus représentée est celle de 60-69 ans : 38,4% suivie de celle de 50-59 : 31,2%, un résultat similaire aux données épidémiologiques nationales. En effet, bien que le RCGC nous informe que c'est la tranche d'âge de 55-59 ans qui a le pourcentage le plus élevé : 19,5%, suivie de celle de 60-64 ans : 17,4%, le taux d'incidence brut est plus élevé dans la tranche d'âge de 60-64 : 92,1%, suivi de celui de 65-69 : 95,8%, puis de celui de 55-59 ans : 89,1% [62].

Sur le plan social, 85,5% des sujets vivaient en couple et 61,6% n'ont pas dépassé l'enseignement primaire (18,1% des analphabètes et

43,5% ayant le niveau primaire). Le recensement général de la population et de l'habitat de 2014 apporte des chiffres assez proches : 77% de ménages vivant en couples, 36,9% d'analphabètes et 28% ont un niveau d'instruction primaire [269]

Un tiers (33,3%) de notre population n'a jamais pratiqué de sport et uniquement 2% le pratiquait de manière régulière. A cet égard, une méta-analyse ayant concerné les publications sur le sujet "CBP et activité physique" sur 37 ans conclue que la pratique du sport a un effet protecteur contre l'apparition du CBP, bien que l'association contraire n'a pu être démontrée à cause de l'existence d'un facteur de confusion qui est le tabac [270]. En tout cas, le rôle protecteur de l'activité physique sur l'apparition du cancer en général est bien démontré depuis un bon moment [271].

Plus que la moitié des individus de notre série avaient une activité de loisir de temps à autre : 57,2%. A cet égard, une étude prospective sur une durée de 17 ans, ayant concernée 1,44 millions d'adultes à travers le monde pour évaluer la relation entre 26 types de cancer et la pratique des activités de loisirs comme les sports de loisirs conclue que cette pratique est associée à un faible risque d'atteinte par de nombreux cancers (en plus du faible risque d'atteinte cardio-vasculaire) [272].

B. Habitudes toxiques :

1. Tabac :

Quatre malades sur cinq de notre série (79,8%) consommaient le tabac, tous des hommes. Un taux beaucoup plus élevé que celui retrouvé dans la population générale. A cet égard, une étude menée par le Ministère de la Santé avait avancé un chiffre de 32% de fumeurs parmi les hommes [273].

En effet, le tabagisme demeure le principal facteur de risque du CBP, cette relation causale remonte à bien longtemps avec les travaux de *Doll et Hill* en 1956 [274], *Hammond* en 1960 [275] et *Doll et Peto* en 1976 [276]. Les études ultérieures ont pu démontrer que le risque du CBP est plus élevé chez les fumeurs de cigarettes (tel est le cas de notre série) que chez ceux qui fument les cigares ou les pipes [277].

La moyenne de consommation pour les fumeurs était de $34,5 \pm 12,8$ paquet / année (PA), qui reste une moyenne élevée et dépasse ce seuil de risque statistique classiquement défini dans certaines études par la valeur de 20 PA [278]. En effet, le risque de CBP augmente avec le nombre de cigarettes fumées quotidiennement mais aussi avec la durée du tabagisme (la durée d'exposition au risque) [278]. Il est à noter enfin que ce risque augmente également avec l'importance de l'inhalation de la fumée, tel est le cas des cigarettes sans filtres (11 cas soit 10,1% dans notre série), que celles avec filtres et avec le tabac brun (19 cas soit 17,4% dans notre série) qu'avec le tabac blond [278]. Les consommateurs des cigarettes sans filtres et du tabac brun dans notre série affirment les avoir consommées par pure motif économique.

Enfin, dans notre série plus de la moitié des fumeurs de notre série (54,3%) ne sont pas des consommateurs actuels. Le risque du CBP diminue bien avec le nombre des années depuis l'arrêt du tabagisme ; les cas de CBP enregistrés chez les personnes ayant été sevrés s'explique

par le fait que beaucoup d'entre eux cessent de fumer dès l'apparition du premier symptôme respiratoire, donc bien avant le diagnostic positif de la maladie. En tout cas, la cancérogenèse du CBP est un processus qui dure assez longtemps et qui précède par une bonne période l'apparition des symptômes [278].

2. Cannabis :

Le cannabisme était consommé dans 38,4% des cas dont 9,4% de consommateurs actuels.

Au Maroc, nous ne disposons pas de statistiques concernant le taux du cannabisme au sein de la population générale, cependant quelques études effectuées sur certaines populations à risques présentent des taux aussi importants. A cet égard, une étude effectuée à Tanger chez les marins-pêcheurs avait retrouvé un taux comparable de 38% [279].

Certaines études suggéraient que le cannabis fumé pourrait être un facteur de risque pour le CBP [280]. Une méta-analyse aux USA ayant associé 19 études concluent que le cannabisme favoriserait la genèse du CBP, elle avance pour cela le rôle du goudron contenu dans le papier des joints et la manière avec laquelle ces derniers sont habituellement consommés associant une inhalation profonde et une rétention plus prolongée de la fumée [281].

Aldington et al a pu démontrer que la consommation du cannabis multiplie par 5,7 le risque du CBP chez les grands consommateurs (plus de 10 Joint / année) par rapport aux non consommateurs, cependant l'étude ne trouve pas d'augmentation chez les faibles consommateurs [282]. En plus, là aussi, il existait un facteur de confusion qui est le goudron du papier des joints.

Globalement, le rôle du cannabis proprement dit et de son principal métabolite dit Tétrahydrocannabinol (THC) comme facteur du risque de cette tumeur n'a pu être clairement démontré [283]. Cela est dû à de

nombreuses considérations, d'abord dans la plupart des cas il s'agissait de petites études comprenant rarement un nombre important de gros consommateurs. Aussi, il y a souvent un biais des résultats vu qu'il s'agit plutôt d'une auto-déclaration de consommation où les interrogés ont souvent tendance à minimiser cette dernière. Enfin, il existe presque toujours une confusion par rapport aux autres facteurs de risque du CBP et en particulier le tabagisme chronique associé ainsi que le goudron contenu dans le papier des joints [283]. Sur ce dernier point nous avons 39,6% de consommateurs de notre série pour lesquels il serait possible de s'interroger sur le rôle de la consommation cannabique dans l'apparition du CBP, puisque ces derniers consommaient le cannabis sous forme de calumets (en bois) et non pas sous forme de joints. Dans tous les cas, le CIRC ne classe pas le cannabis comme étant un cancérigène (même possible) pour l'homme.

Bien au contraire de tout cela, la littérature affirme le rôle important que joue le cannabis comme adjuvant au traitement dans certaines affections chronique et cancers tel le CBP. Concernant cette dernière vertu, le cannabis permet de diminuer les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et de réduire les douleurs [283].

La durée moyenne de la consommation cannabique était de $17,3 \pm 7,1$ années et la consommation moyenne journalière était de 2,5 joints (ou calumets) / jour ce qui fait une consommation moyenne de 44 joint / année (ou calumet / année), une moyenne estimée importante, selon la littérature qui considère qu'une consommation supérieure à 10 joint / année soit d'importante [282].

3. Alcool :

La consommation de l'alcool était à 17,4% des cas ($n = 24$), avec une durée moyenne de consommation de $11,9 \pm 7,6$ années et une consommation moyenne journalière de $1,3 \pm 1,6$ verre / jour.

Certes, la relation entre l'alcool et le cancer est bien établie sur le plan scientifique et que la consommation de boissons alcoolisées est classée cancérigène du Groupe 1 par le CIRC (cancérigène certain pour l'homme) [102]. Aussi, il est évident que le rôle de l'alcool dans l'apparition des cancers des voies aéro-digestives supérieures, de l'œsophage, du sein (chez la femme), du foie et le cancer colorectal ne fait pas de controverse [101] ; mais pour les autres localisations et notamment le cas du CBP, la littérature ne permet pas de conclure quant à une relation causale [284]. Mais, les études récentes commencent à incriminer l'alcoolisme dans la cancérogenèse du CBP suite à des études ayant conclu en des associations statistiquement significatives entre la consommation de l'alcool et l'apparition du CBP [285]. Certaines avancent déjà des fondements génétiques pour cette association [286]. En tout cas, l'affirmation de la consommation de l'alcool au Maroc reste un tabou ce qui rend souvent biaisée l'estimation de l'alcoolisme de la population à travers les entretiens, ce constat est bien affirmé par certaines études marocaines où les taux d'alcoolisme étaient très différents chez la même population interrogée à l'approche du mois sacré du Ramadan et en pleine période des vacances de l'été [287].

4. Autres addictions :

Le narguilé était consommé par 2,2% de notre population.

Si la relation entre la consommation de ce dernier (dit aussi *shisha*) et le cancer de la langue est bien établie [288], son rôle comme facteur du CBP n'est pas encore bien élucidé malgré quelques études dispersées ayant montré une association significative entre sa consommation et le CBP [289]. Certains auteurs proposent de développer un autre modèle de cancérogenèse bien adapté au narguilé puisqu'ils pensent que le modèle actuel (axé sur la fumée inhalée par l'utilisateur) est biaisé car il s'agit d'une adaptation de celui de la cigarette qui est axée principalement sur

la fumée, alors que ces deux modes pour fumer le tabac sont, complètement différents sur le plan chimique. Ainsi, les auteurs proposent de tenir compte des différents conduits d'eau du narguilé et même faire des modèles spécifiques pour chaque type de narguilé (différents selon les pays) [290].

Bien que le taux de consommation du narguilé retrouvé reste très faible, les rares publications dans ce domaine s'accordent au fait que ce type de consommation gagne du terrain parmi les jeunes notamment dans les pays où ce type de consommation n'est pas une tradition, à cet égard une étude comparative des habitudes toxiques parmi les marins-pêcheurs de la région de Tanger et ceux de la Catalogne en Espagne a conclu que ce mode de consommation est en pleine expansion dans les deux pays surtout chez les jeunes marins où , il est alors perçu comme d'un style moderne de la consommation du tabac [291]. Ce constat explique en quelque sorte la durée moyenne de consommation relativement faible ($3,7 \pm 1,5$ années) parmi les adeptes de cette consommation.

Il y avait un seul cas de consommation de drogues dures (0,7%), il s'agissait de la cocaïne. Les données sur cette consommation dans notre pays sont très rares, vraisemblablement à cause de la législation sévère de notre pays envers cette consommation contrairement au cannabis par exemple, elles affirment cependant que cette consommation a connu une flambée lors des années 90 notamment dans les villes du nord du royaume [292]. Il n'y a aucune relation scientifique établie entre la consommation de l'héroïne et l'apparition du CBP, ni même un autre type de cancer, au contraire, cette substance paraît réduire les douleurs des cancéreux lors des stades évolués de la maladie. Une étude récente présentait une conclusion surprenante affirmant que l'héroïne puisse être un facteur protecteur contre les néoplasies en agissant en tant que barrière contre le cancer [293].

C. Antécédents et état de santé de la population

Le principal antécédent respiratoire retrouvé dans notre série était la bronchite chronique 11%, cette pathologie (en plus des cas de BPCO) renseigne sur l'ampleur de l'intoxication tabagique principale cause du CBP et rehausse les autres maladies respiratoires induites par cette addiction [294]. A noter que tous les cas de notre série ayant l'une de ces deux maladies étaient bien des fumeurs.

Le deuxième antécédent respiratoire retrouvé en termes de fréquence était la tuberculose : 8%. En effet, cette maladie est associée à un risque de CBP vu que les cicatrices de cette infection sur le parenchyme pulmonaire peuvent constituer un lit pour le développement du CBP. Il est à noter également que le CBP peut à son tour être un facteur de risque pour une tuberculose pulmonaire [295] (ou de sa réactivation) notamment à travers l'état d'immunodépression créée lors de la chimiothérapie [296]. En fin l'association concomitante d'une tuberculose pulmonaire active et d'un CBP pose beaucoup de problèmes diagnostiques et thérapeutiques [297].

Le troisième antécédent respiratoire retrouvé était la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). La relation entre cette maladie et le CBP est assez particulière ; En plus de la relation causale établie entre le CBP et la BPCO, vu que cette dernière puisse constituer un lit au développement du CBP à travers les cicatrices pulmonaires qu'elle engendre progressivement, il paraît que ces deux maladies entretiennent des relations beaucoup plus profondes bien qu'elles ne soient pas encore bien élucidées [298]. En effet, il existe de nombreux arguments qui renvoient à une physiopathologie en commun. Ces deux pathologies possèdent certaines anomalies génétiques et épigénétiques en commun, des facteurs mécaniques semblables et des activations communes des voies de signalisation. La BPCO et le CBP apparaissent

alors comme deux pathologies ayant un déterminisme génétique qui crée une prédisposition à des agressions environnementales ou toxiques mais dont le résultat est une expression clinique différente pour les deux pathologies [299].

Les principaux antécédents extra-respiratoires retrouvés (8,7% d'HTA, 4,3% d'hypertrophie bénigne de la prostate et 4,3% d'arthrose) et l'état de santé en général de notre population reflètent globalement le profil épidémiologique de la population générale à la moyenne d'âge retrouvée dans notre série [268].

III. Caractéristiques professionnelles

Nous ne discuterons ici que les résultats des caractéristiques professionnelles de notre population d'une manière globale ; La relation entre les différents métiers (et substances manipulées) avec le CBP sera traitée dans le chapitre consacré au CBP d'origine professionnelle.

A. Métiers et secteurs d'activité :

Dans notre série 17,4% des sujets n'avaient pas d'emploi. C'est un chiffre très proche de la moyenne nationale de chômage : 16,2% lors du recensement de 2014 [6]. La majorité des personnes qui travaillent appartiennent à la catégorie dite col bleu (76,1%), il s'agit de travailleurs exécutant les ordres et effectuent généralement des tâches manuelles, par opposition aux cols blancs (5,8%) : les travailleurs à vocation managerielle, généralement dans des bureaux et qui sont principalement des cadres. Cette répartition respecte globalement la répartition classique des classes sociales au travail dans notre pays [269].

Les principaux secteurs d'activité retrouvés dans notre série étaient par ordre d'importance : La fonction publique 16,7%, les bâtiments et travaux publics (BTP) et ses secteurs annexes 13,5%, l'artisanat 10,3% et

l'agriculture 8,7%. Les principaux métiers exercés étaient en concordance avec cette distribution en secteurs d'activités, ainsi il y avait 12,8%, de fonctionnaires de bureau, 8,7%, d'agriculteurs, 7,2% de chauffeurs et 6,4% de maçons. Il en est de même pour les principales substances manipulées par les sujets de notre série que : les pesticides 8,7% et le ciment 7,9%.

En effet, cette répartition au sein de notre série reflète globalement le tissu économique du royaume : l'Etat étant le principal employeur (fonction publique) ; l'agriculture demeure encore une fois la locomotive de l'économie marocaine ; le secteur du BTP est en plein essor dans notre pays ces dernières années et l'artisanat (ainsi que le secteur informel) constitue toujours un versant de notre économie [269]. Cela dit, cette répartition a quelques répercussions au niveau de la santé des travailleurs ; en effet, si sur le plan curatif et prise en charge des maladies nous assistons à une généralisation progressive de l'assurance maladie obligatoire (avec même un projet d'extension aux travailleurs indépendants), la situation laisse à désirer sur le plan préventif qui est le principal pilier actuellement disponible pour lutter contre les cancers (CBP entre autres).

En effet, les secteurs d'activité les plus fréquents de notre série constituent malheureusement un grand fléau de la prévention des risques professionnels dans notre pays ; ainsi, en ce qui concerne la fonction publique, l'obligation de la médecine du travail épargne les fonctionnaires de l'Etat, puisqu'elle est instaurée uniquement chez les travailleurs soumis au code du travail auquel échappent ces fonctionnaires qui sont assujettis au statut général de la fonction publique [237]. Le bâtiment et travaux publics (BTP), élément vital pour l'économie du Maroc d'aujourd'hui, constitue le secteur le plus dangereux pour la santé des travailleurs ; c'est la principale source des accidents de travail de notre pays et serait

probablement le premier en termes de maladies professionnelles également [237]. L'artisanat est un secteur hybride qui flotte entre l'industrie et le secteur informel non couvert par la médecine du travail et il est pourvu de multiples risques pour la santé (chimiques, physiques, biologiques, etc.) [300]. L'agriculture, un secteur à haut risque pour la santé avec une grande diversité des risques mais surtout avec une prise en charge préventive insatisfaisante, raison pour laquelle il a été choisi comme secteur prioritaire lors de la stratégie nationale de santé et de sécurité au travail 2019-2023 [301].

B. Autres caractéristiques professionnelles :

Durant leurs travaux, seulement 38,1% des sujets de notre population utilisaient des moyens de protection individuelle (EPI). En effet, bien que ces derniers soient le l'ultime recours en matière de prévention, ils constituent un outil important de prévention des risques professionnelles. En effet, un masque de protection porté lors des travaux exposant à des poussières ou des vapeurs réduit énormément l'exposition à ces risques et peut parfois être le seul moyen de prévention. Cependant, et bien que le port de ces outils soit une obligation légale, nombreux sont les travailleurs qui refusent de les porter, ceci est en partie dû à la culture de prévention très insuffisante chez nos salariés [237]. Ces attitudes permettent aussi d'expliquer les chiffres alarmants des accidents de travail (et des maladies professionnelles) dans notre pays [302]. Dans notre série d'ailleurs 64,9% des sujets rapportaient la notion d'un accident de travail ou d'une maladie professionnelle auparavant.

L'ancienneté professionnelle moyenne de notre population était de $35,3 \pm 8,2$ où la tranche la plus importante était celle de 30-39 ans : 50,9% des cas, tandis que le revenu mensuel le plus fréquent dans notre série était celui de la tranche de 1.001-3.000 dirhams : 32,5% des cas et

seulement 30,7% de notre population avait une assurance contre les maladies. Il s'agit donc d'une population qui travaille durement avec un revenu médiocre et le plus souvent sans avantages sociaux ou prévoyance sociale. Ceci revoit encore une fois sur la précarité et la vulnérabilité de l'échantillon de notre série. Ce constat concernerait la plupart des malades des hôpitaux publics au Maroc [303]. En effet, il paraît que la plupart des malades ayant une couverture sociale et un revenu acceptable choisissent de se faire soigner dans des cliniques privées vu les innombrables difficultés d'accès aux soins dans les structures sanitaires de l'Etat malgré que ces dernières et plus particulièrement les CHU abritent des ressources humaines compétentes [304]. Aussi, ces structures de soins publics sont l'unique refuge des malades bénéficiant du régime d'assistance médicale (RAMED) et qui appartiennent à la classe sociale la plus défavorisée. Cette sélection au préalable des malades avec ses conséquences en termes de facilité et rapidité des soins dans le secteur public retentirait probablement sur la précocité du diagnostic et donc sur l'attitude thérapeutique et globalement, le pronostic de la maladie. Ce dernier point requiert une importance capitale lorsqu'il s'agit d'un cas de CBP, une pathologie jugée avoir un pronostic réservé [72].

Globalement, les malades de notre série appartiennent à une catégorie ayant un niveau socio-économique et culturel bas à moyen et qui endossent les contrastes sociaux que connaît notre pays, plus particulièrement en matière d'accès aux soins, de prévoyance sociale et de prévention médicale sur les lieux de travail [237].

IV. Caractéristiques médicales des cas retrouvés :

A. Aspects cliniques et paracliniques :

Le délai moyen de prise en charge qui correspond à la durée qui coule entre le début des symptômes et l'admission hospitalière était de 3,5 mois. Ce résultat se situe presque à mi-chemin entre les résultats d'une étude marocaine réalisée au CHU de Marrakech en 2011 qui était de 4,5 mois [305] et d'une moyenne rapportée par une étude française : 2,4 mois [306]. Ce délai de prise en charge médicale conditionne le pronostic de la maladie. Un diagnostic précoce est associé à un taux élevé de guérison [70]. Une étude marocaine faite au CHU de Rabat a montré que le délai de prise en charge est trop long (76 jours) par rapport au délai diagnostique (25 jours) ou bien au délai thérapeutique (27 jours), il paraît que les malades mettent énormément de temps avant d'être envoyé aux structures médicales du CHU pour diagnostic et prise en charge adéquate [307].

Plusieurs facteurs répercutent sur ce délai, les plus importants étant le circuit de soins imposé aux malades dans les structures publiques, les erreurs diagnostics, l'allongement du taux moyen d'occupation dans les CHU ainsi que les attitudes des patients ayant tendance à minimiser leur symptomatologie ou à chercher des traitements alternatifs [307]. Aussi, les premiers signes cliniques du CBP sont parfois mis au compte d'une exacerbation de bronchite chronique ou de BPCO chez un terrain connu déjà tabagique, tout en sachant que ces signes quand ils apparaissent, ils expriment déjà un stade assez avancé de cette maladie [54]. Nous étions dans l'impossibilité d'apprécier les effets d'un tel retard diagnostique sur le pronostic de la maladie vu que la majorité des malades sont perdus de vue lors de la prise de la décision thérapeutique.

Nombreux étaient les symptômes qui ont motivé la première consultation chez nos malades bien qu'ils ne soient pas spécifiques du

CBP, en premier lieu il s'agissait de la douleur thoracique : 36,3%. Malheureusement ce signe est en rapport avec une extension locorégionale et donc avec un stade avancé du CBP [54]. C'est également le signe ayant motivé la première consultation qui a été retrouvé lors de l'étude effectuée au CHU de Marrakech avec un taux de : 28%. Ce constat confirme le retard diagnostique noté chez le malade marocain.

En deuxième position il y'avait la dyspnée : 26,8%, un autre symptôme en rapport avec un stade assez avancé de la maladie. En troisième lieu nous avons la toux : 23,9%. Ce classement en 3^{ème} position de la toux, symptôme classique dans le CBP pourrait être expliqué par le fait que la plupart des patients sont des fumeurs où la grande majorité présente une réactivité bronchique voire même une bronchite chronique ou un BPCO et donc habitués à ce symptôme comme faisant partie du vécu quotidien et pour lequel ils ne prêtent pas assez d'importance. C'est la survenue alors d'autres symptômes comme la dyspnée et la douleur thoracique qui motiverait leur consultation [308].

Le principal signe fonctionnel rapporté au moment du diagnostic était la toux : 85,5% suivi de la dyspnée : 79,7%, de la douleur thoracique : 41,3%, des expectorations : 34,1%, de l'hémoptysie : 31,2% et du wheezing : 5,1%. Ces chiffres concordent globalement avec des données marocaines [305] et françaises [306]. La toux étant le principal signe de la symptomatologie du CBP [54]. L'hémoptysie quant à elle se résumait principalement chez nos patients en crachats striés de sang. Le recours aux soins urgents suite à des hémoptysies abondantes était exceptionnel dans notre série. A l'échelle internationale sa survenue est estimée à 20 % au cours de l'évolution de la maladie [309].

En ce qui concerne les syndromes médiastinaux, ils touchaient 23,9% des cas de notre série. Ils sont représentés principalement par le syndrome cave supérieur : 12,3%, un chiffre plus élevé que les 7,8%

retrouvés à l'étude du CHU de Marrakech [305], ce qui évoque le recours tardif à la consultation de nos malades. Les autres manifestations étaient minimales : dysphonie à 5,8%, dysphagie à 4,4% et hoquet à 0,7%. Elles concordent parfaitement avec les chiffres marocains [305] et français [306]

L'altération de l'état général concernait 65,9% des cas avec principalement l'asthénie : 58,7%, l'amaigrissement : 37% et l'anorexie : 21,7%. L'altération de l'état général illustre encore une fois la gravité de cette maladie. Ce constat est encore confirmé par l'étude du CHU de Marrakech qui trouve un pourcentage énorme : 94,3% de patients avaient un état général altéré [305]. Ces signes doivent particulièrement attirer l'attention chez un malade BPCO, un fumeur ou un ex-fumeur. Il est à noter qu'un amaigrissement $\geq 5\%$ du poids habituel du sujet en quelques mois, est considéré comme un facteur de mauvais pronostic dans les cancers broncho-pulmonaires [308].

Les manifestations pleurales étaient de 24,6% avec 22,5% de pleurésies (cliniques ou radiologiques), un résultat assez proche de celui retrouvé dans l'étude du CHU de Marrakech (18,8%) [305]. Cela ne fait que confirmer encore une fois le retard diagnostique du malade marocain.

Les métastases étaient présentes dans 57,2% des cas. Les trois localisations les plus fréquentes étaient par ordre décroissant de fréquence, les métastases surrenaliennes : 5,8%, hépatiques : 5,1%, et osseuses : 4,3%. L'association de métastases la plus retrouvée était celle associant localisation hépatique et surrenalienne. Lors de l'étude du CHU de Marrakech les métastases étaient retrouvées dans 34,3% des cas avec plutôt une prédominance des métastases cérébrales [305]. En France, on avançait un taux de 42,6% comme fréquence des métastases [306].

En dépit de cette différence qui concerne la répartition des métastases du CBP nos résultats concordent globalement avec les

chiffres avancés par la littérature marocaine et française par rapport au pourcentage globale des métastases et souligne ainsi le caractère sévère de cette néoplasie [308].

Dans 28,3% des cas, la localisation métastatique n'a pas été recherchée, il s'agissait principalement de malades ayant été reçus au service dans un état général altéré ou ayant quitté le service contre avis médical ou bien les perdus de vue.

B. Histologie :

La plupart des prélèvements pour examens anatomo-pathologiques ont été obtenus lors des endoscopies bronchiques, un peu moins par biopsies pariétales scanno-guidées notamment à l'occasion de tumeurs périphériques, les autres pratiques étaient rares.

Le type histologique le plus fréquent de notre étude était l'adénocarcinome : 39,1%, suivi par le carcinome épidermoïde : 31,2% puis par le carcinome à petite cellules : 18,8% et le carcinome à grandes cellules : 8%, avec en total 81,2% des CBNPC versus 18,8% des CBPC. Cette répartition confirme la tendance mondiale où l'adénocarcinome a bien rattrapé et dépassé le carcinome épidermoïde en termes de fréquence. Au Maroc, depuis longtemps c'est le carcinome épidermoïde qui était le chef de file des types histologiques des CBP, ce constat est bien repris par l'étude du CHU de Marrakech en 2011 où ce dernier type dépassait bien l'adénocarcinome. Cependant, des études récentes entreprises au Maroc soulignaient presque toutes la suprématie de la fréquence l'adénocarcinome par rapport au carcinome épidermoïde :

- 46,5% versus 32,5% au CHU de Fès en 2016 [310] ;
- 58,6% versus 20% au CHU de Rabat en 2016 [311] ;
- 41,7% versus 29% au CHU de Marrakech en 2016 [312] ;
- 66% versus 31% au CHU de Casablanca en 2017 [313] ;

- 21,4% versus 20,2% au CHU de Marrakech en 2018 [314].

D'ailleurs même le registre de cancer de Rabat affirme ce constat dans son rapport de 2009 : 40,6% versus 35,6% [315].

La répartition par variétés histologiques du CBP a amplement changé durant les cinquante dernières années. Dans les premières décennies qui ont suivi l'affirmation du rôle du tabac dans la survenue des cancers bronchiques, c'est le carcinome épidermoïde qui était le plus fréquent chez les fumeurs suivis du carcinome à petites cellules [316]. Progressivement, l'adénocarcinome a remplacé aux États-Unis le cancer épidermoïde d'abord chez les jeunes patients puis chez toute la population. Actuellement, l'adénocarcinome est la variété histologique la plus fréquente parmi les CBNPC. Cette évolution est expliquée par de nombreux facteurs :

- D'abord, il y a eu des révisions des classifications anatomo-pathologiques du CBP faisant classer comme adénocarcinomes des cancers préalablement agencés dans les carcinomes indifférenciés à grandes cellules tel le carcinome solide avec production de mucine [317].
- Il y avait également le développement des prélèvements périphériques avec la bronchoscopie souple et sous scanner qui ont contribué à l'augmentation du nombre d'adénocarcinomes dans les années 1980.
- Cela dit, la raison principale semble résider dans les changements des habitudes tabagiques [318]. En effet, les nord-américains, bien avant les européennes, ont utilisé des cigarettes avec du tabac blond dont le pH est plus acide. Il s'agit de cigarettes avec filtre, au contenu diminué en goudrons. La conséquence en est une inhalation beaucoup plus profonde, conduisant les cancérogènes de la fumée de tabac très en périphérie, lieu de développement des

adénocarcinomes au lieu qu'elle ne soit confinée aux grosses bronches, lieu où se développent les épidermoïdes.

C. Classification :

Les CBNPC représentaient 81,2% des cas. En ce qui concerne les stades, celui le plus fréquent était le stade IV : 78,7% suivie du stade III : 20% (IIIA : 10,7% et IIIB : 9,3%) et enfin le stade II : 1,3%. (Tous des stades IIB). Les CBPC quant à eux représentaient 18,8% des cas, majoritairement représentés par les formes disséminées : 65,4% (85% après ajustement en excluant les cas non classés) alors que les formes disséminées étaient de 15% (après ajustement).

Les pourcentages obtenus de ces deux variétés histologiques sont comparables à ceux d'autres études faites au Maroc ou dans des pays avoisinants. Le tableau suivant résume les résultats de ces études :

Auteurs	Origine	Année	CBNPC				CBPC	
			I	II	III	IV	Localisé	Disséminé
Y. Alaoui [305]	Marrakech, Maroc	2011	1,7 %	5,2 %	36,2 %	56,9%	23,1 %	76,9 %
R. Bouchentouf [9]	Marrakech, Maroc	2016	7,9 %	5,5 %	35,4 %	51,2 %	37,5	62,5
A. Abid [311]	Rabat, Maroc	2016	0	1,1 %	37 %	61,8 %	12,5 %	87,5 %
A.Ouarssani [310]	Fès, Maroc	2016	1,32%	2,19%	14%	69,7%	20,7%	79,3%
A. Niang [319]	Dakar, Sénégal	2017	1,29%	2,59%	36,36%	59,74%	-	-
A. Ketfi [320]	Alger, Algérie	2017	-	5,2%	24,9 %	70%	-	-
A. Rachid [314]	Marrakech, Maroc	2018	1,2%	3,5%	20,1 %	74,9 %	32%	68%
Notre série	Rabat, Maroc	2018	-	1,3%	20%	78%	15%	85%

Tableau 34 : Répartition des stades des cas de CBP selon certaines études nationales et chez des pays voisins

Ces résultats affirment encore une fois que ces patients (au Maroc comme dans les pays avoisinants) arrivent à un stade avancé de la maladie. Il se pourrait alors qu'en plus des problèmes structureaux des systèmes de santé des pays en voie de développement, le bas niveau socio-culturel et économique et la culture générale qui règne dans ces pays par quant à la perception de la maladie jouent un rôle dans ce retard [307]. Ces résultats mettent également l'accent sur la nécessité d'un programme de dépistage adéquat au sein des populations cibles. Le scanner thoracique à faible dose pourrait constituer un outil performant dans ce sens [322].

Il est à préciser que la classification TNM utilisée pour les cas de CBNPC de notre série est bien la classification TNM dans sa 7^{ème} édition de 2009 puisque la nouvelle classification n'est entrée en vigueur que cette année où nous avons déjà fini la collecte des cas et nous étions alors dans l'étape de traitement des données. En effet, c'est en janvier 2017 qu'une 8^{ème} classification TNM pour le CBP a été proposée par l'Association internationale de l'étude du cancer du poumon (IASLC), elle a été ensuite validée par l'Union internationale contre le cancer (UICC).

Parmi les principaux changements proposés lors de cette révision, on retient la prise en compte de manière encore plus importante que dans l'édition précédente de la taille tumorale pour définir le statut T et indirectement le stade de la maladie. En effet, jusqu'à 5 cm, chaque centimètre donne un statut T différent. Par contre, il n'y a pas de changement en ce qui concerne la cartographie ganglionnaire, bien qu'on subdivise les statuts N1 et N2 selon qu'il s'agisse d'atteinte d'un ou de plusieurs ganglions. Enfin, il est à noter que le nouveau stade IIIC décrit toute situation non métastatique incluant un statut N3, et qui a un pronostic qui se rapproche des stades IV A [322].

D. Traitement :

L'attitude thérapeutique la plus pratiquée chez notre population était la chimiothérapie : 71,4% des cas, suivie de l'association radiothérapie / chimiothérapie : 15,7%, et enfin la chirurgie : 12,9%.

Certes l'attitude thérapeutique est dictée par le type anatomopathologique de la tumeur, mais elle est conditionnée également par le stade de la maladie. Ce dernier était très avancé dans la majorité de nos cas (stade IV). Ceci explique le pourcentage élevé du traitement par chimiothérapie et le faible taux du traitement chirurgical pratiqué. En tout cas ces résultats étaient comparables à ceux retrouvés dans des études similaires nationales et dans les pays voisins comme montre le tableau suivant :

Auteurs	Origine	Année	Chimiothérapie	Chirurgie	Radio / chimiothérapie
Y. Alaoui [305]	Marrakech, Maroc	2011	78%	9,2%	-
R. Bouchentouf [312]	Marrakech, Maroc	2016	88 %	10,6 %	3,3 %
A. Abid [311]	Rabat, Maroc	2016	66%	14%	20%
A.Ouarssani [310]	Fès, Maroc	2016	60,9%	5,7%	6,2%
A. Niang [319]	Dakar, Sénégal	2017	40%	-	5,2%
A. Ketfi [320]	Alger, Algérie	2017	89,3%	10,7%	-
A. Rachid [314]	Marrakech, Maroc	2018	79%	4%	11,5%
Notre série	Rabat, Maroc	2018	71,4%	12,9%	15,7%

Tableau 35 : Répartition des stratégies thérapeutiques des cas de CBP selon certaines études nationales et chez des pays voisins

Il est à noter que la stratégie thérapeutique du CBP au service de pneumologie du CHU *Ibn Sina* repose sur l'usage de référentiels dédiés à cette fin et fait l'objet d'une discussion au cours de la réunion de

concertation pluridisciplinaire (RCP), pour déboucher sur un programme thérapeutique personnalisé du patient et adapté au mieux à sa situation.

Cela dit, le pronostic du cancer bronchique reste effroyable avec une survie globale de l'ordre de 15% à 5 ans tous stades confondus [3]. Ce pronostic dépend principalement du stade de la maladie, duquel dépendra la possibilité d'un traitement potentiellement curatif. Notre série était marquée par une majorité de cas qui étaient au stade IV de la maladie (78,7%) dont la survie à 5 ans est de 5% selon la littérature [3].

En plus de ces chiffres obscurs, il faut tenir compte également de la fragilité de ces patients (sujets âgés, comorbidités sévères fréquentes respiratoires et cardiovasculaire souvent associées au tabagisme) et de certaines difficultés qui persistent encore dans notre pays pour l'accès de la population aux soins [307]. Tout cela fait du CBP un vrai problème de santé publique et rend nécessaire l'élaboration d'une stratégie nationale de dépistage de cette maladie.

Globalement, notre population était marquée par des signes cliniques et paracliniques évoquant le retard diagnostique de ces patients, par l'adénocarcinome comme type histologique dominant et par des stades avancés de la maladie confirmant ce retard diagnostique et limitant les stratégies thérapeutiques disponibles, ancrant ainsi cette image sombre du pronostic déjà réservé de cette maladie.

V. Evaluation des cas de CBP d'origine professionnelle :

A. Estimation globale

Un total de 55 sujets représentant 39,8% des cas de notre série répondaient à nos critères pour qualifier un CBP comme étant d'origine professionnelle : 18,8% étaient qualifiés d'origine professionnelle avérée, 9,4% d'origine professionnelle probable et 11,6% d'origine professionnelle possible. Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés lors d'une étude belge en 2011 selon les mêmes critères choisis pour notre étude où 35% des patients ont été exposés de manière certaine ou probable à un agent cancérigène connu ou suspecté [252]. Une autre étude similaire réalisée en France en 1996 [251], toujours avec les mêmes critères avait montré un pourcentage encore plus proche du notre : 41% des patients interrogés avaient été exposés à au moins un agent cancérigène à tropisme pulmonaire lors de leur carrière professionnelle. Il est à signaler cependant que ces deux études -en plus de la nôtre- incluent certes des cas de CBP professionnels avérés, mais également des cas probables et mêmes possibles. En effet, il s'agit pour ces deux dernières éventualités de personnes ayant bien été en contact avec des cancérigènes pulmonaires certains, mais la réalité de l'exposition n'était pas certaine (probable voire possible) et/ou la fréquence d'exposition n'était pas permanente (discontinue voire sporadique).

Pour des résultats encore plus crédibles, nous nous sommes intéressées plus aux cas de CBP avérés (certains) de notre étude : 18,8%. En effet, les critères mis en place pour cette catégorie sont assez sévères permettant de mieux prédire d'une origine professionnelle : un cancérigène certain pour les poumons avec une réalité d'exposition certaine et une fréquence d'utilisation permanente, tout sur une durée minimum de 10 ans d'exposition. A cet égard, une étude réalisée chez nos voisins algériens en 2004 [323] a montré que 26% des CBP sont d'origine

professionnelle avérée. La part des expositions professionnelles dans l'apparition des CBP a connu une évolution ascendante avec le temps. En effet, depuis 1981 où *Doll et Peto* estimaient les causes professionnelles du CBP à 2-8% [107], les taux ne cessaient d'augmenter : 10-15% en 1994 [153] et 13-30% chez les hommes des pays industrialisés en 2003 [104]. Globalement ces estimations sur les risques attribuables des agents professionnels du CBP variaient d'un pays à un autre ; Au Royaume-Uni, on présentait des fractions de risque attribuables entre 16,5% (pour les cancérogènes Groupe 1 du CIRC) et 21,6% (pour les cancérogènes avérés et probables : Groupe 1 et 2A du CIRC) chez les hommes [105]. En France, on estimait que 12% des CBP masculins peuvent être attribués aux cancérogènes professionnels connus [106].

Une étude cas-témoins menée au Maroc de 1996 à 1998 ayant porté sur l'évaluation des facteurs de risques étiologiques du CBP avait présenté un taux de 32,2% avec un excès de risque de CBP chez les cas exposés : Odds ratio ajusté au tabac de 1,75 (IC : 0.84-3.63). Bien que les résultats étaient hétérogènes suivant la nature des expositions professionnelles mais globalement il existait un excès de risque de CBP chez les exposés et une relation dose-effet évidente entre la durée d'exposition professionnelle et la maladie [324].

Finalement, il est certain qu'une fraction significative des CBP est due aux expositions professionnelles mais la proportion exacte est difficile à estimer car les fractions de risque attribuables rapportées dans la littérature sont très variables dans le temps et l'espace et dépendent de l'environnement industriel de la région d'étude. Une étude rapporte notamment des fractions de risque attribuables entre 0 et 40% pour 32 études internationales sur les 30 dernières années [110].

B. Répartition des cas de CBP d'origine professionnelle par agent cancérogène :

1. La silice cristalline

L'exposition professionnelle à silice la cristalline était la plus importante de notre série 26,7% ; dans 11,6% des cas elle était toute seule et dans 15,1% des cas en association avec d'autres cancérogènes.

Aussi, c'est l'exposition qui concernait le plus grand nombre de professions ; elle a été repérée dans neuf différents métiers où le plus important était celui du maçon : 8 cas auxquelles on peut ajouter les 4 cas des journaliers qui avaient travaillé comme maçons pendant de longues années. En effet, les opérations de sablage, de ponçage des surfaces, de découpe à la moule, de forage même minime au marteau-piqueur et de démolitions des bâtiments exposent le maçon à l'inhalation des particules de silice. La situation est encore aggravée par l'absence de port de moyens de protection : 87,3% des travailleurs de notre série ayant un CBP d'origine professionnelle affirme ne pas voir porté ces moyens de prévention. Les autres professions de notre série qui étaient associées à l'exposition aux poussières de la silice étaient : le puisatier et l'ouvrier de carrière lors des opérations de forage, le tôlier lors des opérations de ponçage par du matériel abrasif contenant les particules du quartz, l'artisan de céramique et celui de la poterie lors du façonnement des pièces, le carreleur lors de la manipulation et la pose du carrelage et l'électricien lors des travaux en BTP pour l'installation des câbles électriques. En effet, la littérature nous enseigne que les sources d'exposition à l'inhalation de poussières contenant de la silice cristalline sont très nombreuses en milieu du travail. Elle nous informe également qu'il s'agit essentiellement du quartz, beaucoup plus rarement de la cristobalite [10]. Les niveaux d'exposition sont très variables en fonction des secteurs d'activité. Le pourcentage de la silice dans l'aérosol généré

en milieu de travail est lui aussi très différent d'un secteur à l'autre ; des teneurs en quartz très élevées (plus de 90% des poussières) peuvent être observés au cours de certaines opérations dans l'industrie céramique alors qu'il est inférieur à 15% en milieu minier [134]. Au Maroc, l'étude cas-témoins menée en 1998 n'a pas pu conclure en un excès de risque de CBP pour les cas exposés à la silice après ajustement au tabac : Odds ratio de 0,9 (IC : 0,33-2,43) [324]. Ceci est du probablement au défaut d'avoir des formes spécifiques de poussières régulièrement rapportées par les cas [324].

Si le pouvoir cancérogène de la silice cristalline chez l'homme n'a été établi que récemment par le CIRC [135], avec un excès de risque identifié dans plusieurs études indépendantes [29], et une relation dose-réponse dans certaines études [135-137], le mécanisme précis fait encore l'objet de discussions [139]. Il existe encore une controverse sur la nature de la relation entre la silicose et le CBP. Certains auteurs font en effet de la silicose une étape indispensable du processus de développement du cancer et contestent l'existence d'une relation directe entre l'exposition à la silice et un excès de risque de CBP en l'absence de silicose [140, 141]. Il paraît que c'est bien le raisonnement retenu lors de l'élaboration des tableaux de maladies professionnelles (au Maroc comme en France) qui considère que le CBP dû à la silice cristalline comme une conséquence de la silicose chronique laquelle devrait être documentée par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques (condition médicolégale) [205]. D'autres par contre estiment que la silicose n'est pas nécessaire au développement du cancer induit par la silice [142]. Dans notre série il existait quatre cas de silicose radiologique.

2. L'amiante :

Le deuxième cancérigène retrouvé était l'amiante : 19,8%. Il était tout seul en une seule fois sinon il était toujours en association avec d'autres cancérigènes (16 cas). Tout comme la silice, l'amiante était retrouvé dans plusieurs professions ; six métiers au total où les plus importants étaient le métier du maçon (6 cas) et celui du mécanicien et du journalier (4 cas chacun). A moindre degré, Il était retrouvé dans d'autres métiers : électricien, plombier et ouvrier d'entretien des chaudières : un cas chacun.

De par leur travail quotidien, les maçons sont exposés à d'innombrables situations d'exposition à l'amiante : les opérations de calorifugeage, de coffrage, de pose de charpente, de joints d'étanchéité, du matériel d'isolation thermique et sonore. Ils sont particulièrement exposés lors de la pose et la manipulation du fibrociment et les travaux de démolition des anciennes constructions contenant l'amiante (les bâtiments en préfabriqué). Cette dernière situation constituait la principale source d'exposition chez les quatre ouvriers "journaliers" qui comme indique la nomenclature de leur profession travaillent « à la tâche » dans le secteur de la construction. Ils ne font pas donc partie d'une équipe de travail bien déterminée, de ce fait ils exécutent les tâches de travail les plus pénibles, entre autres la démolition des bâtiments [111].

Les mécaniciens quant à eux se trouvent confrontés au risque de l'inhalation des fibres d'amiante particulièrement lors des opérations de manipulation ou de remplacement des freins et des embrayages, vu que le matériel de friction de ces derniers contient de l'amiante [111].

L'amiante est présente dans beaucoup de tuyauterie, canalisation et gaines en tant que matériel isolant et résistant au feu, ce qui explique alors cette notion d'exposition retrouvée chez l'électricien, le plombier et l'ouvrier d'entretien des chaudières [111]. Encore, là aussi, le risque

d'inhalation des fibres chez ces ouvriers est majoré par l'absence d'une protection (masques anti-poussières entre autres) vu qu'il s'agit souvent de travailleurs indépendants (artisans) dont le dernier souci reste la prévention, un constat confirmé par le taux très bas dans notre série de malades ayant un CBP d'origine professionnelle et ayant portés des moyens de protections lors des travaux auparavant.

Ces diverses utilisations de l'amiante sont dues principalement à ses nombreuses propriétés physico-chimiques : il est doté d'une grande résistance thermique, chimique et mécanique, il a été très largement utilisé dans diverses industries pendant de longues années [111].

L'existence d'une relation causale entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le CBP est établie depuis 1955 [112]. En effet, mis à part du mésothéliome, l'amiante représente le principal facteur étiologique professionnel des CBP dont il serait responsable de plus de la moitié des cas. La fraction du risque totale du CBP attribuable à l'amiante varie dans les différentes études cas-témoins de 2 à 50%, en fonction de la prévalence des expositions professionnelles à l'amiante et du mode d'évaluation de ces expositions dans les populations considérées [113]. L'étude cas-témoins menée au Maroc conclue en un excès de risque évident de CBP pour les cas exposés à l'amiante malgré le petit nombre des cas avec un Odds ratio ajusté au tabac de 3,1 (IC : 0,54-16,6) [324]

L'existence d'une relation dose-effet est clairement démontrée. Elle suit un modèle linéaire en fonction de l'exposition cumulée [117]. Cependant si l'existence d'un excès de risque de mésothéliome est bien démontrée pour des expositions faibles, ce point reste controversé pour le CBP [120]. Un autre sujet de controverse est constitué par la nature des relations entre asbestose et CBP. A cet égard, deux hypothèses s'affrontent ; le premier fait de l'asbestose et du CBP deux étapes successives d'un même processus physiopathologique, ce qui implique

une relation causale entre l'asbestose et le CBP. La seconde hypothèse fait de la fibrose pulmonaire et du CBP deux maladies indépendantes quoique souvent associées car elles admettent l'amiante comme étiologie commune. Le débat entre les tenants de ces deux hypothèses a fait l'objet de nombreux éditoriaux et mises au point contradictoires [125-128]. Les données humaines recueillies au cours des dernières années apportent des arguments en faveur de la seconde hypothèse en montrant que l'association entre l'exposition à l'amiante et le risque de CBP est aussi observée chez des sujets ne présentant pas de signes radiographiques de fibrose pulmonaire [129-131].

Il n'en reste pas moins que la présence d'une asbestose est associée à un risque élevé de CBP [99]. Il est probable que l'asbestose constitue un risque supplémentaire de CBP, indépendamment du niveau d'exposition à l'amiante. La littérature récente apporte, en effet, des arguments convaincants en ce sens puisque, à exposition cumulée et à tabagisme identiques, les sujets porteurs d'asbestose dans leur cohorte ont un risque de CBP significativement plus élevé que ceux dont la radiographie thoracique ne montre pas de signes de fibrose pulmonaire [132]. Il est à signaler que dans notre série aucun cas d'asbestose n'a été relevé parmi nos patients ayant été exposés à l'amiante.

3. L'arsenic :

En troisième position vient l'exposition à l'arsenic 16,3% et trois métiers : onze agriculteurs, deux artisans de cuir et un journalier (qui affirme travailler en tant qu'ouvrier dans un atelier de tannage du cuir pendant de longues années). En effet, c'est dans l'agriculture que l'arsenic trouve ses principales utilisations, il s'agit d'un herbicide, pesticide, fourmicide, raticide et insecticide. De ce fait, il est alors largement manipulé par les agriculteurs. Dans l'artisanat du cuir (tannage du cuir), il est utilisé en tant

qu'épilatoire pour le traitement arsenical du cuir ; c'est un passage obligatoire de toute pièce de cuir [99].

C'est justement chez des agents de fabrication de pesticides arsenicaux qu'un excès de risque de CBP a été documenté dans une cohorte, puis confirmé de façon reproductible chez les personnes exposées avec une relation dose-réponse nette [143, 144]. En combinant les résultats de quatre principales études de cohorte et de deux études cas-témoins, un équipe a évalué le risque relatif de CBP à 3,69 (IC 95% : 3,06-4,06) chez les sujets professionnellement exposés à l'arsenic et à ses dérivés [99].

4. *Autres agents et situations cancérigènes :*

En quatrième position et avec une fréquence de l'ordre de 7% arrivent trois sortes d'expositions : les fumées de soudage, le gaz d'échappement des moteurs diesel et le métier de peintre.

a) Les fumées de soudage

Quatre métiers ont été concernés par cette exposition : deux soudeurs, deux tôliers, un électricien et un journalier qui affirme pratiquer la soudure pendant longtemps.

La soudure fait partie de la pratique quotidienne des tôliers et des électriciens, et plus particulièrement des artisans parmi eux (tel est notre cas). Il s'agit d'ouvriers assimilés à des autoentrepreneurs mais travaillant dans l'informel, ils sont habitués à faire eux même toutes les tâches annexées à leurs métiers. Plus qu'une substance bien identifiée, il s'agit dans ce cas d'une association de plusieurs substances responsables du CBP. En effet, les fumées de soudage sont des mélanges complexes d'oxydes, de silicates et de fluorures métalliques. Elles contiennent habituellement des particules issues de l'électrode et du matériau à souder. Leur composition dépend largement de la nature de ces deux matériaux. Les plus fréquemment rencontrés chez les soudeurs artisans

pratiquant la soudure à l'arc électrique sont les fumées de soudage contenant les particules de fer, de nickel, de chrome VI, de cobalt, de manganèse, de cuivre et de molybdène [188]. La grande problématique de ces fumées c'est qu'elles contiennent un ensemble de matériaux cancérigènes pour les poumons mais dont la composition n'est pas fixe rendant ainsi difficile de faire la part de chaque substance dans le processus cancérigène. Ces données avaient poussé le CIRC à classer toute la fumée de soudage en tant que cancérigène possible (Groupe 2B) pour l'homme par le CIRC enfin du dernier siècle. Il finit en 2017 d'avoir la conviction scientifique pour la classer en tant que cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1) [151].

b) Les gaz d'échappement diesel

Ils ont concerné deux types de professions : mécaniciens (n = 4) et tôliers (n = 2), les ouvriers de ces deux professions (appartenant au secteur informel dans notre cas) et notamment les mécaniciens sont en contact pluriquotidien avec ce gaz riche en HAP, plus particulièrement dans sa phase particulaire lors du réglage des moteurs. L'inhalation est encore majorée par le confinement vu que les travaux se font dans des garages petits, non aérés avec défaut d'utilisation des moyens de protection. A ces HAP, est également rattaché le seul cas d'exposition aux suies de combustion rapportée par l'ouvrier de l'entretien des chaudières.

En ce qui concerne le gaz d'échappement des moteurs diesel, les expérimentations ont montré sa cancérigénicité pour le poumon. Ainsi, le CIRC l'a classé en 1989 comme probablement cancérigène pour l'homme [158]. Les risques relatifs de CBP calculés dans les deux principales méta-analyses sur ce sujet sont identiques, significativement supérieurs à 1 : 1,33 (IC 95% : 1,24-1,44) et 1,33 (IC 95% : 1,21-1,46), de plus, dans les études permettant la prise en compte de facteurs de

confusion, l'ajustement sur le tabagisme ne modifie que très peu l'évaluation du risque relatif de CBP. Malgré cela, il subsiste toujours un manque de données concernant la relation dose-réponse ainsi que les mécanismes incriminés [161].

En ce qui concerne l'exposition aux suies de combustion, (riches en HAP) pour les ramoneurs et agents d'entretien des cheminées, un risque augmenté de CBP a également été rapporté au sein de cette population [154].

c) Le métier de peintre

Ce métier en tant qu'exposition responsable du CBP a concerné six ouvriers : 4 peintres et 2 tôliers.

L'application de peinture a été considérée par le CIRC comme une activité certainement associée à un risque cancérigène en 1989, selon les données de la littérature [177]. L'excès de risque de CBP chez les peintres a alors été évalué à 40%. La réactualisation récente des données confirme à nouveau un excès de risque, faible mais significatif de CBP chez les peintres [178]. L'absence d'excès de risque de décès par des maladies liées au tabac autres que le CBP rend peu vraisemblable la responsabilité de ce facteur de confusion. Les agents responsables ne sont à ce jour pas clairement identifiés, bien que couramment sont invoqués les pigments à base de chrome, l'arsenic présent dans certains pigments par le passé, et l'amiante, agent de charge de certaines peintures également utilisé autrefois dans les enduits.

d) Chrome hexavalent :

En cinquième position (3,4%) il y avait le chrome VI (hexavalent) retrouvé chez les deux artisans de cuir et le journalier (qui avait travaillé en tant qu'ouvrier dans un atelier de tannage du cuir pendant de longues années). En effet, le chrome est utilisé dans le tannage du cuir en tant que

mordant, ses dérivés sont classés cancérigènes pour l'homme par le CIRC (Groupe 1) en 1990 [151]. Certains auteurs, au terme d'une méta-analyse de dix études portant sur les effectifs les plus importants et jugées méthodologiquement satisfaisantes, ont évalué le risque relatif de CBP à 2,78 (IC 95% : 2,47-3,52) [99].

e) Autres cancérigènes moins fréquents :

Le reste des cancérigènes retrouvés sont tous constitués d'agents cancérigènes pour le poumon mais avec des indications limitées (liste b). Ces agents avaient des fréquences faibles (de 1,2% à 3,4%), il s'agissait des cas suivants :

- L'exposition aux insecticides non arsenicaux (3,4% n = 3) chez trois agriculteurs que sont selon le CIRC des cancérigènes probables pour l'homme (Group 2A).
- L'exposition au benzène (2,3% n = 2) chez deux pompistes. En effet, le benzène est un cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1) particulièrement pour le système hématopoïétique, cependant les preuves de son pouvoir cancérigène pour les poumons restent limitées.
- L'exposition aux émissions dues à la friture à haute température (2,3% n = 2) chez deux cuisiniers, ces émissions sont classées cancérigènes probables pour l'homme (Groupe 2A) par le CIRC.
- L'exposition aux brouillards d'acides forts inorganiques (1,2% n = 1) chez un ouvrier de l'OCP (plus particulièrement, l'acide phosphorique), ces brouillards sont classés par le CIRC comme étant cancérigènes probables pour l'homme (Groupe 2A).
- L'exposition professionnelle lors de la fabrication de verre, (1,2% n = 1) chez un souffleur de verre, cette activité est classée par le CIRC en tant que cancérigène probable pour l'homme (Groupe 2A).

- L'exposition professionnelle lors des procédés d'imprimerie (1,2% n = 1) chez l'ouvrier d'une imprimerie, un procédé classé cancérigène possible pour l'homme (Groupe 2B) par le CIRC.

Il s'agit là de substances bien identifiées certes, mais aussi de mélanges, voire même de professions ou de situations d'exposition pour lesquelles l'identification d'une seule substance responsable du CBP n'a pas pu être mise en évidence jusqu'à nos jours. Le risque réel de CBP et les agents étiologiques en cause restent le plus souvent à confirmer pour ces agents ou groupes professionnels. Dans le cas présent de notre étude ils étaient tous des agents cancérigènes pour les poumons mais avec indications limitées (liste b), ils représentaient 11,6% de l'ensemble des cancérigènes retrouvés (versus 88,4% pour les cancérigènes de la liste a : cancérigènes pour les poumons avec indications suffisantes).

C. Répartition des cas par métiers et par secteur d'activité :

En ce qui concerne les professions, les métiers les plus touchés par les cas de CBP d'origine professionnelle de notre série étaient le métier d'agriculteur, de maçon, de mécanicien, de peintre et de journalier. Ces métiers reflètent parfaitement les agents cancérigènes les plus fréquemment retrouvés dans notre série (la silice, l'amiante, l'arsenic et la peinture).

Ils reflètent également la nature et l'ampleur des associations de cancérigènes les plus fréquentes que nous avons mis en évidence dans notre série (tableau 26) avec la classique association amiante + silice cristalline chez les maçons (34,8%), amiante + gaz d'échappement des moteurs diesel chez les mécaniciens (17,4%), arsenic et insecticides non arsenicaux chez les agriculteurs (13,1%) et arsenic + chrome hexavalent chez les artisans du cuir (8,7%).

Cette répartition par métier renseigne aussi sur la répartition des cancérogènes par secteur d'activité retrouvé pour les cas colligés de CBP d'origine professionnelle de notre série (figure 13) : 30,9% pour le BTP, 20% pour l'agriculture, 12,7% pour la mécanique et 9,1% pour l'artisanat. Cette distribution met l'accent encore une fois sur l'efficacité de la prévention dans ces secteurs, pilier de toute action de réduction de l'incidence des cancers. Ainsi, à titre d'exemple, en ce qui concerne le BTP, le secteur le plus en rapport avec les cas de CBP d'origine professionnelle de notre série, il s'agit du premier pourvoyeur d'accidents de travail de notre pays et le chef de file en termes de décès sur les lieux de travail, il serait fort probablement la première source de maladie professionnelle du royaume [237]. Certes, la dangerosité de ce domaine fait l'unanimité à travers le monde, mais la situation est encore plus grave au Maroc compte tenu de plusieurs facteurs : d'abord l'existence dans ce domaine d'un sous-secteur informel qui marque toujours cette branche de l'économie marocaine (avec une résistance complète à toute approche préventive et des travaux effectués dans l'anarchie totale) ; Puis, la catégorie à laquelle appartient les travailleurs de ce secteur jugée être à faible niveau socioculturel et économique (dont la prévention demeure le dernier soucis) ; A cela, il faut ajouter les innombrables risques pour la santé qui font toute la spécificité de ce domaine et qui sont de toutes natures où le risque chimique est bien prononcé avec une multitude de substances manipulées (ciment, sable, bitume, colles, bois, fer, aluminium, plâtre, carrelage, gravite, pierres, peinture, solvants..) ; Et enfin, les spécificités inhérentes à ce secteur d'activité qui réduisent énormément l'impact des mesures préventives (cohabitation au chantier, déplacements fréquents, changement en permanence du lieu du travail (le chantier) dans le temps et dans l'espace...) [325].

D. Multi-exposition aux agents cancérigènes du CBP :

Les métiers exercés par les malades ayant un CBP d'origine professionnelle dans notre série mettent l'accent sur certains aspects du CBP d'origine professionnelle et des cancers liés au travail en général ; la co-exposition et la poly-exposition aux agents cancérigènes.

1. Co-exposition aux agents cancérigènes

En effet, dans le monde du travail, les cancérigènes se trouvent mêlés les uns des autres dans les différents matériaux et processus utilisés dans l'activité en question. Cela rend difficile de faire la part réelle de chaque agent dans l'apparition du cancer. Ainsi, l'ouvrier du BTP est exposé à la silice cristalline lors du sablage, du ponçage et de l'usage de la moule ou du marteau-piqueur, à l'amiante lors des travaux de démolition ou de rénovation des anciens bâtiments (en plus de la silice), et aux HAP (goudrons) lors des travaux d'étanchéité (en plus de l'amiante) qui sont tous des cancérigènes avérés pour le poumon (groupe1).

La même remarque se pose pour l'agriculteur exposé à l'arsenic (cancérigène du Groupe 1) contenu dans les insecticides et les pesticides, aux HAP (cancérigènes du Groupe 1) contenus dans les gaz d'échappement diesel des tracteurs et autres engins à moteurs utilisés en agriculture, aux insecticides non arsenicaux (cancérigène du Groupe 2A), mais aussi à l'amiante (cancérigène du Groupe 1) contenu dans le matériel de friction de ces véhicules, à la silice (cancérigène du Groupe 1) contenu dans les poussières des terres de filtration et au formaldéhyde (cancérigène du Groupe 1) utilisé comme agent antimicrobien d'ensilage et dont certains auteurs incriminent dans l'apparition du CBP [99,193].

Le mécanicien quant à lui, est exposé en même temps à l'amiante lors des opérations de manipulation du matériel de friction (embrayages, freins...), aux HAP des gaz d'échappement diesel particulièrement lors du

réglage des moteurs et au benzène lors des interventions sur le carburateur ou le réservoir d'essence.

C'est la raison pour laquelle le CIRC avait qualifié certains métiers comme étant cancérogènes sans pour autant déterminer la substance effectivement responsable de la maladie tel est le cas du métier de peintre (7,3% dans notre série).

2. Poly-exposition aux agents cancérogènes :

Une autre thématique surgit à travers l'analyse des métiers pratiqués, c'est celle de la poly-exposition. En effet, les ouvriers en général et ceux du secteur informel en particulier ont tendance à changer rapidement la nature de leur activité voire même de pratiquer plus d'une activité à la fois ce qui multiplie les expositions mais surtout rend difficile de faire les distinctions entre les différentes expositions et leur parts respectives dans l'apparition du CBP. L'exemple type de notre série fut celui des ouvriers dit « journaliers » (7,3% dans notre série). Cette catégorie de travailleurs assez particuliers qui doivent leur nom de profession au mode avec lequel ce métier est exercé : du jour au jour. Ce sont des ouvriers n'ayant pas un métier fixe et chaque jour ils se déplacent vers un lieu d'attraction de la main d'œuvre (champs, carrières, chantiers de BTP, ateliers d'artisanat, etc..) pour proposer leur service en contrepartie d'un salaire "journalier". Cette attitude suit normalement l'offre du marché : cueillette des fruits en fin de printemps, travaux de construction en été, ateliers d'artisanat en automne, etc. Mais cette situation expose ces travailleurs (qui échappent complètement à toute action préventive, entre autre à la médecine du travail) à d'innombrables risques vue la diversification et la complexité des métiers exercés. Un journalier de notre série avait travaillé en tant que maçon, ouvrier de carrière, artisan de cuir, puisatier et agriculteur. Ceci le rend exposé à l'amiante, la silice, le radon, le chrome VI, l'arsenic et les insecticides non

arsenicaux. Cette poly-exposition ne permet pas alors de trancher quant à la cause réelle de la maladie. Pour résoudre ce problème -au moins sur le plan statistique- dans notre série, nous avons eu recours au critère temporel validé parmi les critères d'inclusion de notre étude ; ainsi le travail considéré pour les journaliers fut celui qui a duré plus de 10 ans.

La poly-exposition peut également être abordée au sein du même métier et vis-à-vis de la même substance. Ainsi l'exposition à l'amiante chez l'ouvrier du BTP à titre d'exemple peut être contractée lors de la démolition ou la rénovation des constructions amiantées (fibrociment), des opérations de calorifugeage, de coffrage, de pose de charpente, de joints d'étanchéité et du matériel d'isolation thermique et sonore.

Les co-expositions et poly-expositions posent également la question des conséquences de ces multi-expositions et leurs interactions avec d'autres facteurs de risque. Ainsi, on sait par exemple que le fait d'être fumeur et exposé à l'amiante augmente le risque de développer un cancer du poumon d'un facteur supérieur à celui attendu si l'effet n'était qu'additionnel [336].

E. Répartition des cas par âge et sexe :

La moyenne d'âge des malades ayant un CBP d'origine professionnelle était de 62,6 ans, un chiffre très proche de celui énoncé par l'étude belge sur le repérage des expositions professionnelles du CBP : 61,3 ans [1], il paraît que la moyenne d'âge du CBP professionnel, au moins chez les hommes reste inchangé voire un peu moins que la moyenne d'âge du CBP commun [337]. La tranche d'âge la plus représentée dans cas de CBP d'origine professionnelle était celle de 60-69 ans : 40%, c'était aussi la tranche d'âge la plus affectée par le CBP au Maroc selon RCRGC [62].

Il n'y avait aucun cas de CBP d'origine professionnelle chez les femmes de notre série. La littérature affirme que le taux de CBP d'origine professionnelle chez la femme est bien inférieur à celui de l'homme, ainsi *Doll et Peto* estimaient que 5% des CBP chez la femme seraient dus aux expositions professionnelles (versus 15% chez l'homme) [23]. Ce constat est bien repris par d'autres études qui s'accordent que les expositions professionnelles en rapport avec le CBP ne cessent de gagner du terrain chez la femme (après ajustement sur le tabac) sans pour autant atteindre celles de l'homme, [338, 339]. Ces résultats incitaient certains auteurs à avancer la possibilité d'une faible représentativité des femmes dans les populations cibles de ces études (travailleurs de sexe féminin), une théorie rapidement rejetée par une revue de la littérature récente affirmant plutôt une généralisation implicite sur les femmes des résultats d'études portant uniquement sur des hommes, avec un manque de tests d'interaction entre les deux sexes et un ajustement sur les deux sexes souvent injustifié lors des études mixtes antérieurs englobant hommes et femmes [337]. Ce phénomène de diminution de l'incidence du CBP en rapport avec les expositions professionnelles chez la femme par rapport à l'homme est également expliqué par le fait que c'est notamment parmi les postes de travail occupés par des hommes que l'on retrouve des risques les plus élevés d'exposition aux agents cancérigènes pour le poumon [340].

F. Répartition par rapport aux caractéristiques professionnelles :

1. Travail de nuit :

Dans notre série, le taux de personnes ayant effectué un travail de nuit parmi nos cas de CBP d'origine professionnelle selon nos critères était de 7,3%. Un lien de causalité entre des horaires de travail inhabituels et le cancer a été établi, en particulier chez la femme pour le cancer du

sein [341]. Mais d'autres cancers sont potentiellement concernés [342]. Le CIRC en 2010 avait considéré le travail de nuit ainsi que d'autres modes de travail responsables d'une modification du rythme circadien, comme étant facteurs de risque probables de cancer humain (cancérogènes du groupe 2A) [343]. Ainsi, il situe le travail posté et le travail de nuit avec exposition à la lumière en période nocturne dans une classe de risque identique à celle des radiations UV, du benzopyrène et de l'acrylamide. En effet, le rythme du sommeil perturbé et l'exposition lumineuse en période nocturne, désynchronisent les horloges biologiques qui régulent les fonctions de l'organisme et qui sont sous l'égide de la mélatonine (synthétisée sous stimulus de l'obscurité par la glande pinéale) [344]. Le rôle de modulateur de cette substance pour la sécrétion oestrogénique a été démontré [344]. Il est possible qu'une suppression des niveaux de mélatonine durant la nuit puisse conduire à la croissance tumorale des cancers hormo-dépendants [345-348]. En plus, les relations récemment démontrées entre le CBP de la femme et les ostéogènes incitent les chercheurs à s'interroger sur la part du travail de nuit comme facteur de risque du CBP chez la femme. Les chercheurs ont bien trouvé une relation significative entre ces deux paramètres, mais il leur a été impossible de conclure en une relation causale vu qu'ils ne pouvaient pas éliminer le tabac comme facteur de confusion [349].

Chez les hommes des théories pareilles en rapport avec des cancers hormono-dépendants sont récemment évoquées vu qu'il existe une relation entre le cancer de la prostate et le travail nocturne chez l'homme [350]. D'autres chercheurs ont établi une relation entre le travail nocturne et certains cancers chez l'homme dont le CBP moyennant une hypothèse qui admet une diminution de l'exposition solaire et de la synthèse de la vitamine D3, facteurs qui seraient responsables de ces tumeurs [351].

2. Stress au travail :

Dans notre série, le taux du stress chez les personnes ayant eu un CBP d'origine professionnelle selon nos critères était de 10,9%. Les auteurs s'interrogeaient longtemps sur le stress professionnel comme éventuel facteur déclenchant le cancer. Une étude chinoise avait noté une association entre le cancer de sein et le stress au travail chez une population de femmes médecins en Chine, mais sans pour autant pouvoir affirmer une relation causale [352]. Certes le stress professionnel est incriminé dans l'apparition et le développement de nombreuses maladies entre autres auto-immunes à travers les désordres immunitaires qu'il crée quand il passe à la chronicité avec notamment une surproduction des cytokines, mais un lien de causalité scientifique n'a jamais pu être établi pour la pathologie tumorale, d'autant plus que les chercheurs sont souvent confrontés à des difficultés méthodologiques, en rapport essentiellement avec la méconnaissance de l'ancienneté du processus cancéreux et de la durée de sa phase infraclinique [353]. Aussi, il existe presque toujours dans ces études des facteurs de confusion en rapport avec des causes avérées de cancer tel le tabagisme et l'alcoolisme. Sur ce dernier point, certains auteurs présentent le stress professionnel en tant que cofacteur indirect pour le cancer qui incite à une surconsommation des substances toxiques (tabac, alcool) incriminées dans le processus de cancérogenèse de certaines tumeurs dont le CBP [354].

Dans ce contexte, une étude menée en Serbie chez les femmes médecins a trouvé une relation significative entre les facteurs de risques de cancer en rapport avec le mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité ...) et les facteurs de risque de stress professionnel (charge psychologique, récompenses, épanouissement professionnel, soutien de la hiérarchie...) [355]. Dans notre étude il y avait 58,2% de personnes

ayant un CBP d'origine professionnelle qui n'ont pas choisi eux-mêmes leurs professions et 50,9% qui avaient un revenu mensuel faible (inférieur à 3000 MAD), ces indicateurs sont source d'une insatisfaction au travail et renvoient sur un niveau élevé de stress professionnel [356]. Ce sentiment d'insatisfaction au travail est encore nourri par l'absence de privilèges sociaux : absence d'assurance maladie dans 83,6% dans notre cas de malades ayant un CBP d'origine professionnelle.

Cependant, il existe une discordance entre le taux faible du stress professionnel enregistré dans notre étude et les taux assez importants en rapport avec l'insatisfaction au travail, composante phare du stress professionnel. Ce constat remet en question l'outil utilisé pour l'évaluation du stress au travail dans cette enquête. En effet, il s'agissait d'une évaluation subjective basée sur la seule question " Est-ce que vous étiez stressé dans votre travail durant les 6 derniers mois ?". En tout cas, les objectifs de notre travail et le questionnaire de notre étude ne permettaient pas de développer davantage cette rubrique du moment que l'évaluation du stress nécessite à elle seule tout un questionnaire [353].

3. Utilisation des moyens de protection :

Dans notre série, 87,3% des malades ayant une origine professionnelle de leur CBP ne portaient aucune protection lors des travaux qu'ils avaient effectués auparavant, des masques respiratoires entre autres. Bien que la philosophie de la prévention des risques professionnels voudrait que ces moyens de protection individuelle soient le dernier recours de l'ouvrier, ce mode de protection prend toute une importance chez les travailleurs ayant un profil semblable à celui de notre série : des ouvriers qui sont "autonomes" dans la majorité des cas et qui opèrent en dehors de l'entreprise -comme classiquement conçue-. Ce mode de protection constitue dans ces cas le seul moyen de prévention sur le plan pratique. Ainsi le masque respiratoire constitue le seul moyen

de protection contre l'inhalation des pesticides chez un agriculteur dans le champ, de même pour l'inhalation des poussières chargées de quartz chez un maçon sur le chantier du BTP et des vapeurs de chrome chez l'artisan de cuir au sein de son atelier, ces exemples de travailleurs constituent le gros lot des cas de notre étude. L'absence alors d'une protection respiratoire (masque anti-poussière et masque anti-vapeur) des travailleurs exposés à des cancérogènes pulmonaires est en lien direct avec la survenue du CBP chez les ouvriers [357]. Une étude menée par l'INRS sur l'évaluation des appareils de protection respiratoire contre l'amiante lors des travaux de désamiantage concluait que ces appareils permettent de protéger correctement les opérateurs dans la majorité des cas. Un doute subsiste par contre lors du retrait du plâtre amianté (matériau collant et qui s'incruste à la surface du masque) [358].

G. Répartition par type histologique :

Dans un cas sur deux le type histologique des CBP d'origine professionnelle de notre série était un adénocarcinome : 50,9% (n = 28), suivi du carcinome épidermoïde : 30,9% (n = 17) et du carcinome à petites cellules 14,5% (n= 8). Certains auteurs ont rapporté une représentation accrue des adénocarcinomes chez les patients exposés à l'amiante, qu'il existe ou non une fibrose parenchymateuse [359-362]. Cependant, un excès d'autres types histologiques a également été observé [363] et, actuellement, la plupart des auteurs considèrent que le type histologique ne peut permettre d'argumenter une relation avec une exposition à l'amiante [359,360]. La même remarque est valable pour le reste des cancérogènes retrouvés dans notre série ; il paraît que ni la silice cristalline [360], ni l'arsenic ni le chrome [364] n'induisent de spécificité histologique [364]. Globalement, il n'existe pas de spécificité de type histologique de CBP pour les agents cancérogènes, même si certains types histologiques sont plus fréquents pour certaines expositions. A cet égard il est à signaler la forte incidence des carcinomes à petites cellules chez les ouvriers exposés au bis-chlorométhyléther (agent alkylant de la préparation de résines échangeuses d'ions) et au radon (gaz présent dans les mines souterraines d'uranium) [365].

En tous cas, concernant l'adénocarcinome, outre les expositions professionnelles, ce type histologique gagne de plus en plus le terrain même chez les fumeurs. Ainsi, la représentation classique [316] affirmant que les carcinomes épidermoïdes et à petites cellules sont plutôt les types histologiques en rapport avec le tabac est en train de changer, actuellement, l'adénocarcinome est le premier cancer bronchique aux USA chez le fumeur et il est en nette augmentation en Europe pour rattraper le carcinome épidermoïde [366]. Il est aussi le premier cancer bronchique chez la femme au monde [366]. Les auteurs attribuent cette

transformation au un changement des habitudes tabagiques avec l'usage croissant des cigarettes avec filtre et du tabac blond ce qui induit une inhalation plus profonde et une distribution plus périphérique de la fumée des cigarettes, endroit privilégié des adénocarcinomes [317].

H. Relation expositions professionnelles et tabac des cas de CBP d'origine professionnelle :

Le principal facteur de confusion des expositions professionnelles responsables du CBP est bien évidemment le tabac, première cause de cette maladie. Cette problématique est reportée dans presque toutes les études consacrées au repérage des nuisances professionnelles responsables du CBP tel est notre cas. Encore, il faut noter que le CBP qu'il soit induit par le tabac ou par les expositions professionnelles ne présente aucune particularité sur le plan clinique ou paraclinique ni même histologique à quelques exceptions près (Bis-Chloromethyl-ether et carcinome à petites cellules) ce qui rend ce diagnostic d'imputabilité encore plus difficile.

Dans notre série, les trois expositions les plus fréquentes intéressaient l'amiante, la silice cristalline et l'arsenic.

En ce qui concerne l'amiante, les chercheurs se sont énormément intéressés à ce sujet vu que ce dernier est de loin la première nuisance incriminée dans le CBP dû aux expositions professionnelles. L'interaction du tabac avec l'exposition à l'amiante a donné lieu à de multiples travaux. Finalement il est maintenant acquis que les effets de l'exposition conjointe à l'amiante et au tabac ne s'écartent pas d'une hypothèse multiplicative simple. Ceci a été démontré dès la fin des années 70 chez les ouvriers manipulant les matériaux d'isolation riche en amiante aux Etats-Unis [123]. Ainsi, l'interaction amiante-tabac semble suivre un modèle approximativement multiplicatif, indiquant que chacun de ces deux facteurs étiologiques exerce une action indépendante aux différents

stades du processus de la cancérogenèse [124]. Cette synergie d'effet a été confirmée par des travaux plus récents en population générale [367]. Les travaux ont également démontré que la probabilité qu'un CBP soit provoqué par une exposition à l'amiante est indépendante de la consommation tabagique, mais est uniquement liée à la durée et à l'intensité de cette exposition [117].

Dans notre série les cas de CBP présumés être d'origine professionnelle en rapport avec l'amiante étaient au nombre 17 cas soit 30,9% (tout seul ou associé à d'autres agents cancérogènes). Dans tous ces cas il s'agissait de fumeurs.

En ce qui concerne la silice cristalline, la littérature ne permet pas de conclure en un modèle synergique [368], d'ailleurs la conclusion du pouvoir cancérogène certain de la silice par le CIRC n'a eu lieu que récemment, probablement vu les difficultés d'interprétation de certaines études, liées à l'exposition à d'autres cancérogènes [135]. Dans notre série les cas de CBP présumés être d'origine professionnelle en rapport avec la silice cristalline étaient au nombre 23 cas soit 41,8% (tout seul ou associé à d'autres agents cancérogènes). Parmi ces cas il y'avait un seul patient qui n'avait pas fumé auparavant, il s'agit d'un ouvrier de céramique ayant travaillé dans ce domaine depuis plus de 46 ans. Ce travail est bien qualifié comme étant le plus pourvoyeur de poussières chargées de silice cristalline (teneur en quartz très de plus de 90% des poussières) [134].

Enfin pour l'arsenic, les travaux récents concluent en un mécanisme synergétique entre cette substance et le tabac. Dans ce sens, une étude établie pour documenter cette association avance des fractions de risque attribuables à l'exposition concomitante au tabac et à l'arsenic allant de 32% à 55% avec un indice de synergie de 1,62 à 2,52 [369].

Dans notre série les cas de CBP présumés être d'origine professionnelle en rapport avec l'arsenic étaient au nombre 14 cas soit

25,5% (tout seul ou associé à d'autres agents cancérogènes). Parmi ces cas il y avait quatre malades non-fumeurs, tous des agriculteurs exposés à l'arsenic contenu dans les pesticides qu'ils manipulent quasi-quotidiennement. Cependant dans ce cas précis, il existait un autre facteur de confusion, certes moins important que le tabac : le cannabis. En effet trois de ces quatre malades fumaient régulièrement le cannabis. Le point fort dans cette association arsenic cannabis était le mode de consommation "originale" de cette substance qui se faisait à travers le calumet (sorte de pipe longue en bois). Ce type de consommation court-circuit un grand facteur de confusion : le tabac contenu dans les joints (selon le mode moderne de consommation du cannabis). Sachant que le rôle du cannabis dans la genèse du CBP est encore sujet à de nombreuses controverses justement par rapport au part réel du tabac inclus dans les joints. Une étude néozélandaise réalisée chez des personnes consommant le cannabis tout seul sans tabac et donc d'une manière proche à celle de ces trois agriculteurs de notre série a permis de montrer une augmentation du risque de CBP chez les personnes fumant une grande quantité de cannabis : (plus de 10,5 joints / années) après ajustement sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le tabagisme et une histoire familiale de cancer bronchique [370]. Aussi, elle a pu montrer que le risque augmente de 8 % pour chaque joint / année [370].

Les autres cas des malades non-fumeurs de notre série ayant un CBP d'origine professionnelle sont au nombre de deux : un peintre et un cuisinier. Pour ces deux cas, même en l'absence de la notion de tabagisme les conclusions sont difficiles à tirer. Le peintre exposé à la peinture est à risque de CBP professionnel par rapport à son métier, en effet, le CIRC ayant classé tout ce métier comme cancérogène certain (Groupe 1) puisqu'il n'a pas pu identifier une ou plusieurs substances bien déterminées responsables de cette maladie [178]. Tandis que le cuisinier

court le risque du CBP vu qu'il est exposé aux émissions de friture à haute température, une nuisance dont le rôle dans la genèse du CBP n'est pas encore bien élucidé [371]. C'est pour cela elle a été classé comme cancérigène probable (Groupe 2A) et faisant partie de la liste b des cancérigènes pulmonaires : agents cancérigènes avec preuves limitées pour lesquelles la relation avec le CBP n'est pas encore bien certaine.

En conclusion, le tabac reste la principale cause du CBP, l'existence de cas d'exposition professionnelle certaine à des cancérigènes avérés parmi lesquels il y a des non-fumeurs ne fera qu'affirmer encore une fois le rôle de ces nuisances professionnelles, séparément ou en synergie avec l'action du tabac dans l'apparition du CBP.

VI. Le CBP en tant que maladie professionnelle indemnisable :

La moitié des cas de CBP d'origine professionnelle retrouvés (27 cas, 49,1%) répondaient aux critères requis par le législateur à fin qu'ils soient reconnus en tant que cancer bronchique d'origine professionnelle, ouvrant ainsi le droit à une indemnisation au titre des maladies professionnelles indemnissables.

Parmi ces 27 cas, 13 cas sont consacrés au tableau n° : 1.1.6 en rapport l'arsenic, neuf cas à celui n° : 1.1.13 bis (Amiante), quatre au tableau n° : 1.1.12 (Silice cristalline) et un cas pour le tableau n° : 1.2.22 bis (Suies de combustion).

En ce qui concerne le tableau n° : 1.1.6 relatif aux affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux, il s'agissait de onze agriculteurs et deux artisans du cuir. Ce tableau ne comporte aucune condition spéciale pour la reconnaissance du CBP, ni même une durée minimale d'exposition. D'ailleurs même la liste des travaux exposant à ce risque est une liste indicative et non limitative. En tous cas, les travaux pratiqués par nos malades ont été cités textuellement dans cette liste.

Pour ce qui est du tableau n° : 1.1.13 bis relatif au cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante, il y avait quatre mécaniciens, trois journaliers (ayant longtemps travaillé dans le BTP), un électricien et un plombier. Certes ce tableau ne comporte aucune condition médicale, mais il exige par contre une durée d'exposition minimale au risque qui est de 10 ans. Egalement pour les métiers exposant à ce type de cancer il donne une liste limitative des travaux reconnus comme exposant à l'amiante. Cela dit, cette liste comporte parmi d'autres les travaux de maintenance effectués sur des matériaux à base d'amiante, au sein de laquelle plusieurs métiers peuvent être inclus. C'est justement cette mention qui nous a permis d'évoquer

cette maladie professionnelle chez les quatre mécaniciens manipulant les freins et embrayages contenant de l'amiante ainsi que le plombier et l'électricien manipulant de la tuyauterie et des joints contenant cette même substance. Les journaliers quant à eux effectuaient durant longtemps (comme presque tous les journaliers) des travaux de démolition des anciens bâtiments dont ceux construits avec du préfabriqué, matériau riche en amiante-ciment (fibrociment). De ce fait ils étaient inclus dans une rubrique spéciale à cet effet : travaux de retrait d'amiante.

Le tableau n° : 1.1.12 est en rapport avec les affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite), des silicates cristallins (kaolin, talc), du graphite ou de la houille. Il englobait deux ouvriers de carrière, un puisatier et un artisan de céramique. Ce tableau comporte une liste indicative des travaux bien que nous y trouvons les métiers suivants : fabrication de porcelaine et autres produits céramiques pour l'artisan de céramique, travaux de creusement des puits pour le puisatier et la manipulation de roches renfermant de la silice cristalline pour les ouvriers de carrière. Cependant, ce tableau prévoit une durée d'exposition minimale de 5 ans, et notamment, il exige -comme condition médicale- que le CBP soit une complication de la silicose chronique documentée sur radiographies ou TDM ou mise en évidence anatomopathologiquement. Il ne conçoit pas alors un CBP dû à la silice directement sans passage par la silicose. C'est cette condition qui a constitué une limite à la reconnaissance de ce CBP en tant que MP pour les autres malades exposés à la silice dans notre série (maçons parmi d'autres).

Enfin il y avait un cas consacré au tableau n° : 1.2.22 bis relatif aux affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, les huiles

de houille, les brais de houille et les suies de combustion du charbon pour un ouvrier d'entretien des cheminées habituellement exposé à l'inhalation des suies de combustion du charbon. Ce tableau dans sa liste limitative des travaux prévoit bien les travaux d'entretien de chaudières mais sous réserve d'une durée d'exposition minimale de 10 ans.

Malgré que nous avons bien proposé aux intéressés qui répondaient aux critères des tableaux des MP la déclaration de leur maladie, aucune d'entre elles n'a été faite. En effet, plusieurs malades, particulièrement ceux aux stades avancés de la maladie étaient désintéressés d'autant plus que la majorité d'entre eux ont le statut d'autoentrepreneur (artisan) et n'ayant donc souscrit une assurance (MP ou autre) pour pouvoir entamer la procédure. Les rares cas ayant commencé la procédure se sont heurtés aux difficultés administratives en rapport avec la déclaration où les autorités réceptives des déclarations ne reçoivent plus les victimes faisant ainsi l'amalgame entre la déclaration des accidents de travail dont la procédure a bien changé et celle des MP ayant restée toujours la même.

La déclaration des maladies professionnelles pose un grand problème au Maroc [237]. En effet, les médecins sont bien tenus légalement de rédiger le certificat médical initial de constatation de MP [205]. Malgré cela, la plupart des praticiens ignorent les tableaux des MP ainsi les conditions médicales requises pour chaque MP. L'espoir réside dans la création et la généralisation des unités de pathologie professionnelle, structures compétentes pour reconnaître et déclarer ces maladies à l'égard de ce qui se fait dans les autres pays [252].

Recommandations

Au terme de ce travail, les recommandations suivantes nous paraissent utiles :

- Repérage systématique des expositions professionnelles par les pneumologues chez tout patient porteur de CBP.
- Renforcement de la lutte anti-tabac et contre les autres substances toxiques ainsi que l'amplification des actions de sevrage tabagique.
- Intégrer la prévention des cancers professionnels dans le Plan National de lutte Contre le Cancer.
- Instaurer des unités de pathologies professionnelles dans tous les CHU du royaume.
- Renforcer la collaboration médecins de travail- pneumologues en ce qui concerne la pathologie respiratoire d'origine professionnelle.
- Généralisation de la médecine du travail à tous les secteurs et à tous les travailleurs du pays.
- Accompagnement des médecins pour proposer aux patients la déclaration de leurs maladies professionnelles lorsqu'ils remplissent les conditions exigées par la loi.
- Lutte contre les expositions respiratoires non contrôlées en structurant les domaines de production et en éliminant le secteur informel.
- Information, formation et sensibilisation des travailleurs sur le danger des aérocontaminants en leur proposant les moyens de protection adéquats et compatibles.
- Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de la cancérologie professionnelle.
- Instauration et généralisation du dossier médical numérique (informatisé) et étendre son application au secteur privé pour une meilleure gestion de l'état de santé du malade et une aisance dans

l'obtention de l'information médicale pertinente clé de toute recherche épidémiologique.

- Extension du dépistage du CBP à toutes les populations cibles et y intégrant le milieu du travail.
- Promotion des actions de bonnes habitudes et d'hygiène de vie en termes de sommeil, d'alimentation, de sport, de loisir et de lutte contre le stress.

Conclusion

Le cancer broncho-pulmonaire est une pathologie largement répandue dans le monde dont le pronostic reste réservé. En milieu de travail, il est le plus fréquent des cancers professionnels compte tenu la multitude des cancérogènes professionnelles susceptibles d'être inhalés sur les lieux de travail.

Notre étude nous a permis de confirmer le profil épidémiologique du CBP dans notre pays qui reste une maladie à prédominance masculine survenant vers les débuts des soixantaines et étroitement liée au tabac.

Le type histologique classiquement représenté par le carcinome épidermoïde est en train de changer avec une recrudescence de l'adénocarcinome qui devance le carcinome épidermoïde à l'image de ce qui se produit dans les pays occidentaux.

La représentation clinique de cette maladie est dominée par des stades avancés soulignant ainsi le retard diagnostique des malades et ancrant de ce fait le pronostic sombre de cette pathologie.

Les sources d'expositions professionnelles incriminées dans la genèse de ce cancer sont variées avec une prédilection pour les secteurs du BTP, de l'agriculture et de l'artisanat et sont principalement en rapport avec la silice cristalline, l'amiante et l'arsenic. Ces expositions sont majorées par une culture de prévention très rudimentaire dans ces secteurs et sont parfois sous-estimées voire négligées par certains praticiens lors de leur pratique quotidienne.

Nombreuses sont les expositions professionnelles pouvant aboutir à une déclaration de CBP en tant que maladie professionnelle bien que cette pratique laisse à désirer dans notre pays.

Le tabagisme, première cause du CBP, constitue un grand facteur de confusion malgré les avancées scientifiques attestant d'un rôle synergique entre cette addiction et les cancérogènes pulmonaires professionnels.

Les très nombreuses étiologies et situations d'exposition professionnelle à des cancérogènes certains pour le poumon justifient une vigilance particulière de l'ensemble des acteurs de santé : médecin du travail, impliqué notamment dans l'organisation de la prévention vis-à-vis des situations d'exposition potentielle et dans la mise en place de la surveillance post-exposition et/ou post-professionnelle ad-hoc; médecin traitant , pneumologue ou cancérologue, confrontés à la nécessité d'une enquête étiologique professionnelle devant tout cas de CBP afin de repérer une exposition à un agent pouvant faire l'objet d'une réparation en tant que maladie professionnelle d'autant plus qu'il existe de nombreux tableaux dans la liste marocaine des maladies professionnelles qui indemnisent cette pathologie pour le compte de diverses étiologies.

Les décideurs jouissent d'un rôle énorme pour guider les actions de prévention de cette maladie et des cancers professionnels en général pour préserver la santé des travailleurs.

Annexe

Annexe 1 : Questionnaire de l'étude

• N° du dossier :..... • Téléphone du patient ou d'un membre de sa famille :.....

Première partie : Recueil des informations

I - CARACTERISTIQUES GENERALES

1 – 1 – Caractéristiques physiques

- Age :..... ans
- Sexe : M F
- Poids : Kg
- Taille :cm
- IMC : Maigre Normal Surpoids Obésité

1 – 2 – Caractéristiques sociales

- Situation familiale : vit seul vit en couple enfants à charge : oui non
- Niveau des études :
 supérieur secondaire primaire analphabète non précisé

1 – 3 - Habitudes

Avez-vous fumé du tabac ? oui non

Si oui :

Nombre moyen de cigarettes /jour : Durée (années) : Nombre des paquets année : ...

Type de Tabac : Tabac Blond Tabac brun Type de cigarette : A filtre Sans filtre

Avez-vous consommé du cannabis ? oui non

Si oui :

Type : calumet 1 joint 2

Durée (années) :.....

Nombre par jour :..... (calumets ou joints)

Avez-vous consommez du narguilé ? oui non

Si oui, nombre de fois par jour :..... Durée (années) :.....

Avez-vous fumé de la pipe ? oui non

Si oui, nombre de fois par jour :..... Durée (années) :.....

Avez-vous bu de l'alcool ? oui non

Si oui, nombre de verres par jour :..... Durée années) :.....

Avez-vous consommez les drogues dures ? oui non

Si oui, précisez le type :..... Cocaine¹, Héroïne², Extase ³, autres ⁴
Avez-vous pris des somnifères ou des tranquillisants ? oui non

Si oui : nom du médicament :.....dose :.....

Pratiquiez-vous une activité sportive ?

souvent parfois rarement jamais

Pratiquiez-vous une activité de loisir ?

souvent parfois rarement jamais

1 – 4 – Antécédents

• Avez-vous eu :

- La tuberculose pulmonaire
- L'aspergillose
- La bronchite chronique
- L'asthme
- La BPCO
- La silicose
- Un autre problème respiratoire (préciser).....

• Avez-vous eu une pathologie :

- Neurologique (préciser).....
- Cardiaque (préciser).....
- Gastro-entérologique (préciser).....
- ORL (préciser).....
- Ostéo-articulaire.....
- Dermatologique (préciser).....
- Endocrinien (préciser).....
- Hématologique (préciser).....
- Systémique ou infectieuse (préciser).....

Gynécologique (si c'est une femme) (préciser).....

Urologique ou néphrologique (préciser).....

Ophtalmologique (préciser).....

Psychiatrique (préciser).....

Urologique ou néphrologique (préciser).....

• Avez-vous dans votre famille :

Des cas de cancers pulmonaire ? oui non

Des cas de cancers autres ? oui non (préciser si oui).....

II – CARACTERISTIQUES PROFESSIONNELLES

• Catégorie professionnelle :

Statut : col bleu (opérateur, technicien, artisan....)

col blanc (cadre, dirigeant...)

non précisé

Métier	Date de début de l'activité	Date de fin de l'activité	Principale substance manipulée

- Ancienneté professionnelle :..... (années)
- Horaires du travail : de :.....Hr à :Hr
- Durée de travail journalier : Heures • Revenu moyen mensuel :MAD
- Travail de nuit : oui non
- Couverture par la médecine du travail : oui non
- Moyens de protection collective : oui non
- Moyens de protection individuelle : oui non
- Couverture sociale : CNSS : oui non
- Assurance maladie : oui non
- Avez-vous choisi votre profession ? oui non
- Avez-vous été victime auparavant d'accidents du travail ou maladies professionnelles ?
non oui (en préciser la nature)..... ..

III – DONNES MEDICALES

III – 1 – DONNEES cliniques

- Date de début de la maladie : .././.... 0-6 mois 6-12 mois plus de 12 mois

• Signes cliniques respiratoires

- | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Toux | <input type="checkbox"/> Hémoptysie | <input type="checkbox"/> Expectations |
| <input type="checkbox"/> Dyspnée | <input type="checkbox"/> Wheezing | <input type="checkbox"/> Douleurs thoraciques |

• Manifestations infectieuses :

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Pneumopathie aigue | <input type="checkbox"/> Abscess du poumon |
|---|--|

• Manifestations pleurales :

- Pleurésie PNO

• Syndromes médiastinaux :

- Syndrome cave supérieur Dysphagie Syndrome de Claude Bernard Horner
 Dysphonie Hoquet Autre :

• Syndromes paranéoplasiques :

- Hippocratisme digital Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique
 Syndrome de Shwartz-Bartter Autre (préciser)

• Altération de l'état général :

- Asthénie Amaigrissement Anorexie Fébricule Pâleur

• ADNP (préciser le siège) :

• Autre symptomatologie (y compris métastatique) :

III – 2 – Examens paracliniques

• Imagerie (Radio/TDM) :

Poumon droit : Lobe supérieur Lobe moyen Lobe inférieur

Poumon gauche : Lobe supérieur Lobe inférieur

Siège : Apical Basal Hilaire (juxta-hilaire) Autre...

Existence d'une silicose à l'imagerie : oui non

Imagerie normale Imagerie non réalisée

• Marqueurs tumoraux :

- ACE CA19-9 CA15-3 NSE
 Autre marqueur : Marqueurs non réalisés

• EFR :

- Syndrome obstructif Syndrome restrictif Syndrome mixte
 EFR normale EFR non réalisée

• Autres explorations :

• Métastase :

- Cérébrale Osseuse Hépatique Surrénalienne Autre :

• Etude anatomopathologique :

- C. épidermoïde Adénocarcinome C. à petites cellules
 C. à grandes cellules Autre :

Existence d'une silicose à l'examen histologique : oui non

III – 2 – Classification

- Pour un CBNPC :

• Classification TNM :

- | | | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> TX | <input type="checkbox"/> T0 | <input type="checkbox"/> Tis | <input type="checkbox"/> T1a | <input type="checkbox"/> T1b |
| <input type="checkbox"/> T2a | <input type="checkbox"/> T2b | <input type="checkbox"/> T3 | <input type="checkbox"/> T4 | |
| <input type="checkbox"/> NX | <input type="checkbox"/> N0 | <input type="checkbox"/> N1 | <input type="checkbox"/> N2 | <input type="checkbox"/> N3 |
| <input type="checkbox"/> MX | <input type="checkbox"/> M0 | <input type="checkbox"/> M1 | <input type="checkbox"/> M1a | <input type="checkbox"/> M1b |

• Classification par stades :

- Cancer occulte Stade 0 Stade IA Stade IB
 Stade IIA Stade IIB Stade IIIA Stade IIIB Stade IV

- **Pour un CBPC :**

- Formes localisé (Complexe ganglio-tumoral situé dans un champ unique de radiothérapie)
 Forme disséminée

III – 4 – Traitement subi

- Chirurgie chimiothérapie Radiothérapie
 Associations thérapeutiques : Autre traitement :
 Aucun traitement

Deuxième partie : Synthèse : Repérage des expositions professionnelles

CBP d'origine professionnelle : oui non (si oui, continuez le questionnaire) :

Il s'agit d'un CBP professionnel : Certain Probable Possible

Rang du cancérigène : Liste (a) Liste (b)

si liste (a) : Agent cancérigène avec preuves suffisantes, lequel ?

si liste (b) : Agent cancérigène avec preuves suffisantes, lequel ?

Classification CIRC du cancérigène : Groupe 1 Groupe 2A Groupe 2B

Réalité de l'exposition : Certaine Probable Possible

Fréquence de l'exposition : Sporadique Discontinue Permanente

Durée e l'exposition : ≥ 10 ans < 10 ans

Associations d'agents cancérigènes pulmonaires professionnelles ?

oui non (si oui, lesquelles) :

.....
.....
.....
.....

Durée totale de l'exposition (en années) :

Est-ce qu'il s'agit d'un cancer du poumon reconnu comme étant une maladie professionnelle (MP) indemnisable selon le régime marocain des MP indemnisables ? oui non

Si oui, indiquez le numéro du tableau de la maladie professionnelle :

Est-ce qu'une déclaration de maladie professionnelle a été faite ? oui non

Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

Autres remarques :

.....
.....
.....

Annexe 2 : Exemple d'une fiche d'aide au repérage des cancérrogènes : FAR du peintre en bâtiment



Fiche d'aide
au repérage
FAR 8

Peintres en bâtiment

> mise à jour le 19/02/2015

> Cette fiche ne recense que les postes identifiés à risque cancérogène pour l'activité concernée. Chaque établissement mènera sa propre évaluation du risque.

Activités Sources d'émissions (1)	Cancérrogènes avérés ou <i>suspectés</i> (2)	Probabilité de présence (3)	Commentaires
Rénovation (ponçage, décapage, sablage)	Silice cristalline	Certaine	Présence dans les abrasifs (sable) utilisés pour le décapage ou dans les poussières émises par le décapage (à sec ou à l'humide) du support (béton, pierre, parpaings...).
	Amiante	Très probable	Présence dans les constructions antérieures à juillet 1997 (enduits, plaques ou ardoises en fibrociment, peintures, canalisations extérieures, mastics, joints de dilatation...).
	<i>Laines de verre et de roche</i>	Très probable	Émission lors du retrait des matériaux d'isolation extérieure.
	Composés inorganiques du plomb	Possible	Présents dans certaines peintures anciennes (par exemple la céruse pour les composés du plomb).
	Arsenic	Exceptionnelle	
	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	Possible	
	Formaldéhyde	Possible	Produits susceptibles d'être émis lors du décapage thermique des surfaces peintes ou enduites.
	Benzène	Exceptionnelle	
	Fumées contenant des métaux Cadmium, chrome VI, arsenic, plomb	Possible	
<i>Dioxyde de titane</i>	Certaine	Omniprésent dans les poussières de peintures ou d'enduits.	

fiche d'aide au repérage

Fiche établie par la CNAMTS, l'INRS et un groupe d'ingénieurs-conseils, contrôleurs de sécurité et conseillers médicaux des CARSAT, CRAM et CGSS. Elle est appelée à être modifiée en fonction de l'évolution des connaissances toxicologiques et des techniques utilisées. En cas de détection d'autres agents cancérrogènes dans cette activité, veuillez contacter : site.web@inrs.fr ou votre interlocuteur à la CARSAT.

Agir sur le risque cancérogène professionnel • Fiche disponible sur le site : www.inrs.fr

1



	<i>Dichlorométhane</i>	Possible	Présent dans de nombreux décapants chimiques. A signaler que le règlement (UE) 276/2010 restreint l'utilisation du dichlorométhane dans les décapants de peintures. Ces derniers ne doivent plus être utilisés depuis le 6 juin 2012 (se reporter à la FAS 3 pour un avis sur la substitution).
	Poussières de bois	Certaine	Émises lors de toute opération sur des surfaces en bois.
	Rayonnement ultraviolet (UV)	Certaine	Exposition possible lors des travaux en extérieur.
Préparation et application	<i>2-Butanone oxime</i>	Certaine	Agent « anti-peau » utilisé dans les peintures alkydes.
	Formaldéhyde	Possible	Agent conservateur utilisé dans certaines peintures conservées en stock. À noter son interdiction depuis 2011 comme conservateur dans les peintures.
	Composés du chrome VI	Possible	Utilisés comme pigments et agents anti-corrosion dans certaines peintures.
	<i>Dioxyde de titane</i>	Certaine	Pouvant être présent dans les poussières lors des opérations de ponçage entre deux couches.
	<i>Diisocyanato diphénylméthane (MDI)</i>	Possible	Présent dans les résines polyuréthanes utilisées pour les travaux d'étanchéité, de rebouchage de fissures et de peinture en intérieur.
	<i>Méthylisobutylcétone (MIBK)</i>	Possible	Présent dans certaines peintures en tant que solvant.
	Gaz d'échappement de moteurs diesel	Certaine	Emis par les compresseurs diesel.
	Rayonnement ultraviolet (UV)	Certaine	Exposition possible lors des travaux en extérieur.
Entretien et nettoyage des équipements	<i>Gazole</i>	Certaine	Exposition lors du remplissage des réservoirs des engins diesel.
	Benzène	Très probable	Exposition lors du remplissage des réservoirs des équipements thermiques.

Fiche établie par la CNAMTS, l'INRS et un groupe d'ingénieurs-conseils, contrôleurs de sécurité et conseillers médicaux des CARSAT, CRAM ou CGSS. Elle est appelée à être modifiée en fonction de l'évolution des connaissances toxicologiques et des techniques utilisées. En cas de détection d'autres agents cancérogènes dans cette activité, veuillez contacter : site.web@inrs.fr ou votre interlocuteur à la CARSAT.

Agir sur le risque cancérogène professionnel • Fiche disponible sur le site : www.inrs.fr



	Trichloroéthylène	Possible	Présents dans certains stocks ou réserves de produits de nettoyage (se référer aux fiches de données de sécurité). Interdiction ou restriction d'utilisation dans les nouveaux produits.
	Dichlorométhane	Possible	

(1) Cette liste recense les principaux types de postes, de tâches et de sources d'émissions exposant potentiellement à des agents cancérigènes et ne prétend pas à l'exhaustivité.

(2) **Cancérogène avéré** = UE Catégorie 1A ou 1B, CIRC 1 ou 2A **Cancérogène suspecté** = UE Catégorie 2 ou CIRC 2B

(3) Probabilité de présence : probabilité de trouver le polluant (généralisé ou utilisé) dans l'ensemble du secteur d'activité concerné, et non pas à un poste de travail ou un procédé donné (ce n'est pas une quantification de l'exposition potentielle).

Pour en savoir plus

Dossier web du site INRS « Agents chimiques CMR »

<http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>

Dossier web du site INRS « Cancers professionnels »

<http://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/ce-qu-il-faut-retenir.html>

Page web du site INRS « Cancers professionnels. Classifications existantes »

<http://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/classifications-existantes.html>

Page web du site INRS « Prévention des risques liés aux agents CMR »

<http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/prevention-risques-cmr.html>

Brochure INRS « Peintures en solvants. Composition, risques toxicologiques et mesures de prévention » (ED 971)

<http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20971>

Brochure INRS « Peintures en phase aqueuse (ou peintures à l'eau). Composition, risques toxicologiques, mesures de prévention » (ED 955)

<http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20955>

Fiche d'aide au repérage des cancérigènes « Fabrication de peintures » (FAR 12)

<http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=FAS%2012>

Fiche d'aide au repérage des cancérigènes « Métiers de la peinture » (FAR 22)

<http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=FAS%2022>

Fiche FORSAPRE « Peintre Applicateur Revêtement »

http://www.forsapre.fr/fast/fast_fiche_imp.asp?id_fast=33&code=69042149

Décision de la Commission du 8 novembre 2010 concernant la non-inscription de certaines substances à l'annexe I, I A ou I B de la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits biocides

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:291:0047:0048:FR:PDF>

Pour agir sur les risques

Page web du site INRS « Application de traitements, vernis et peintures sur bois »

<http://www.inrs.fr/accueil/secteurs/bois/traitement-verniss-peinture.html>

Brochure INRS « Peintre-tapissier. Fiche métier amiante » (ED 4276)

<http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204276>

Fiche d'aide à la substitution des cancérigènes « Dichlorométhane. Décapage de façades ou graffitis » (FAS 3)

<http://www.inrs.fr/accueil/produits/medias/medias/publications.html?refINRS=FAS%203>

Page web du site INRS « Bâtiment et travaux publics »

<http://www.inrs.fr/accueil/secteurs/btp.html>

Fiche métier Bossons futé « Peintre en bâtiment » (fiche 265)

http://www.bossons-fute.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=673:fiche0265&catid=2:activites&Itemid=3

Fiche établie par la CNAMTS, l'INRS et un groupe d'ingénieurs-conseils, contrôleurs de sécurité et conseillers médicaux des CARSAT, CRAM ou CGSS. Elle est appelée à être modifiée en fonction de l'évolution des connaissances toxicologiques et des techniques utilisées. En cas de détection d'autres agents cancérigènes dans cette activité, veuillez contacter : site.web@inrs.fr ou votre interlocuteur à la CARSAT.

Agir sur le risque cancérigène professionnel • Fiche disponible sur le site : www.inrs.fr

Bibliographie

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. World Health Organization. Lyon: IARC Press; 2014: 632pp.
2. Maamri A. Données épidémiologiques sur le cancer au Maroc et dans le monde, données bibliographiques. *Annales des Sciences de la santé* 2005 ; 1 : 20-29.
3. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl): 29S-55S.
4. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41(3):245-58.
5. Belot A, Velten M, Grosclaude P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2008:132 p.
6. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, & al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91(6):876-87.
7. Tobacco Smoke and involuntary Smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans Vol 83. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004.
8. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978;32(4):303-13.
9. Tokuwata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1963;30:289-312.
10. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control* 2010;21(7):1091-104.
11. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93(7):825-33.
12. Brennan P, Hainaut P, Boffetta P. Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol* 2011;12(4):399-408.
13. Ben-Zaken Cohen S, Pare PD, Man SF, et al. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):113-20.
14. Littman AJ, Thornquist MD, White E, et al. Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study. *Cancer Causes Control* 2004;15(8):819-27.
15. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60(7):570-5.
16. Man-made Mineral Fibres and Radon. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans Vol 43. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1988.
17. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330(7485):223.
18. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 2006;114(9):1361-6.

19. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006;608(2):157-62.
20. Expertise Collective Inserm. *Cancer et environnement*. Paris, 2008.
21. Demetriou CA, Raaschou-Nielsen O, Loft S, et al. Biomarkers of ambient air pollution and lung cancer: a systematic review. *Occup Environ Med* 2012;69(9):619-27.
22. Lopez-Cima MF, Garcia-Perez J, Perez-Gomez B, et al. Lung cancer risk and pollution in an industrial region of Northern Spain: a hospital-based case-control study. *Int J Health Geogr* 2011;10:10.
23. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1191-308.
24. Menvielle G, Boshuizen H, Kunst AE, et al. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(5):321-30.
25. Menvielle G, Boshuizen H, Kunst AE, et al. Occupational exposures contribute to educational inequalities in lung cancer incidence among men: Evidence from the EPIC prospective cohort study. *Int J Cancer* 2010;126(8):1928-35.
26. Nkosi TM, Parent ME, Siemiatycki J, et al. Socioeconomic position and lung cancer risk: how important is the modelling of smoking? *Epidemiology* 2012;23(3):377-85.
27. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12:175-80.
28. Mongaret C, Sautou V. Chapitre 4 - Cancérogenèse et maladie cancéreuse. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*. Elsevier Masson ; 2016 : 25-29.
29. Guibert N, Millia J D, Mazieres J. Épidémiologie moléculaire du cancer bronchique. *Rev des Mal Res*. 2016 ; 33(8) : 675-681.
30. Thiberville L, Bourguignon J, Metayer J, Bost F, Diarra-Mehrpour M, Bignon J, et al. Frequency and prognostic evaluation of 3p21-22 allelic losses in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 1995;64:371-7.
31. Lantuejoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Pulmonary preneoplasia--sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology* 2009;54:43-54.
32. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J* 2009;33:1485-97.
33. Schneider PM, Hung MC, Chiocca SM, Manning J, Zhao XY, Fang K, Roth JA. Differential expression of the c-erbB-2 gene in human small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1989 ;49:4968-71.
34. Kern JA, Slebos RJ, Top B, Rodenhuis S, Lager D, Robinson RA, Weiner D, Schwartz DA. C-erbB-2 expression and codon 12 K-ras mutations both predict shortened survival for patients with pulmonary adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 1994;93: 516-20.
35. Aviel-Ronen S, Blackhall FH, Shepherd FA, Tsao MS. K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer*. 2006;8:30-8.
36. Choong NW, Salgia R, Vokes EE. Key signaling pathways and targets in lung cancer therapy. *Clin Lung Cancer* 2007;8 Suppl 2:552-560.

37. West H, Lilenbaum R, Harpole D, Wozniak A, Sequist L. Molecular analysis-based treatment strategies for the management of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4:51029-51039.
38. Salomon B, Pearson RB. Class IA phosphatidylinositol 3-kinase signaling in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4:787-91.
39. Reungwetwattana T, Werooha SJ, Molina JR. Oncogenic Pathways, Molecularly Targeted Therapies, and Highlighted Clinical Trials in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer* 2011.
40. Brambilla E. Biologie des lésions précancéreuses pulmonaires. In : Milleron B, Depierre A. eds. *Cancers broncho-pulmonaires*. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998 : 55-66.
41. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316:1039-43.
42. Soda M, Chai YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 ;448:561-6.
43. Shinmura K, Kageyama S, Tao H, Bunai T, Suzuki M, Kama T, et al. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* 2008; 61:163-9.
44. Wang DW, Leung EL, Wang SK, Tin VP, Sihoe AD, Cheng LC, et al. A novel KIF5B-ALK variant in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117:2709-18.
45. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131:1190- 203.
46. Takeuchi K, Chai YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15:3143-9.
47. Shaw AT, Salomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17:2081-6.
48. Somasundaram K. Tumor suppressor p53: regulation and function. *Front Biosci* 2000;5: D424-D437.
49. Mogi A, Kuwano H. TP53 mutations in nonsmall cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011:583929.
50. Fukuyama Y, Mitsudomi T, Sugio K, Ishida T, Akazawa K, Sugimachi K. K-ras and p53 mutations are an independent unfavourable prognostic indicator in patients with non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1997; 75: 1125-30.
51. Wang X, Christiani DC, Wiencke JK, Fischbein M, Xu X, Cheng TJ, Mark E, Wain JC, Kelsey KT. Mutations in the p53 gene in lung cancer are associated with cigarette smoking and asbestos exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995; 4: 543-8.
52. Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, Kannio A, Anttila S, Partanen T, Ojajärvi A, Vainio H. Lung cancer and past occupational exposure to asbestos. Role of p53 and K-ras mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999; 20: 667-74.
53. Andujar P, Wang J, Descatha A, Galateau-Salle F, Abd-Alsamad 1, Billon-Galland MA, et al.

p16INK4A inactivation mechanisms in non-small-cell lung cancer patients occupationally exposed to asbestos. *Lung Cancer* 2010 ;67 :23-30.

54. Housset B. *Pneumologie*, 978-2294-0-1014-9. Paris : Masson, 2003 : 473p.

55. Laroche C et al. Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. *Thorax* 2000; 55:359-63.

56. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: IARC (2015).

57. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003 ;41(3):245-58.

58. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, et al. [Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers]. *Rev Mal Respir* 2002 ;19(6) :727-34.

59. Grivaux M, Breton JL, Bombaron P, et al. Lung cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital-based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer* 2004;45(3):279-87.

60. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, et al. Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*.1992;118(4):276-82.

61. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000 ;82(1):227-33.

62. Association Lalla Salma de lutte contre le cancer. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca pour la période 2008 - 2012. Rabat. Presse ; 2016 : 204pp.

63. Antoine M. Qu'apporte l'immunohistochimie à la prise en charge du cancer bronchique ? De la morphologie au diagnostic et au traitement. *Rev Pneumol Clin*. 2007 ; 63(3) : 183-92.

64. Antoine M. Qu'apporte l'immunohistochimie à la prise en charge du cancer bronchique ? De la morphologie au diagnostic et au traitement. *Rev Pneumol Clin*. 2007 ; 63(3) : 183-92.

65. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I, Ouafik L, Mosser J, et al. Biomarqueurs France : résultats de l'analyse en routine de EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3K, et ALK sur 10 000 patients (pts) atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). *Rev Mal Respir*. janv 2014;31(S 1): A13-A14.

66. Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlési F et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: Epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol*. 2013; 31:1997-2003

67. Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Su C et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2012;131: E822-9.

68. Aktas GE, Karamustafaoğlu YA, Balta C, Süt N, Sarikaya İ, Sarikaya A. Prognostic significance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography-derived metabolic parameters in surgically resected clinical-N0 nonsmall cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2018;39(11):995-1004

69. Detterbeck FC, Boffa DJ, Anthony W, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 ; 151(1) : 193-203.

70. Milleron B, Depierre A. *Cancers broncho-pulmonaires*. Vélizy-Villacoublay. Arnette. 1998 : 74 p.

- 71 : Duruisseaux M, Berghmans T. Évolution et révolution dans la prise en charge systémique des cancers du poumon. La nouvelle place des immunothérapies. *Rev Mal Respir* 2018;35(2):101-2.
72. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Parchik WA, Martini M. Screening for lung cancer: results of the Memorial Sloan Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86: 44-53.
73. Tockman MS. Survival and morality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins Study. *Chest* 1986; 89:325S-326S.
74. Fontana RS, Sanderson DR, Wotlner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-50.
75. Kubic K, Parkin DM, Khat M, Erban J, Polak J, Adamec M, Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial in a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.
76. Milleron B, Depierre A, Paris C. Impact médical du cancer broncho pulmonaire chez le sujet exposé à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999; 16:1308-16.
77. Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111:232-7.
78. Strauss G. Measuring effectiveness of lung cancer screening. From consensus to controversy and back. *Chest* 1997; 112: S216-228.
79. Smith IE. Time to think positive. *Lancet* 1999; 354: 86-7.
80. Fontana RS. The Mayo Lung Project. International conference on prevention and early diagnosis of lung cancer. Varese, Italy, 1998: 15-20.
81. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
82. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47(1):9-15.
83. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369(10):920-31.
84. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007;58(1):50-8.
85. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
86. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
87. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, et al. Four-year results of lowdose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol* 2013;8(7):866-75.
88. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Døssing M, et al. Smoking habits in the

randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014;69(6):574-9.

89. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(8):848-54.

90. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomised study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: results of the first 3 years of follow-up after randomisation. *J Thorac Oncol* 2015;10(6):890-6.

91. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011;66(4):308-13.

92. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 6:CD001991

93. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Priest Mitchell J, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47(1):9-15.

94. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF, Kramer BS. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med* 2014;161(9):627-33

95. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: early stage non-small cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(8):1462-74.

96. UK National Screening Committee. The UK NSC recommendation on Lung cancer screening in adult cigarette smokers [En ligne]. London: UK NSC; 2006. <http://legacy.screening.nhs.uk/lungcancer>.

97. 115. Directive n° 97/43. Euratom du Conseil du 30 juin 1997. *Journal officiel des Communautés européennes* n° L. 180/22.

98. Milleron B. Le dépistage radiologique du cancer broncho-pulmonaire. *Rev. Mal. Respir. actual* janvier 2014; 9(3): 404-9.

99. Steenland K, Loomis D, Shy C, et al. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 1996;29(5):474-90.

100. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, et al. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect* 2004;112(15):1447-59.

101 Cogliano VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1827-1839

102. International Agency for Research on Cancer (1972-2018). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. vol 1-122. Lyon : IARC.

103. Wild P, Bourgkard E, Paris C. Lung cancer and exposure to metals: the epidemiological evidence. *Methods Mol Biol* 2009;472:139-67.

104. Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire (Département Santé Travail), 2003:26p.

105. Rushton L, Hutchings S, Brown T. The burden of cancer at work: estimation as the first step to prevention. *Occup Environ Med* 2008;65(12):789-800.
106. Boffetta P, Autier P, Boniol M, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52(4):399-406.
107. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1191-308.
108. Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010;102(9):1428-37.
109. Boffetta P, Autier P, Boniol M, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52(4):399-406.
110. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008;79 Suppl 1:34-42.
111. Pairon JC, Brochard P. Cancers broncho-pulmonaires professionnels. *Encycl Med Chir Toxycologie-pathologie professionnelle*, 16-540-H-30. Paris: Elsevier, 1996: 10 p.
112. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12(2): 81-6.
113. Albin M, Magnani C, Kristev S, Rapiti C, Shefer I. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107, Suppl. 2: 289-98.
114. McDonald, JC, McDonald, AD. Epidemiology of asbestos-related lung cancer. in: Autmank, Aisner (Eds.) *Asbestos-related malignancy*. Orlando: Crune & Stratton, 1986: 57-79.
115. 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.
116. Steenland K, Stayner L. Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer Causes Control* 1997 ; 8(3) :491-503.
117. Rapport d'expertise collective. Ed INSERM. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris: INSERM, 1977; 434p.
118. Dement JM, Brown DP. Lung cancer mortality among asbestos textile workers: a review and update. *Ann Occup Hyg* 1994; 38(4) :525-32.
119. McDonald JC, Liddell FD, Dufrense A, McDonald AD. The 1891-1920 Birth Cohort of Quebec Chrysotile Miners and Millers: Mortality 1976-88. *Br J Ind Med* 1993; 50: 1073-1081.
120. Health Effects Institute-Asbestos Research. *Asbestos in public and commercial buildings. A Literature Review and Synthesis of Current Knowledge*. Cambridge, MA: Health Effects Institute, 1991.
121. Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1998; 388: 1565-71.
122. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology* 1999; 10: 405-11.
123. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330: 473-90.

124. Vainio H, Boffetta P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20:235-42.
125. Browne K. Is asbestos or asbestosis the cause of the increased risk of lung cancer in asbestos workers? *Br J Ind Med* 1986; 43: 145-9.
126. Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. *Am J Ind Med* 1996 ;30(4): 398-406.
127. Jones RN, Hughes JM, Weill H. Thorax. Asbestos exposure, asbestosis, and asbestos-attributable lung cancer. 1996; 51, Suppl 2: S9-15.
128. Asbestos exposure, asbestosis, and lung cancer. Banks DE, Wang ML, Parker JE. *Comment on Chest*. 1999; 115(2): 536-49.
129. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest*. 1994; 105(1): 144-50.
130. Wilkinson P, Hansell DM, Janssens J, Rubens M, Rudd RM, Taylor AN, McDonald C. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *Lancet*. 1995; 29; 345(8957): 1074-8.
131. Finkelstein M.M. Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers *Am J Ind Med* 1997; 32: 341-8.
132. Hughes JM, Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med*. 1991; 48(4): 229-33.
133. Oksa P, Klockars M, Karjalainen A, Huuskonen MS, Vattulainen K, Pukkala E, Nordman H. Progression of asbestosis predicts lung cancer. *Chest*. 1998 Jun;113(6):1517-21.
- 134 : Cavalin C, Rosental PA, Vincent M. Risques liés à la silice cristalline : avérés ou non encore connus ? Doutes et recherche de preuves sur des maladies professionnelles et environnementales. *Environ Risque Sante* 2013;12(4):352-8.
135. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon : IARC, 1997 ; 69 : 506p.
136. Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Breslow NE. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br J Ind Med* 1993; 50: 586-597.
137. Dose-Response Associations of Silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 680-8.
138. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995; 6: 617-24.
139. Donaldson K , Borm PJ. The quartz hazard: a variable entity. *Ann Occup Hyg* 1998; 42(5): 287-94.
140. Klerk NH, Musk AW. Silica, compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian gold miners. *Occup Environ Med* 1998; 55: 243-8.
141. Ulm K, Waschulzik B, Ehnes H, Guldner K, Thomasson B, Schwebig A, Nuss H. Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax* 1999; 54(4): 347-51.

142. Checkoway H, Hughes JM, Weill H, Seixas NS, Demers PA. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 1999; 54(1) : 56-9.
143. Mabuchi K, Lilienfeld AM, Snell LM. Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health* 1979; 34(5): 312-20.
144. McDonald JC, Saracci S, Metals and chemicals. In: McDonald, ed. *Epidemiology of work related diseases*. London; BMS publishing group 1995: 7-37.
145. Ward E, Okun A, Ruder A, Fingerhut M, Steenland K. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 1992; 22(6): 885-904.
146. Steenland K, Ward E. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 1991 2; 83(19): 1380-5.
147. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Beryllium, Cadmium, Mercury, and exposures in the glass Manufacturing Industry. Lyon : IARC, 1993 : 444p.
148. Kazantzis G, Blanks RG, Sullivan KR. Is cadmium a human carcinogen? In: Nordberg GF, Harber RFM, Allessio L, eds. *Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity*. Lyon : IARC Sci Publ. 1992 ; (118) : 435-46.
149. Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann Epidemiol*. 1992; 2: 177-94.
150. Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. Cadmium and lung cancer. *Ann Epidemiol*. 1993; 3: 114-6.
151. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Chromium, nickel and welding. Lyon : IARC, 1990 ; 49 : 667p.
152. ICNCM. Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 1-84.
153. Harrington JM, Levy LS. Lung cancer. In Parkes WR, ed. *Occupational lung disorders*. 3rd ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1994: 644–666.
154. Boffetta P, Jourenkova N, Gusravsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 1997, 8: 444-72.
155. Armstrong B, Tremblay C, Baris D, Theriault G. Lung cancer mortality, and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminium production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 1994; 139 :250-62.
156. Costantino JP, Redmond CK, Bearden A. Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow up. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 597-604.
157. Partanen T, Boffetta P. Cancer risk in asphalt workers and roofers · review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1994; 26: 721-40.
158. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation on the carcinogenic risk of chemicals to humans. Diesel and gasoline engine exhausts. Lyon : IARC, 1989 ; 46: 41- 185.
159. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exposure and lung cancer. *Epidemiology* 1998; 9: 84-91.

160. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1999; 89: 1009-17.
161. Farmer PB. Diesel fuel and exhaust emissions: is there a human carcinogenic risk? *Lancet* 1997; 350: 1118.
162. Figueroa WG, Raszkowski R, Weiss W. Lung cancer in chloromethyl methyl ether workers. *N Engl J Med* 1973; 288: 1096-7.
163. Doll R. Effects of exposure to vinyl chloride. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 61-78.
164. Beaumont JJ, Leveton J, Knox K, Bloom T, McQuistom T, Young M, et al. Lung cancer mortality in workers exposed to sulfuric acid mist and other acid mists. *J Natl Cancer* 1987; 79: 911-21.
165. Strteenland K, Beaumon J. Further follow-up and adjustment for smoking in a study of lung cancer and acid mists. *Am J Ind Med* 1989; 16: 347-54.
166. Checkoway H, Mathew RM, Hickey JLS, Shy CM, Harris RL Jr, Hunt EW et al. Mortality among workers in the Florida phosphate industry. I. Industry-wide cause specific mortality patterns. *J Occup Med* 1985; 27: 885-92.
167. Checkoway H, Mathew RM, Hickey JLS, Shy CM, Harris RL Jr, Hunt EW et al. Mortality among workers in the Florida phosphate industry. II. Cause-specific mortality relationship with work areas and exposures. *J Occup Med* 1985; 27: 893-6.
168. Block G, Matanosky GM, Selton R, Michell T. Cancer morbidity and mortality in phosphate workers. *Cancer Res* 1988; 48: 7298-303.
169. Siemiatycki J. Risk factors for cancer in the workplace. Boca Raton, USA: CRC Press, 1991.
170. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Occupational exposure to mists and vapours from strong inorganic acids, and other industrial chemicals. Lyon : IARC, 1992 ; 54 : 336 p.
171. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofuranes. Lyon : IARC, 1997 ; 69 : 666 p.
172. AFSSET. Les fibres minérales artificielles siliceuses : laines minérales et filaments continus de verre, évaluation de l'exposition de la population générale et des travailleurs. Octobre 2008
173. Marsh GM, Enterline PE, Stone RA, Henderson VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers: 1985 follow-up. *J Occup Med* 1990; 32: 594-604.
174. Marsh G, Stone R, Youk A, Smith T, Quinn M, Henderson V, et al. Mortality among United States rockwool and slagwool workers: 1989 update. *J Occup Health Safety Aust NZ* 1996; 12: 297-312.
175. Boffetta P, Saracci R, Anderson A, Bertazzi PA, Chang-Claude J, Cherrie J, et al. Cancer mortality among man-made vitreous fiber production workers. *Epidemiology* 1997; 8: 259-68.
176. Rapport d'expertise Collective. Ed. INSERM. Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. Paris : INSERM, 1999 : 431 p.
177. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments, and occupational exposures in paint manufacturing and painting. Lyon : IARC, 1989 ; 47 : 535 p.

178. Steenland K, Palu S. Cohort mortality study of 57000 painters and other union members: a 15 year update. *Occup Environ Med* 1999; 56: 315-21.
179. Villaume JE, Wasti, K., Liss-Suter, D. & Hsiao, S. *Effects of Welding on Health*. Society AW, editor. Miami, FL: American Welding Society; 1979.
180. Pantucek M. *American Industrial Hygiene Association Journal*. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1971; 32:687-92. 59. Alpaugh E, Phillips, K.
181. Burgess WA. *Welding. Recognition of health hazards in industry: a review of materials and processes*. 2nd ed. New York: Wiley; 1995. p. 167-204.
182. IARC. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 49. Chromium, nickel and welding*. Lyon: IARC (International Agency for Research on Cancer); 1990.
183. Stern RM. Process Dependent Risk of Delayed Health Effects for Welders. *Environ Health Perspect*. 1981; 41:235-53.
184. Ulfvarson U. Air contaminants involved in welding in Swedish industry - sources of variation in concentrations. In: Stern RM BA, Fletcher AC, Jarvisala J, editor. *Health Hazards and Biological Effects of Welding Fumes and Gases*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1986. p. 133-6.
185. Van der Wal JF. Exposure of welders to fumes, Cr, Ni, Cu and gases in Dutch industries. *Ann Occup Hyg*. 1985; 29:377-89.
186. Coenen W, Grothe I, Kuhnen G. Exposure to welding fumes in the workplace with regard to nickel and chromates. In: Stern RM BA, Fletcher AC, Jarvisala J, editor. *Health Hazards and Biological Effects of Welding Fumes and Gases*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1986. p. 149-52.
187. Coenen W, Grothe, I., Kuhnen, G., Pfeiffer, W. & Schenk, H. Nickel and chromate in welding fume. *Staub*. 1985;45:546-50.
188. Guha N, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V et al. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):581-582.
189. Sorahan T, Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JAH, Straughan JK, Nutt A. Mortality in the british rubber industry, 1946-85. *Br J Ind Med* 1989; 46: 1-11.
190. Moulin JJ, Wild P, Romazini S, Lasfargues G, Peltier A, Bozec C, Deguerry P, et al. Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol* 1998;148: 241-8.
191. Jockel KH, Ahrens W, Jahn I, Pohlabein H, Bolm-Audorff U. Occupational risk factor for lung cancer: a case-control study in west Germany. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 5-49-60.
192. Jahn I, Ahrens W, Bruske-Hohlfeld I, Kreuzer M, Mohner M, Pohlabein H, et al. Occupational risk factors for lung cancer in women: results of a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 1999; 36: 90-100.
193. International Agency for Research on Cancer. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide*. Lyon ; 1999, 71 : 1586 p.
194. Droste JHJ, Weyler JJ, Vann Meerbeeck JP, Vermeire PA, Van Sprundel MP. Occupational risk factors of lung cancer: a hospital based case-control study. *Occup Environ Med* 1999; 56: 322-7.
195. Henderson DW. Asbestos and lung cancer. In: *asbestos asbestosis and cancer*. Proceeding of an International Expert Meeting. Helsinki, Finland. Research reports 14: 67-71.

196. Karjalainen A, Anttila S, Vanhala E, Vainio H. Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population. *Scand J Work Environ Health*. 1994; 20: 243-50.
197. Raffin E, Villadsen E, Engholm G, Lynge E. Lung cancer in asbestos cement workers in Denmark. *Occup Environ Med* 1996; 53: 399-402.
198. De Klerk NH, Musk AW, Eccles JL, Hansen J, Hobbs MS. Exposure to crocidolite and the incidence of different histological types of lung cancer. *Occup Environ Med* 1996; 53: 157-9.
199. Churg A. Lung cancer cell type and occupational exposure. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer. Lung biology in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 1994.
200. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Nat cancer Inst* 1989 ; 81 : 145-57.
201. Paireon JC, Dumortier P. Place des analyses biométriologiques dans l'évaluation rétrospectives des expositions à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1219-35.
202. Rapport d'expertise collective. Ed. INSERM Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris : INERM, 1997: 434 p.
203. Nelson HH, Christiani DC, Wiencke JK, Mark EJ, Wain JC, Kelsey KT. K-ras mutation and occupational asbestos exposure in lung adenocarcinoma: asbestos-related cancer without asbestosis. *Cancer Res*. 1999; 59: 4570-3.
204. Vähäkangas KH, Samet JM, Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, Lane DP, and al. Mutations of p53 and ras genes in radon-associated lung cancer from uranium miners. *Lancet*. 1992 ; 339 : 576-80.
- 205 : Laraqui C H, Laraqui O, Manar N. Droit de la santé et de la sécurité au Maroc, 978-9954-1-4603-3. Casablanca : Dar Al Karaouiine, 2016 : 469p.
206. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, et al. *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. 1ère ed ed.: Inserm; 1995.
207. Flegal KM, Keyl PM, Nieto FJ. Differential misclassification arising from nondifferential errors in exposure measurement. *Am J Epidemiol* 1991;134(10):1233-44.
208. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D. Bias in occupational epidemiology studies. *Occup Environ Med* 2007;64(8):562-8.
209. Blair A, Stewart P, Lubin JH, et al. Methodological issues regarding confounding and exposure misclassification in epidemiological studies of occupational exposures. *Am J Ind Med* 2007;50(3):199-207.
210. Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. 2nd edition ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
211. Armstrong BG. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occup Environ Med* 1998;55(10):651-6.
212. Goldberg M, Hemon D. Occupational epidemiology and assessment of exposure. *Int J Epidemiol* 1993;22 Suppl 2:55-9.
213. Kramhout H, Vermeulen R. Application of job-exposure matrices in studies of the general population: some clues to their performance. *Eur Respir Rev* 2011;11:80-90.
214. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, et al. Occupational exposure assessment in case-control

studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med* 2002;59(9):575-93; discussion 94.

215. Mannelte A, Kramhout H. The use of occupation and industry classifications in general population studies. *Int J Epidemiol* 2003;32(3):419-28.

216. McGuire V, Nelson LM, Koepsell TD, et al. Assessment of occupational exposures in community based case-control studies. *Annu Rev Public Health* 1998;19:35-53.

217. Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, et al. Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods. *Occup Environ Med* 1999;56(3):145-51.

218. Coggon D. Questionnaire based exposure assessment methods. *Sci Total Environ* 1995;168(2):175-8.

219. Bouyer J, Hemon D. Studying the performance of a job exposure matrix. *Int J Epidemiol* 1993;22 Suppl 2:565-71.

220. Bouyer J, Hemon D. Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol* 1993;22 Suppl 2:557-64.

221. Mannelte A, Fevotte J, Fletcher T, et al. Assessing exposure misclassification by expert assessment in multicenter occupational studies. *Epidemiology* 2003;14(5):585-92.

222. Siemiatycki J, Fritschi L, Nadon L, et al. Reliability of an expert rating procedure for retrospective assessment of occupational exposures in community-based case-control studies. *Am J Ind Med* 1997;31(3):280-6.

223. Stewart PA, Carel R, Schairer C, et al. Comparison of industrial hygienists' exposure evaluations for an epidemiologic study. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(1):44-51.

224. Hoar S. Job exposure matrix methodology. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983;21(1-2):9-26.

225. Bouyer J, Hemon D. [Job exposure matrices]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1994;42(3):235-45.

226. Peters S, Kramhout H, Olsson AC, et al. Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax* 2011.

227. Benke G, Sim M, Fritschi L, et al. Beyond the job exposure matrix (JEM): the task exposure matrix (TEM). *Ann Occup Hyg* 2000;44(6):475-82.

228. Semple SE, Dick F, Cherrie JW. Exposure assessment for a population-based case-control study combining a job-exposure matrix with interview data. *Scand J Work Environ Health* 2004;30(3):241-8.

229. Ruppert A M, Amrioui F, Gounant V, Wislez M, Cadranet J. Le sevrage tabagique en oncologie thoracique. *Rev Mal Resp.* 2013 ; 30(8) : 696-705.

230. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Accompagner l'arrêt du tabac. *Actualités Pharmaceutiques.* 2015 ; 54(544) S : 6-11.

231. Association Lalla Salma de lutte contre le cancer. Guide d'aide au sevrage tabagique. Rabat. Presse ; 2009 : 25pp.

232. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006;106:2428-36.

233. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, Vincent MD, Yu EW. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003;21:1544-9.
234. Fekkak M. Législation du travail, Tome II Sécurité et conditions de travail, 9954-0-5252-6. Casablanca : Imprimerie Najah El Jadida, 2005 : 1125p.
235. Davezies P. Cancers professionnels : impliquer les salariés pour réduire les expositions. *Santé et Travail*. 2009 ; 65 (1) : 33-38.
236. S B Deschamps, Deschamps F. Les 50 principales maladies professionnelles environnementales émergentes, 9782729862114. Paris : Ellipses marketing, 2011 : 232p.
237. Laraqui O, Laraqui S, Manar N, Ghailan T, Deschamps F, Laraqui CH. Occupational health and safety in Morocco 60 years after independence: current state, constraints and prospects. *Arch Mal Prof*. 2018;79 (1) : 1-9.
238. Testud F. Pathologie toxique professionnelle et environnementale, 2747207579. Paris : ESKA, 2005 : 675p.
239. Ministère de la santé. Plan national de prévention et de contrôle du cancer 2010-2019. Publications du ministère de la santé. Rabat. Presse ; 2009 : 71p.
240. Margossian N. Traité du risque chimique. Paris : Lavoisier; 2010 : 500p.
241. Garrigou, A. (2011). Le développement de l'ergotoxicologie : une contribution de l'ergonomie à la santé au travail. Habilitation à diriger des recherches, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, 141 p.
242. Vincent, R., Bonhoux, F., Mallet, G., Iparraguirre, J.-F., Rio, S. (2005). Méthodologie d'évaluation simplifiée du risque chimique : un outil d'aide à la décision. *Hygiène et sécurité du travail*, 200, 3, 39-62.
243. Chauvet C. Ménard C. Paris C. Tordjman I. Verger P. et al. État des lieux des sources d'information sur la prévention primaire des cancers d'origine professionnelle pour les médecins du travail : besoins et perspectives. *Arch Mal Prof*. 2012;73(6) : 829-838
244. Martel B, Guide du risque chimique : identification, évaluation, maîtrise, Paris, Dunod, 2002, 3e éd, XII-388p.
245. Dyèvre P, Léger D. Médecine du travail, Approches de la santé au travail, 9782294011108. Paris : Masson, 2003, 3e éd : 360p.
246. Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, et al. Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods. *Occup Environ Med* 1999;56(3):145-51.
247. Organisation mondiale de la santé. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Genève : OMS ; 2003, série des rapports techniques N° 894 : 284pp.
248. Laraqui O, Laraqui S, Manar N, Ghailan T, R Hammouda, Deschamps F, Laraqui CH Prevalence of consumption of psychoactive substances amongst Moroccan taxi drivers 2018. *Med Lav*. 2018;109(4): 297-307.
249. Chauvet C. Ménard C. Paris C. Tordjman I. Verger P. et al. État des lieux des sources d'information sur la prévention primaire des cancers d'origine professionnelle pour les médecins du travail : besoins et perspectives. *Arch Mal Prof*. 2012;73(6) : 829-838.

250. CNESST (bases de données Reptox et Simdut) : <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/repertoire-toxicologique.aspx>
251. Legrand Cattan K, Chouaïd C, Monnet I, et al. Évaluation des expositions professionnelles et cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir* 2000;17:957-62.
252. Morelle I, Berghmans T, CsToth I, et al. Apport du repérage des expositions professionnelles en oncologie thoracique : une expérience belge. *Rev Mal Respir* 2014;31:221-9.
253. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993;138(5):281-93.
254. Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G, Matrat M, Févotte J, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, Carton M, Paget-Bailly S, Radoï L, Tarnaud C, Bara S, Trétarre B, Luce D, Stücker 1. Risk of lung cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. *J Occup Environ Med*. 2011;53(9):1068-77.
255. Debieuvre D, Locher C, C.Neidhardt A, Goupil F, Lemaire B, et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Resp* 2014; 31: 805—816
256. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005;128(1):370-81.
257. Mollerup S, Jorgensen K, Berge G, Haugen A. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer* 2002;37(2):153-9.
258. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(11):869-70.
259. Seow A, Poh WT, Teh M, Eng P, Wang YT, Tan WC, et al. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in nonsmokers. *Int J Cancer* 2002;97(3):365-71.
260. Meinhold CL, Berrington de Gonzalez A, Bowman ED, Brenner AV, Jones RT, Lacey JV, Jr., et al. Reproductive and hormonal factors and the risk of nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 2011;128(6):1404-13.
261. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32(2):263-71.
262. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120(10):2214-20.
263. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:203-32.
264. Fishman J, Raju MS. Mechanism of estrogen biosynthesis. Stereochemistry of C-1 hydrogen elimination in the aromatization of 2 beta-hydroxy-19-oxoandrostenedione. *J Biol Chem* 1981;256(9):4472-7.
265. Ignar-Trowbridge DM, Pimentel M, Parker MG, McLachlan JA, Korach KS. Peptide growth factor cross-talk with the estrogen receptor requires the A/B domain and occurs independently of protein kinase C or estradiol. *Endocrinology* 1996;137(5):1735-44.
266. Chakraborty S, Ganti AK, Marr A, Batra SK. Lung cancer in women: role of estrogens. *Expert Rev*

Respir Med. 2010; 4(4): 509–518.

267. Locatelli -Sanchez M, S Couraud S, Souquet P-J. Updated data on epidemiology of lung cancer Rev Mal Resp. 2015; 7(4) : 285-9.

268 : Ministère de la santé. Santé en chiffres 2015. Edition 2016. Rabat. Presse ; 2016 : 168pp.

269. Haut-Commissariat au Plan. Recensement Général de la Population et de l'Habitat RGPH 2014. Rabat. Presse ; 2015.

270. Tardon A, Jin Lee W, Delgado-Rodriguez M et al. Leisure-time physical activity and risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. JAMA Intern Med. 2016; 176(6) : 816-25.

271. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observacional to intervention research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001;10(4):287–301

272. Moore SC et al. Leisure-time physical activity and risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. JAMA Intern Med. 2016;176(6) : 816-25.

273. Ministère de la sante au Maroc. Enquête sur la santé et la réactivité du système de santé au Maroc 2003; Presse, oct. 2007; 128p.

274. Doll R, Hill AB. Lung Cancer and Other Causes of Death in Relation to Smoking. Br Med J 1956; 2: 1071-81.

275. Hammond E C. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. Nat Cancer Inst Monogr. 1966; 19,127-204.

276. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J. 1976; 2 :1525-36.

277. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943--1976. Ann N Y Acad Sci. 1979; 330: 91-116.

278. Benhamou S, Benhamou E, Tirmarche M, Flamant R. Lung cancer and use of cigarettes: a French case-control study. J Natl Cancer Inst. 1985 ; 74 : 1169-75.

279. Ghailan T, Belhaje M, Aoudi Y El, et al. Évaluation du cannabisme chez les gens de Mer au nord du Maroc. Arch Mal Prof Env. 2012;73(3): 499.

280. Sasco A. Cannabis et risques somatiques. Dans : Cannabis, données essentielles. Saint-Denis, OFDT ; 2006 : 90-96.

281. Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. Arch Intern Med. 2006; 166(13) :1359-67.

282. Aldington S, Harwood M, Cox B et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. Eur Respir J. 2008 Feb;31(2):280-6.

283. Jett J, Stone E, Warren G, Cummings KM. Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. J Thorac Oncol. 2018 ;13(4):480-487.

284. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global perspective. AIRC, Washington DC; 2007: 157–171.

285. Brenner DR et al. Alcohol consumption and lung cancer risk: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium and the SYNERGY study. *Cancer Epidemiol.* 2018; 58: 25-32.
286. Álvarez-Avellón SM, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Vioque J, Tardón A. Effect of alcohol and its metabolites in lung cancer: CAPUA study. *Med Clin.* 2017; 148 (12) :531-538.
287. Ghailan T, Hamdouch I, Bennouna A, et al. Troubles de la vigilance chez les pêcheurs de Tanger. *Med Marit.* 2009; 9(2).
288. Warnakulasuriya S. Waterpipe smoking, oral cancer and other oral health effects. *Evid Based Dent.* 2011;12(2):44-5.
289. Koul PA, Hajni MR, Sheikh MA, Khan UH, Shah A, Khan Y, Ahangar AG, Tasleem RA. Hookah smoking and lung cancer in the Kashmir valley of the Indian subcontinent. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(2):519-24.
290. Chaouachi K, Sajid KM. A critique of recent hypotheses on oral (and lung) cancer induced by water pipe (hookah, shisha, narghile) tobacco smoking. *Med Hypotheses.* 2010 May;74(5):843-6.
291. Ghailan T, Estopá H, Alcolea RM, et al. Comparative study of lifestyles and some unhealthy habits in coastal fishermen of the Tangier region coast (Morocco) and the coast of Catalonia (Spain). *Arch Mal Prof.* 2013; 74(5): 557–558.
292. Idrissi, W S, Ahami, A O T, Ghailan T, Azzaoui F Z, Mammad K. The Evolution of the Health Status and Quality of Life of Heroin Addicts Treated with Methadone in the City of Tangier, Morocco. *Psychology.* 2018;9:519-528.
293. Papaloucas C, Papaloucas M, Kouloulis V, Mystakidou K, Pistevou-Gompaki K, Neanidis C, Papageorgiou C, Papaloucas A. Hypothesis: Is heroin a 'barrier' against cancer? A retrospective analysis of heroin-addicted individuals untreated for opioid dependence between 2001-2010. *J BUON.* 2016 Jan-Feb;21(1):272-5.
294. Thomas G. The consequences of smoking and tobacco on lung disease in developing countries: plenary lecture given during the 37th Union World Conference on Lung Health, Palais des Congrès, Paris, France, 31 October-4 November 2006. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Dec;11(12):1270-1.
295. Bousnina S, Annabi H, Ismail O, Marniche K, Oueslati T, et al. Cancer broncho-pulmonaire sur séquelles de tuberculose. *Rev Mal Resp.* 2005; 22 (HS1): 52.
296. Bennani M A, Boukhari S A, Chahraoui S, Kebbaty S, Guermaz M. *Rev Mal Resp.* 2017; 34 (S): a84.
297. Hedhli A, Mjid M, Mbarek N, Loued L, Cheikhrouhou S. Association tuberculose pulmonaire active et cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Resp.* 2018; 35 (S): a179.
298. G.Brinchault G, Diot P, Dixmier A, Goupil F, Guillais P, et al. Les comorbidités dans la BPCO. *Rev Mal Resp.* 2015; 71(6) : 342-9.
299. Prevot G, Plat G, Mazieres J. BPCO et cancer bronchique : liens épidémiologiques et biologiques. *Rev Mal Resp.* 2012 ; 29(4) : 545-56.
300. Laraqui CH, Caubet A, Harourate K, Belamalle I, Laraqui O, Verger C. Risques professionnels dans le secteur artisanal marocain et proposition d'une couverture médicale du travail. *Sante Publique.* 1999;11(3) : 317-327.
301. Ministère du Travail et de l'Insertion Professionnelle. Plan nationale de santé et de sécurité au travail 2019-2023. Rabat. Presse ; 2018 : 29pp.

302. Ministère du Travail et de l'Insertion Professionnelle. Profil national de santé et de sécurité au travail. Rabat. Presse ; 2018 : 137pp.
303. Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional de la Méditerranée orientale. Stratégie de coopération OMS-MAROC 2017-2021. WHO-EM/CFS/001/F. Le Caire ; 2017 : 56 pp.
304. Ministère de la Santé. Stratégie sectorielle de la santé 2017-2023. Rabat. Presse ; 2017 : 119pp.
305. Alaoui-Yazidi A, Amro L, Sajjai H. Profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique du cancer bronchique au Maroc (expérience Marrakech). *J Afr Cancer*. 2013; 5(2):88-93.
306. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Etude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). *Rev Mal Respir*. 2002 ; 19(6) : 727-34.
307. El Ouazzanil H, Menchafou I, Achachi L, El Ftouh M, El Fassy Fihry MT. Retard diagnostique du cancer bronchique primitif. Étude réalisée dans le service de pneumologie du CHU Ibn Sina de Rabat (Maroc). *Rev Pneumol Clin*. 2010 ; 66(6) : 335-341
308. Milleron B, Gounant V, Khalil A, Couraud S. Le dépistage du cancer du poumon. *Rev Pneumol Clin*. 2017; 73(1):27-33.
309. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ*. 2007;334:1040
310. Ouarsrani A. Le cancer bronchique primitif : à propos de 228 cas, Expérience du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès. Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Fès, 2016, N°135/16.
311. Abid A. Prise en charge des cancers bronchiques primitifs : Expérience du service de pneumologie. Thèse pour obtention de doctorat en médecine. Rabat, 2016, N°264.
312. Bouchentouf R. Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015. Thèse pour obtention de doctorat en médecine. Marrakech, 2016, N°182.
313. Elkhatabi W, Mahboub FZ, Jabri H, Afif H. Profil épidémiologique et facteurs pronostiques du carcinome bronchique non à petites cellules localement avancées. *Rev Mal Respir*, 2018; 35(S):A210-A211.
314. Rachid C. Cancer bronchique primitif : à propos de 173 cas. Thèse pour obtention de doctorat en médecine. Marrakech, 2018, N°77.
315. : Ministère de la Santé. Registre des cancers de Rabat. Rabat. Presse ; 2012 : 84pp.
316. Alberg A.J., Brock M.V., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future *J Clin Oncol* 2005; 23: 3175-3185
317. Charloux A., Quoix E., Wolkove N., et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma *Int J Epidemiol* 1997; 26: 14-2
318. Kubina M., Hedelin G., Charloux A., et al. Les habitudes tabagiques des patients ayant un cancer épidermoïde ou un adénocarcinome bronchique différent-elles ? *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 539-549
319. Niang A, Mbaye Sagna M, Diatta MBN, Mbengue A, et al. Profils épidémiologiques, clinique, paraclinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs au Sénégal. *Rev Mala Respir*. 2018 ; 35(S):A215-6.

320. Kefi A, Jaafar M, Ighadene D, Chabati O, Gharnaout M. Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs. *Rev Mala Respir*. 2018; 35(S):A223.
321. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013;368(21):1980-91.
322. Chassagnon G, Bennani S, Revel MP. Nouvelle classification TNM des cancers du poumon non à petites cellules. *Rev Pneumol Clin*. 2017 ; 73(1):34-39.
323. Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière. Manuel de Prise en charge Du Cancer Broncho-pulmonaire. Alger. Presse ; 2016 :83pp.
324. Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, Benham-Luzon V, Carriot F, Cann C I, Bartal M. A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco 2002. *Cancer Causes and Control* 13 :609-616.
325. Bichara M, Laraoui CH, Caubet A, Mehaji AK, Aaloula O, Verger C. Dermites de contact dans le secteur du bâtiment au Maroc. *Rev Fr Allergol*. 1999; 39(6): 471-476.
326. Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, et al. Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: Dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002;11:1016-22.
327. Betansedi CO, Vaca Vasquez P, Council E. A comprehensive approach of the gender bias in occupational cancer epidemiology: A systematic review of lung cancer studies (2003-2014). *Am J Ind Med*. 2018;61(5):372-382.
328. Pronk A, Coble J, Ji BT, Shu XO, Rothman N, Yang G, Gao YT, Zheng W, Chow WH. Occupational risk of lung cancer among lifetime non-smoking women in Shanghai, China. *Occup Environ Med*. 2009;66(10):672-8.
329. Robinson CF, Sullivan PA, Li J, Walker JT. Occupational lung cancer in US women, 1984-1998. *Am J Ind Med*. 2011;54(2):102-17.
330. INRS. Les expositions aux produits cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. Enquête SUMER 2003. Documents pour le médecin du travail 2005;104 [4trimestre].
331. Lee HE, Lee J, Jang TW, Kim IA, Park J, Song J. The relationship between night work and breast cancer. *Ann Occup Environ Med*. 2018 Feb 6;30:11.
332. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ et al. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond)*. 2011; 61: 78-89.
333. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2010;94, 1-412.
334. Haus E. Chronobiology in oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73: 3-5.
335. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93: 1557-1562.
336. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine*. 2005; 27: 179-188.
337. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005; 9: 41-50.

348. Stevens RG. Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes. *Epidemiology*. 2005; 16: 254-258.
349. Schernhammer ES, Feskanich D, Liang G, Han J. Rotating Night-Shift Work and Lung Cancer Risk Among Female Nurses in the United States. *Am J Epidemiol*. 2013; 178(9): 1434–1441
350. Wendeu-Foyet MG, Bayon V, Cénée S, Trétarre B, Rébillard X, et al. Night work and prostate cancer risk: results from the EPICAP Study. *Occup Environ Med*. 2018 Aug;75(8):573-581.
351. Grant WB. Re: “Night Work and the Risk of Cancer Among Men”. *AM J Epidemiol*, 2013;177(10):1165–1166,
352. Zeng C, Mo XY, Jin LY. Study on occupational stress and breast cancer risk among professional women in China. *Chin J. Epidemiol*, 2007 ; 28 (10): 1046-1046.
353. Massoudi K. *Le stress professionnel*, 978-3-03911-777-2. Bern : Peter Lang 2009 : 199pp.
354. Schmidt A, Neumann M, Wirtz M, Ernstmann N, Staratschek-Jox A, Stoelben E, Wolf J, Pfaff H. The influence of occupational stress factors on the nicotine dependence: a cross sectional study. *Tob Induc Dis*. 2010;8(1):6.
355. Belkić K, Nedic O. Workplace stressors and lifestyle-related cancer risk factors among female physicians: assessment using the Occupational Stress Index. *J Occup Health*. 2007;49(1):61-71.
356. Sveinsdóttir H, Biering P, Ramel A. Occupational stress, job satisfaction, and working environment among Icelandic nurses: a cross-sectional questionnaire survey. *Int J Nurs Stud*. 2006;43(7):875-89.
357. Howie RM, Johnstone JBG, Weston P, Aitken RJ, Groat S, Workplace effectiveness of respiratory protective equipment for asbestos removal work, HSE Contract Research Report, vol.112, 1996.
358. Chazelet S, Silvente E. Synthèse de la campagne INRS pour la détermination des facteurs de protection assignés des appareils de protection respiratoire utilisés en chantier de désamiantage. Rapport de recherche. Notes scientifiques et techniques NS 341, INRS 2016 : 22p.
359. Henderson DW. Asbestos and lung cancer. In : asbestos asbestosis and cancer. Proceeding of an International Expert Meeting. Helsinki, Finland. Research reports 14 : 67-71.
360. El Zoghbi M, Salameh P, Stücker I, Paris C, Pairon JC, Gislard A, Siemiatycki J, Bonneterre V, Clin B, Brochard P, Delva F, Lacourt A. Prevalence of occupational exposure to asbestos and crystalline silica according to phenotypes of lung cancer from the CaProMat study: A case-only study. *Am J Ind Med*. 2018;61(1):85-99.
361. Karjalainen A, Anttila S, Vanhala E, Vainio H. Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population. *Scand J Work Environ Health*. 1994; 20: 243-50.
362. Raffin E, Villadsen E, Engholm G, Lynge E. Lung cancer in asbestos cement workers in Denmark. *Occup Environ Med* 1996; 53: 399-402.
363. De Klerk NH, Musk AW, Eccles JL, Hansen J, Hobbs MS. Exposure to crocidolite and the incidence of different histological types of lung cancer. *Occup Environ Med* 1996; 53: 157-9.
364. Churg A. Lung cancer cell type and occupational exposure. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer. Lung biology in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 1994.
365. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Nat cancer Inst* 1989 ; 81 : 145-57.

366. Quoix E. Les nouveautés épidémiologiques du cancer bronchique : les non-fumeurs, les femmes, les fumeurs de cannabis. *Rev Mal respir.* 2007; 10: 24-8.
367. Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, et al. Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002;155(11):1016-22.
368. El Zoghbi M, Salameh P, Stücker I, Paris C, Pairon JC, Gislard A, Siemiatycki J, Bonneterre V, Clin B, Brochard P, Delva F, Lacourt A. Phenotypes of lung cancer and statistical interactions between tobacco smoking and occupational exposure to asbestos and crystalline silica from a large case-only study: The CaProMat study. *Lung Cancer.* 2017;112:140-155.
369. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, Chen CJ. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA.* 2004 Dec 22;292(24):2984-90.
370. Aldington S., Harwood M., Cox B., et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study *Eur Respir J* 2008; 31: 280-286
371. Andujar P, Pairon JC. Aspects médico-sociaux des pathologies tumorales thoraciques professionnelles. *Rev Mal Respir Actu* 2013 ;5(5) :395-403.

Titre : Cancer broncho-pulmonaire d'origine professionnelle

Auteur : Ghailan Tarik

Résumé :

Introduction : Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est la principale cause de décès par cancer dans le monde. Le tabagisme est le principal facteur de risque, mais des études récentes montrent une recrudescence de facteurs environnementaux et professionnels incriminés dans la genèse de cette pathologie. L'objectif de notre travail est d'apprécier la part des expositions professionnelles dans l'apparition du CB chez les patients marocains.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive et prospective ayant intéressé les malades atteints d'un CBP hospitalisés au service de pneumologie du CHU *Ibn Sina* de Rabat dans la période de 2015 à 2017. Le support de notre étude était un questionnaire pour le repérage des expositions professionnelles. En terme de critères de la réalité, de la durée et de la fréquence des expositions professionnelles ainsi que du rang des cancérogènes repérés, les cas ont été classés comme étant d'origine professionnelle avérée, probable, possible voire inexistante.

Résultats : 138 malades dont 19 femmes ont été inclus dans notre série. L'âge moyen de notre population était de 61,8 ans, le tabagisme était retrouvé dans 79% des cas. 39,8% des cas étaient d'origine professionnelle dont 47,3% étaient des cas avérés, 23,6% probables et 29,1% possibles. Les principaux cancérogènes retrouvés étaient la silice cristalline : 26,7%, l'amiante : 19,8% et l'arsenic : 16,3%. Le type histologique le plus fréquemment associé à une origine professionnelle était l'adénocarcinome : 50,9%. Dans 49,1% des cas un CBP d'origine professionnelle répondait aux conditions légales requises dans les tableaux des maladies professionnelles pour qu'il soit reconnu en tant que maladie professionnelle indemnisable.

Conclusions : Les résultats obtenus rehaussent l'ampleur des expositions professionnelles comme cancérogènes pulmonaires parfois sous-estimées par les praticiens et recommandent la nécessité d'une stratégie préventive de lutte contre les nuisances en milieu du travail.

Mots clés : **Cancer broncho-pulmonaire; Exposition professionnelle; Cancérogène; Maladie professionnelle.**

العنوان: سرطان الرئة ذو الأصل المهني

المؤلف: غيلان طارق

ملخص:

مقدمة: يعتبر السرطان الرئوي (س.ر.) السبب الرئيسي للوفاة بمرض السرطان في جميع أنحاء العالم. وإذا كان التدخين هو عامل الخطر الرئيسي لهذا المرض، إلا أن الدراسات الحديثة أظهرت ارتفاعاً مضطرباً للعوامل المحيطة والمهنية كعوامل مسؤولة عن نشأة هذا المرض. الهدف من عملنا هو تقييم مدى تدخل عوامل التعرضات المهنية في ظهور س.ر. عند المرضى المغاربة.

المواد والطرق: شملت هذه الدراسة الوبائية الوصفية والمستقبلية المرضى الحاملين لمرض س.ر. في قسم أمراض الرئة بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط في الفترة الممتدة من 2015 إلى 2017. وقد استعملنا خلال دراستنا استبياناً لتحديد التعرضات المهنية. من حيث واقع ومدة وتكرار التعرض المهني وكذلك رتبة المواد المسرطنة التي تم تحديدها، تم تصنيف الحالات على أنها من أصل مهني مثبت أو محتمل أو ممكن أو غير موجود بالمرّة.

النتائج: تم تضمين 138 مريضا من بينهم 19 امرأة في سلسلتنا. كان متوسط عمر عينتنا 61.8 سنة، وقد كان التدخين موجودا في 79% من الحالات. كانت 39.8% من الحالات ذات أصل مهني منها 47.3% مؤكدة و 23.6% محتملة و 29.1% ممكنة. وقد كانت أهم المواد المسرطنة هي السيليكا البلورية: 26.7%، الحرير الصخري: 19.8% والزرنيخ: 16.3%. كما كان النوع النسيجي الأكثر ارتباطا بأصل مهني هو السرطان الغدي: 50.9%. استوفت 49.1% من حالات س.ر. ذي الأصل المهني، الشروط القانونية المطلوبة في جداول الأمراض المهنية من أجل الاعتراف به كمرض مهني قابل للتعويض.

خلاصات: تسلط النتائج المحصل عليها الضوء على أهمية التعرضات المهنية كعوامل مسرطنة للرئة والتي يتم التقليل من شأنها في بعض الأحيان من قبل الممارسين وتوصي بالحاجة إلى استراتيجية وقائية لمكافحة الأخطار في أماكن العمل.

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة. التعرض المهني. مادة مسرطنة. مرض مهني.

Title: Occupational lung cancer

Author: Ghailan Tarik

Abstract:

Introduction:

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality in the world. Smoking is the main risk factor, but recent studies show a recrudescence of environmental and professional factors involved in the genesis of this pathology. The objective of our study is to appreciate the role of professional exposures in the appearance of lung cancer among Moroccan patients.

Material and methods:

This is a descriptive and prospective epidemiological study that interested patients with a lung cancer hospitalized in the pneumology department of the *Ibn Sina* Hospital of Rabat in the period from 2015 to 2017. The support of our study was a questionnaire for the identification of occupational exposures. In terms of the criteria of the reality, the duration and the frequency of the occupational exposures as well as the rank of identified carcinogens, cases were categorized as proven, probable, possible, or non-existent.

Results:

138 patients including 19 women were included in our series. The average age of our population was 61.8 years, smoking was found in 79% of the cases. 39.8% of the cases were from professional origin, of which 47.3% were proven, 23.6% probable and 29.1% possible. The main carcinogens found were crystalline silica: 26.7%, asbestos: 19.8% and arsenic: 16.3%. The most common histological type associated with occupational origin was adenocarcinoma: 50.9%. In 49.1% of the cases an occupational lung cancer fulfilled the legal conditions required in the tables of occupational diseases for it to be recognized as a compensable occupational disease.

Conclusions:

The results highlight the extent of occupational exposures as lung carcinogens, sometimes underestimated by practitioners, and recommend the need for a preventive strategy to fight against nuisances in the workplace.

Keywords: Lung cancer; Occupational exposure; Carcinogen; Occupational disease.

Résumé :

Introduction : Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est la principale cause de décès par cancer dans le monde. Le tabagisme est le principal facteur de risque, mais des études récentes montrent une recrudescence de facteurs environnementaux et professionnels incriminés dans la genèse de cette pathologie. L'objectif de notre travail est d'apprécier la part des expositions professionnelles dans l'apparition du CB chez les patients marocains.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive et prospective ayant intéressé les malades atteints d'un CBP hospitalisés au service de pneumologie du CHU *Ibn Sina* de Rabat dans la période de 2015 à 2017. Le support de notre étude était un questionnaire pour le repérage des expositions professionnelles. En terme de critères de la réalité, de la durée et de la fréquence des expositions professionnelles ainsi que du rang des cancérrogènes repérés, les cas ont été classés comme étant d'origine professionnelle avérée, probable, possible voire inexistante.

Résultats : 138 malades dont 19 femmes ont été inclus dans notre série. L'âge moyen de notre population était de 61,8 ans, le tabagisme était retrouvé dans 79% des cas. 39,8% des cas étaient d'origine professionnelle dont 47,3% étaient des cas avérés, 23,6% probables et 29,1% possibles. Les principaux cancérrogènes retrouvés étaient la silice cristalline : 26,7%, l'amiante : 19,8% et l'arsenic : 16,3%. Le type histologique le plus fréquemment associé à une origine professionnelle était l'adénocarcinome : 50,9%. Dans 49,1% des cas un CBP d'origine professionnelle répondait aux conditions légales requises dans les tableaux des maladies professionnelles pour qu'il soit reconnu en tant que maladie professionnelle indemnisable.

Conclusions : Les résultats obtenus rehaussent l'ampleur des expositions professionnelles comme cancérrogènes pulmonaires parfois sous-estimées par les praticiens et recommandent la nécessité d'une stratégie préventive de lutte contre les nuisances en milieu du travail.

Mots clés : Cancer broncho-pulmonaire; Exposition professionnelle; Cancérogène; Maladie professionnelle.

Abstract:

Introduction: Lung cancer is the leading cause of cancer mortality in the world. Smoking is the main risk factor, but recent studies show a recrudescence of environmental and professional factors involved in the genesis of this pathology. The objective of our study is to appreciate the role of professional exposures in the appearance of lung cancer among Moroccan patients.

Material and methods: This is a descriptive and prospective epidemiological study that interested patients with a lung cancer hospitalized in the pneumology department of the *Ibn Sina* Hospital of Rabat in the period from 2015 to 2017. The support of our study was a questionnaire for the identification of occupational exposures. In terms of the criteria of the reality, the duration and the frequency of the occupational exposures as well as the rank of identified carcinogens, cases were categorized as proven, probable, possible, or non-existent.

Results: 138 patients including 19 women were included in our series. The average age of our population was 61.8 years, smoking was found in 79% of the cases. 39.8% of the cases were from professional origin, of which 47.3% were proven, 23.6% probable and 29.1% possible. The main carcinogens found were crystalline silica: 26.7%, asbestos: 19.8% and arsenic: 16.3%. The most common histological type associated with occupational origin was adenocarcinoma: 50.9%. In 49.1% of the cases an occupational lung cancer fulfilled the legal conditions required in the tables of occupational diseases for it to be recognized as a compensable occupational disease.

Conclusions: The results highlight the extent of occupational exposures as lung carcinogens, sometimes underestimated by practitioners, and recommend the need for a preventive strategy to fight against nuisances in the workplace.

Keywords: Lung cancer; Occupational exposure; Carcinogen; Occupational disease.

Structure de recherche d'accueil : UFR de Pneumologie