



HAL
open science

**Expositions professionnelles et cancer du poumon :
démarche de repérage systématique des expositions
professionnelles pour améliorer la reconnaissance en
maladie professionnelle, association avec la survie**

Olivia Pérol

► **To cite this version:**

Olivia Pérol. Expositions professionnelles et cancer du poumon : démarche de repérage systématique des expositions professionnelles pour améliorer la reconnaissance en maladie professionnelle, association avec la survie. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10096 . tel-04558033

HAL Id: tel-04558033

<https://theses.hal.science/tel-04558033>

Submitted on 24 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale N° 205
EDISS, École Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

Discipline : Santé publique, recherche clinique, innovation
thérapeutique et diagnostique

Soutenue publiquement le 19/06/2023, par :
Olivia Pérol

Expositions professionnelles et cancer du poumon : Démarche de repérage systématique des expositions professionnelles pour améliorer la reconnaissance en maladie professionnelle, association avec la survie

Devant le jury composé de :

Pr BONNETERRE Vincent

PU-PH, HDR – Université Grenoble Alpes – Rapporteur

Pr CHOUAID Christos

PU-PH, HDR – Université Paris XII – Rapporteur

Pr CHARBOTEL Barbara

PU-PH, PhD, HDR – Université Lyon 1 – Présidente,

Examinatrice **Pr GIRARD Nicolas**

PU-PH – Institut Curie - Examineur

Dr MERIC Jean-Baptiste

PH – CH de Bligny – Examineur

Dr NISSE Catherine

MCU-PH – CHU de Lille - Examinatrice

Pr PREAU Marie

PhD, HDR – Université Lyon 2 - Examinatrice

Pr FERVERS Béatrice

PH, PhD, HDR - Centre Léon Bérard – Directrice de
thèse

Remerciements

Je souhaite remercier vivement l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de lire et de juger mon travail et de l'enrichir par leur expertise.

A Béatrice Fervers, ma directrice de thèse pour m'avoir accompagnée et m'avoir soutenue tout au long de ces années. Bien au-delà de ce travail de thèse, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et transmis depuis 9 ans, pour vos conseils, vos précieuses relectures, votre disponibilité malgré un emploi du temps toujours bien chargé et votre confiance. Merci de m'avoir incitée à faire cette thèse.

A Barbara Charbotel pour tes précieux conseils, ton expertise et ta rigueur qui m'ont beaucoup aidée. J'ai eu grand plaisir à travailler avec toi sur tous ces projets autour des cancers professionnels.

A Hugo pour tout le travail réalisé sur Propoumon national et sur les données de survie. Cela nous a donné quelques sueurs froides (notamment de retourner dans plusieurs centaines de dossiers en une demi-journée !) mais on a formé une belle équipe et j'ai eu grand plaisir à travailler avec toi.

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin sur les travaux des cancers professionnels et notamment pour collecter ces nombreuses données. Merci en particulier à Elodie, Ariane, Marie-Elodie, Françoise, Mélanie et l'ensemble des oncologues. Merci également à Manon, j'ai eu plaisir à travailler avec toi sur l'étude ancillaire et à mieux découvrir les SHS.

A l'ensemble des membres du département Prévention Cancer Environnement pour leur bonne humeur, leur bienveillance et le grand esprit d'entraide dont chacun fait preuve et qui contribue à faire de ce département un lieu très enrichissant et où il est très agréable de travailler au quotidien. Merci en particulier à Rodolf et Renaud pour m'avoir toujours soutenue, et aidée à déconnecter grâce à l'activité physique et à l'établissement de ma charte, à Delphine pour nos pauses thé/café et à Lény pour m'aider à maintenir mon niveau de sucre au plus haut ! Merci également à l'ensemble des personnes avec qui je travaille avec plaisir au

quotidien, à la super équipe d'ARCs, Aurélia, Carmen, Romain, Meyssane et Alicia, la nouvelle équipe recherche, Baptiste, Manon, Mathilde, Charlotte, Hwayoung et Pauline, l'équipe pyramide, Philippe, Morgane, Havva, Alix, Mathilde, Céline, Magalie, Valentine, Antonin, Solène, Louis, Laurie et Amélie, les EPISIG, Thomas, Annabelle, Amina, Astrid, Margaux, Léopold, l'équipe prévention primaire, Julien, Clémence, Pauline, Margaux, Emeline et Juliette, et à Katia et Isabelle qui trouvent toujours des solutions à tous les problèmes.

A mes amis, qui sont un précieux soutien depuis des années et qui ont contribué de près ou de loin à ces travaux. Un merci très spécial à Violaine pour tout et pour avoir été présente à chaque étape de la rédaction de ce manuscrit. Les expositions professionnelles n'auront plus de secret pour toi ! Merci également à Elodie pour tes précieux conseils depuis tant d'années qui m'ont bien fait évoluer (je suis sur la bonne voie !).

A ma famille, et notamment mes parents, qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans mes choix professionnels, bien que ce ne fût pas un long fleuve tranquille. Cette thèse est l'occasion de vous remercier pour tout. Un grand merci à mon papa pour avoir cru en moi et m'avoir transmis la valeur et le sens du travail. Quelle fierté pour moi d'avoir pu t'associer à ces travaux, merci pour tout ce que tu m'apportes depuis tant d'années. Merci également à David pour m'avoir proposée un jour de travailler au Centre Léon Bérard... que de chemin parcouru depuis ! Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche clinique et pour tous tes précieux conseils au fil des années.

Et bien sûr, last but not least, un grand merci à Bérenger et à mes deux princesses, Julia et Chloé, ma famille, pour votre soutien inconditionnel, pour avoir toujours été là et avoir su être patient tout au long de ces travaux.

Résumé en français

Environ 15% des cancers du poumon seraient attribuables aux expositions professionnelles. Cependant, ces cancers d'origine professionnelle restent largement sous-déclarés et sous-reconnus. Ce travail de thèse avait pour objectif de mettre en place et d'évaluer une démarche de repérage systématique des expositions professionnelles ainsi que sa reproductibilité et d'évaluer l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la survie chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

L'étude PROPOUMON a permis de valider un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles et de confirmer la faisabilité de la démarche de repérage, dont le coût moyen est de 62 euros/patient. L'étude a confirmé la fréquence des cancers du poumon liés aux expositions professionnelles (18%). L'étude ancillaire a montré le rôle que pourrait jouer l'oncologue dans l'adhésion du patient à la démarche. L'étude PROPOUMON national a confirmé la reproductibilité du dispositif dans d'autres hôpitaux et son efficacité pour repérer les expositions professionnelles. Nos données suggèrent un effet de l'exposition professionnelle à l'amiante sur la survie bien que les résultats ne soient pas significatifs.

Ce travail a évalué un dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles chez les patients avec un cancer du poumon, qui pourrait être intégré dans le parcours de soins. Des travaux devront être menés pour renforcer l'adhésion au dispositif. Une réflexion sur son financement est importante pour le pérenniser. Le rôle potentiel des expositions professionnelles sur le pronostic des cancers renforce la nécessité d'un repérage systématique.

Mots clés : cancer du poumon, expositions professionnelles, cancer professionnel, repérage systématique, amiante, survie, précarité, reconnaissance

Occupational exposures and lung cancer: systematic screening for occupational exposures to improve compensation of occupational lung cancers, association with survival

Summary

About 15% of lung cancers are attributable to occupational exposures. Yet, occupational cancers remain largely under-reported and under-recognized. The aim of this thesis was to implement and evaluate a systematic screening of occupational exposures as well as its reproducibility and to assess the association between occupational exposure to asbestos and survival in lung cancer patients.

The PROPOUMON study validated a self-administered questionnaire for the detection of occupational exposures and confirmed the feasibility of the screening process, with an average cost of 62 euros/patient. The study confirmed the frequency of lung cancers attributable to occupational exposures (18%). The ancillary study highlighted the role that the oncologist could play in the patient's adherence to the process. The national PROPOUMON study confirmed the reproducibility of the process in other hospitals and its efficiency in detecting occupational exposures. Our data suggested an impact of occupational asbestos exposure on survival, although the results were not significant.

This thesis work assessed a process for systematically screening lung cancer patients for occupational exposures that could be integrated into the care pathway. Further work is needed to increase patients' adherence to the process. A consideration of its funding is important to maintain its sustainability. The potential role of occupational exposures on cancer prognosis strengthens the need for a systematic screening.

Keywords: lung cancer, occupational exposures, occupational cancer, systematic screening, asbestos, survival, social vulnerability, recognition

Affiliation

Le travail présenté dans cette thèse a été mené au sein du département et équipe suivants :

Département Prévention Cancer Environnement

UMR 1296 Equipe Radiations : Défense, Santé, Environnement

Centre Léon Bérard

28 rue Laennec

69373 LYON cedex 08

France

Valorisation scientifique

■ Articles issus du travail de thèse publiés

- ✓ Noelle H, **Pérol O**, Pérol M, Avrillon V, Belladame E, Fayette J, Fournié F, Swalduz A, Dessemon J, Blay JY, Neidhardt EM, Saintigny P, Tabutin M, Boussageon M, Praud D, Charbotel B, Fervers B. Occupational asbestos exposure and survival among lung cancer patients. Lung cancer May 2023, 179; 107182. Online ahead of print.
- ✓ **Pérol O**, Lepage N, Noelle H, Lebailly P, de Labrusse B, Clin B, Boulanger M, Praud D, Fournié F, Galvaing G, Dutheil F, Le Meur B, Serin D, Dansin E, Nisse C, Charbotel B, Fervers B.. A Multicenter Study to Assess a Systematic Screening of Occupational Exposures in Lung Cancer Patients. Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 5068.
- ✓ **Pérol O**, Charbotel B, Perrier L, Bonnand S, Belladame E, Avrillon V, Rebattu P, Gomez F, Lauridant G, Pérol M, Fervers B. Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort. Int J Environ Res Public Health. 2018 Jan 4;15(1).
- ✓ Britel M, **Pérol O**, Blois Da Conceição S, Ficty M, Brunet H, Avrillon V, Charbotel B, Fervers B. Motivations and obstacles to occupational disease claims in lung cancer patients: an exploratory psychosocial study. Sante Publique. 2017 Oct 2;29(4):569-578.
- ✓ Varin M, Charbotel B, **Pérol O**, Perrier L, Massardier-Pilonchéry A, Bonnand S, Belladame E, Fort E, Avrillon V, Rebattu P, Pérol M, Fervers B. Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients. Bull Cancer. 2017 Jun;104(6):559-564.

■ Articles annexes

- ✓ Vidican P, **Pérol O**, Fevotte J, Fort E, Treilleux I, Belladame E, Zavadil J, Fervers B, Charbotel B. Frequency of Asbestos Exposure and Histological Subtype of Ovarian Carcinoma. Int J Environ Res Public Health. 2022 Apr 28;19(9):5383.
- ✓ Deneuve S, Charbotel B, Massardier-Pilonchéry A, Fort E, Milliet-Baude C, **Pérol O**, Fayette J, Zrounba P, Fervers B. Systematic screening for occupations and occupational exposures in head and neck squamous cell carcinoma patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 Jan 3

- **Autres publications** (Points SIGAPS : 299 (score fractionné : 12,80))
- ✓ **Pérol O**, Charbotel B, Fervers B. Processus de dépistage systématique et d'accompagnement dans la démarche de reconnaissance des cancers du poumon d'origine professionnelle. *Correspondances en Onco-Théranostic*. Octobre 2020
- ✓ Gouez M, **Pérol O**, Pérol M, Caux C, Ménétrier-Caux C, Villard M, Walzer T, Delrieu L, Saintigny P, Marijnen P, Pialoux V, Fervers B. Effect of acute aerobic exercise before immunotherapy and chemotherapy infusion in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: protocol for the ERICA feasibility trial. *BMJ Open*. 2022 Apr 7;12(4):e056819.
- ✓ Huybrechts I, Kliemann N, **Pérol O**, Cattéy-Javouhey A, Benech N, Maire A, Lignini T, Carretier J, Saurin JC, Fervers B, Gunter MJ. Feasibility Study to Assess the Impact of a Lifestyle Intervention during Colorectal Cancer Screening in France. *Nutrients*. 2021 Oct 20;13(11):3685. doi: 10.3390/nu13113685.
- ✓ Fournier B, Delrieu L, Russo C, Terret C, Fervers B, **Pérol O**. Interest and preferences for physical activity programming and counseling among cancer patients aged over 70 years. *European Journal of Cancer Care*, 2021.
- ✓ Delrieu L, Touillaud M, **Pérol O**, Morelle M, Martin A, Friedenreich CM, Mury P, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Fervers B, Trédan O, Pialoux V. Impact of Physical Activity on Oxidative Stress Markers in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2021, Article ID 6694594, 9 pages, 2021.
- ✓ Marec-Bérard P, Delrieu L, Febvey-Combes O, Mongondry R, Marvalin S, **Pérol O**, Moumjid-Ferdjaoui N, Boyle H, Fervers B, Carretier J. Implementation of a prevention program based on adapted physical activity and recommendations for adolescents and young adults with cancer: PREVAPAJA study. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2021 Jul 13.
- ✓ Fournier B, Nicolas-Virelizier E, Russo C, **Pérol O**, Millet G, Maire A, Delrieu L, Michallet AS, Assaad S, Belhabri A, Gilis L, Guillermin Y, Lebras L, Rey P, Santana C, Pretet-Flamand E, Terret C, Michallet M, Fervers B. An Individualized Physical Activity Program in Patients Over 65 Years With Hematologic Malignancies (OCAPI): Protocol for a Single-Arm Feasibility Trial. *BMJ Open*. 2021;11(6):e046409. Published 2021 Jun 3.
- ✓ Delrieu L, Martin A, Touillaud M, **Pérol O**, Morelle M, Febvey-Combes O, Freyssenet D, Friedenreich C, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Trédan O, Crochet H, Bouhamama A, Pilleul F, Pialoux V, Fervers B. Sarcopenia and serum biomarkers of oxidative stress after a 6-month physical activity intervention in women with metastatic breast cancer: results from the ABLE feasibility trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 May 19. doi: 10.1007/s10549-021-06238-z.
- ✓ Touillaud M, Fournier B, **Pérol O**, Delrieu L, Maire A, Belladame E, Pérol D, Perrier L, Préau M, Leroy T, Fassier JB, Fillol F, Pascal S, Durand T, Fervers B. Connected device and therapeutic patient education to promote physical activity among women with localized breast cancer (DISCO trial): Protocol for a multicentre 2x2 factorial randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021 Sep 13;11(9):e045448

- ✓ Delrieu L, Bouaoun L, El Fatouhi D, Dumas E, Bouhnik AD, Noelle H, Jacquet E, Hamy AS, Coussy F, Reyat F, Heudel PE, Bendiane MK, Fournier B, Michallet M, Fervers B, Fagherazzi G, **Pérol O**. Patterns of Sequelae in Women with a History of Localized Breast Cancer: Results from the French VICAN Survey. *Cancers*. 2021, 13, 1161
- ✓ Delrieu L, Anota A, Trédan O, Freyssenet D, Maire A, Canada B, Fournier B, Febvey-Combes O, Pilleul F, Bouhamama A, Caux C, Joly F, Fervers B, Pialoux V, Pérol D, **Pérol O**. Design and methods of a national, multicenter, randomized and controlled trial to assess the efficacy of a physical activity program to improve health-related quality of life and reduce fatigue in women with metastatic breast cancer: ABLE02 trial. *BMC Cancer*. 2020 Jul 3;20(1):622
- ✓ Delrieu L, Pialoux V, **Pérol O**, Morelle M, Martin A, Friedenreich C, Febvey-Combes O, Pérol D, Belladame E, Cléménçon M, Roitmann E, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Touillaud M, Trédan O, Fervers B. Feasibility and Health Benefits of an Individualized Physical Activity Intervention in Women With Metastatic Breast Cancer: Intervention Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020 Jan 28;8(1):e12306
- ✓ Delrieu L, Vallance JK, Morelle M, Fervers B, Pialoux V, Friedenreich C, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Trédan O, **Pérol O**, Touillaud M. Physical activity preferences before and after participation in a 6-month physical activity intervention among women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020 Jan;29(1):e13169.
- ✓ Delrieu L, **Pérol O**, Fervers B, Friedenreich C, Vallance J, Febvey-Combes O, Pérol D, Canada B, Roitmann E, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Trédan O, Touillaud M, Pialoux V. A Personalized Physical Activity Program With Activity Trackers and a Mobile Phone App for Patients With Metastatic Breast Cancer: Protocol for a Single-Arm Feasibility Trial. *JMIR Res Protoc*. 2018 Aug 30;7(8).
- ✓ Ahmadi S, Guth M, Coste A, Bouaoun L, Danjou A, Lefevre M, Dananché B, Praud D, Van Tongeren M, Bujan L, **Pérol O**, Schüz J, Charbotel B, Fervers B, Olsson A, The Testis Study Group. Paternal Occupational Exposure to Heavy Metals and Welding Fumes and Testicular Germ Cell Tumours in Sons in France. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 10;14(19):4962. doi: 10.3390/cancers14194962.
- ✓ Danjou AMN, **Pérol O**, Coste A, Faure E, Béranger R, Boyle H, Belladame E, Grassot L, Dubuis M, Spinosi J, Bouaoun L, Fléchon A, Bujan L, Drouineaud V, Eustache F, Berthaut I, Perrin J, Brugnon F, Charbotel B, Schüz J, Fervers B; TESTIS study group. Domestic use of pesticides during early periods of development and risk of testicular germ cell tumors in adulthood: a French nationwide case-control study. *Environ Health*. 2021 Oct 28;20(1):111. doi: 10.1186/s12940-021-00795-y.
- ✓ Deneuve S, **Pérol O**, Dantony E, Guizard AV, Bossard N, Virard F, Fervers B; FRANCIM Network (French National Network of Cancer Registries). Diverging incidence trends of oral tongue cancer compared to other head and neck cancers in young adults in France. *Int J Cancer*. 2021 Dec 10. doi: 10.1002/ijc.33896.

- ✓ Deneuve S, Dentand L, Pannard M, Dupret-Bories A, Roux Pierre E, Nokovitch L, Renno T, **Pérol O**, Virard F, Fervers B, Marie P. Oral cavity squamous cell carcinomas in patients with no identified risk factors: Feeling like an outsider. Eur J Cancer Care (Engl). 2022 Mar;31(2):e13558. doi: 10.1111/ecc.13558. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35170126
- ✓ Béranger R, **Pérol O**, Bujan L, Faure E, Blain J, Le Cornet C, Flechon A, Charbotel B, Philip T, Schüz J, Fervers B. Studying the impact of early life exposures to pesticides on the risk of testicular germ cell tumors during adulthood (TESTIS project): study protocol. BMC Cancer. 2014 Aug 4;14:563.
- ✓ Mazères JE, Lefranc A, Cropet C, Steghens A, Bachmann P, **Pérol O**, Rosay H. Evaluation of the Bonfils intubating fibroscope for predicted difficult intubation in awake patients with ear, nose and throat cancer. Eur J Anaesthesiol. 2011 Sep;28(9):646-50.

- **Liste des communications affichées (posters) en conférences scientifiques**

- ✓ Prolymphome: a multicenter study to assess the feasibility of a systematic screening for occupational exposures in hematologic malignancies. Olivia Pérol, Barbara Charbotel, Amine Belhabri, Elodie Belladame, Jean-Claude Normand, Gilles Salles and Beatrice Fervers. Forum de la Cancérologie, mars 2018
- ✓ Systematic screening for occupational exposures in lung cancer patients: a prospective french cohort. Forum de la Cancérologie, Lyon, mars 2018
- ✓ Frequency of asbestos exposure in ovarian cancer patients: evamovaire project. Abstract IARC 50th Anniversary Conference, Lyon, 2015

- **Liste des communications orales en conférences scientifiques**

- ✓ Systematic screening for occupational exposures in lung cancer patients: a prospective french cohort. Forum de la Cancérologie, Lyon, mars 2018
- ✓ Mise en place et évaluation d'un dispositif de recherche systématique de l'origine professionnelle des cancers broncho-pulmonaires : protocole. Forum de la Cancérologie, Lyon, mars 2014

- **Conférences - Invitation**

- ✓ Evolution de la prise en charge du patient atteint de cancer et son devenir. Symposium Cancer et Travail, Tours, février 2020

Table des matières

Remerciements	2
Valorisation scientifique	8
Liste des figures	14
Liste des tableaux	16
Liste des abréviations	17
Chapitre I : Introduction	19
A. Epidémiologie des cancers en France	19
1. Incidence.....	19
2. Mortalité.....	19
B. Facteurs de risque de cancer	20
1. Expositions professionnelles et cancer	21
C. Dispositifs de reconnaissance des cancers professionnels en France	25
1. Tableaux de l'Assurance Maladie	25
2. Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP)	27
3. Indemnisation.....	28
4. Salariés indépendants.....	28
5. Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA)	29
6. Comité d'indemnisation des victimes des essais nucléaires (CIVEN).....	30
7. Fonds d'indemnisation des victimes de pesticides (FIVP).....	30
D. La reconnaissance des cancers professionnels : un outil de prévention.....	31
E. Sous déclaration et sous reconnaissance des cancers professionnels	32
1. Statistiques générales.....	32
2. Comparaison avec les autres pays européens	34
3. Raisons de la sous déclaration.....	34
a) <i>Médecins</i>	34
b) <i>Patients</i>	35
F. Démarche de reconnaissance des cancers professionnels en France	35
1. Centres de consultation de pathologies professionnelles	35
2. Consultations au Centre Léon Bérard (CLB)	37
a) <i>Mise en place et objectifs</i>	37
b) <i>Adressage des patients</i>	38
G. Le cancer du poumon	39
1. Epidémiologie	39
a) <i>Incidence et mortalité du cancer du poumon dans le monde</i>	39
b) <i>Le cancer du poumon en France</i>	41
2. Histologie	43
3. Facteurs de risque des cancers du poumon	44
a) <i>Le tabac</i>	44
b) <i>Facteurs environnementaux</i>	45
c) <i>Expositions professionnelles</i>	46
4. Inégalités sociales	55
H. Hypothèses et objectifs de recherche.....	57

1. Dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles : recherche en implémentation	59
2. Exposition professionnelle à l’amiante et survie.....	62
Chapitre II : Mise en place et évaluation au niveau local d’une démarche de repérage systématique et individuelle des expositions professionnelles.....	63
A. Introduction.....	64
B. Article n°1 : validation de l’auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles.....	66
C. Article n° 2 : étude Propoumon	73
D. Article n° 3 : Moteurs et freins à la démarche de reconnaissance en maladie professionnelle	87
E. Conclusion	100
Chapitre III : Evaluation de la reproductibilité de la démarche dans d’autres centres de lutte contre le cancer	103
A. Introduction.....	104
B. Article n°4 : Propoumon national.....	106
C. Résultats complémentaires.....	122
D. Conclusion	123
Chapitre IV : Evaluation de l’association entre l’exposition à l’amiante et la survie	125
A. Introduction.....	126
B. Article n° 5 : association entre l’exposition professionnelle à l’amiante et la survie	127
C. Conclusion	137
Chapitre V : Discussion et perspectives.....	139
A. Discussion.....	140
B. Perspectives.....	143
1. Pérennisation du dispositif	143
2. Déploiement du dispositif de repérage à d’autres pathologies	144
Conclusion	147
Références.....	148
Annexes.....	156
Annexe 1 : Auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles.....	157
Annexe 2 : Extrait du rapport de la CNAMTS au parlement et au gouvernement	165
Annexe 3 : Systematic screening for occupations and occupational exposures in head and neck squamous cell carcinoma patients.....	167
Annexe 4 : Frequency of Asbestos Exposure and Histological Subtype of Ovarian Carcinoma	175
Annexe 5 : Dossier de validation des acquis de l’expérience	190

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des décès par cancer en France par localisation. Source : Institut National du Cancer, 2018.....	20
Figure 2 : Nombre de nouveaux cas de cancer attribuables aux facteurs liés au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 chez les adultes de 30 ans et plus. Source : Centre International de Recherche sur le Cancer, 2018.....	21
Figure 3 : Répartition de l'exposition à au moins un produit chimique cancérigène par secteur d'activité chez les salariés franciliens. Source : enquête SUMER, 2017	22
Figure 4 : Evolution de l'exposition aux produits chimiques des salariés. Source : enquête SUMER, 2017	22
Figure 5 : Evolution des cancers pris en charge en accident du travail et maladie professionnelle. Source : Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), 2019.....	32
Figure 6 : Répartition sectorielle des cancers pris en charge en accident du travail/maladie professionnelle (2003-2017). Source : Assurance Maladie, 2019.	33
Figure 7 : Répartition des cancers du poumon et des cancers du poumon reconnus en maladie professionnelle en France. Source : CNAM, 2019.....	33
Figure 8 : Cartographie des CCPP en France, source : RNV3P, 2018	36
Figure 9 : Evolution du nombre de consultations enregistrées dans le RNV3P depuis 2001. Source : RNV3P, 2018.....	37
Figure 10 : Répartition par localisation de l'incidence des cancers dans le monde. Source : Globocan, 2020	39
Figure 11 : Taux d'incidence du cancer du poumon standardisé en fonction de l'âge. Source Globocan, 2020	40
Figure 12 : Répartition par localisation, de la mortalité par cancer dans le monde. Source Globocan, 2020	40
Figure 13 : Taux de mortalité estimé du cancer du poumon dans le monde, standardisé sur l'âge. Source Globocan, 2020.....	41
Figure 14 : Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018. Source : INCa, 2019	42
Figure 15 : Survie nette standardisée du cancer du poumon à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic et intervalle de confiance à 95%. Source INCa 2019	43

Figure 16 : Répartition des cancers du poumon par type histologique, 2018.....	44
Figure 17 : Objectifs de la thèse	58
Figure 18 : Processus des connaissances à la pratique. Source : Graham et al., 2006	60
Figure 19 : Eléments du modèle RE AIM. Source : Glasgow et al., 2010	61
Figure 20 : Modèle logique du dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles proposé	62

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exposition à au moins un produit chimique cancérigène par famille professionnelle. Source : enquête SUMER, 2017.....	22
Tableau 2 : Prévalences d'exposition estimées : part de la population de 2015 ayant été exposée au cours des deux périodes étudiées. Source : CIRC, 2018.....	23
Tableau 3 : Agents carcinogènes chez l'homme avec un niveau de preuve suffisant ou limité pour le cancer du poumon. Source : Monographies du CIRC, volumes 1-132	24
Tableau 4 : Tableaux de maladie professionnelle pour les cancers du poumon. Source : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), 2022	26
Tableau 5 : Estimation des montants moyens cumulés d'indemnisation par dossier, par pathologie prépondérante. Source : FIVA, 2021.....	29
Tableau 6 : Stade au diagnostic et taux de survie en fonction de l'extension d'un cancer broncho-pulmonaire. Source : Haute Autorité de Santé (HAS)-INCa, 2013	43
Tableau 7 : Survie nette en % du cancer du poumon en France à 1, 5, 10, 15 et 20 ans pour différents âges, source INCa 2019.....	43
Tableau 8 : Evaluation de la cancérigénicité du tabac chez l'homme. Source : Centre International de Recherche sur le Cancer, 2009	45
Tableau 9 : Nombre estimé et fraction de nouveaux cas de cancer du poumon attribuables aux expositions professionnelles, associés à un niveau de preuve suffisant chez l'homme. Source : Centre International de Recherche sur le Cancer, 2018	55

Liste des abréviations

ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AT	Accident du travail
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIRC	Centre international de Recherche sur le Cancer
CLB	Centre Léon Bérard
CBNPC	Cancers bronchiques non à petites cellules
CBPC	Cancers bronchiques à petites cellules
CCPP	Centre de consultation de pathologie professionnelle
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIVEN	Comité d'indemnisation des victimes des essais nucléaires
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
FA	Fraction attribuable
FIVA	Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HAS	Haute Autorité de Santé
HCL	Hospices Civils de Lyon
IDH	Indice de développement humain
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
MP	Maladie professionnelle
MSA	Mutualité sociale agricole
PM2,5	Particules ayant un diamètre inférieur à 2,5 micromètres
RA	Régime Agricole
RG	Régime Général
RNV3P	Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles

Chapitre I : Introduction

A. Epidémiologie des cancers en France

1. Incidence

Le nombre de nouveaux cancers en France est de 382 000 cas recensés en 2018, dont une proportion plus importante chez les hommes (54%) (1). L'incidence a augmenté depuis 2010, notamment en raison du vieillissement de la population, le risque de cancer augmentant avec l'âge. Cependant, le risque absolu chez les hommes tend légèrement à la baisse (taux d'incidence standardisé = -1,4%) alors qu'il poursuit son augmentation chez les femmes, notamment pour le cancer du poumon (+5% par an entre 2010 et 2018). Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont le cancer de la prostate (50 400 cas), du poumon (31 200 cas) et colorectal (23 000 cas), tout trois en recul depuis 2010. Chez les femmes, le cancer du sein reste prédominant (58 500 cas) devant le cancer colorectal (20 100 cas) et le cancer du poumon (15 100 cas). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez les hommes et de 67 ans chez les femmes.

En termes de prévalence, on estime qu'en France, environ 3,8 millions de personnes ont eu un cancer au cours de leur vie.

2. Mortalité

En France, les cancers représentent la première cause de décès chez l'homme, et la deuxième chez la femme. En 2018, 157 000 décès par cancer ont été recensés dont la répartition par localisation est présentée ci-dessous (Figure 1) (1).

Au total, les décès par cancer concernent majoritairement les hommes (57%), dont 25% d'entre eux sont liés au cancer du poumon. Concernant les femmes, la différence est moins marquée que chez les hommes, les trois cancers le plus fréquent en termes de mortalité étant les trois ayant l'incidence la plus élevée.

Depuis 2010, le taux standardisé de mortalité a diminué chez les hommes (-2% par an) et chez les femmes (-0,7%), cette diminution s'expliquant à la fois par des diagnostics plus précoces et par les progrès thérapeutiques.

L'âge médian au décès est de 73 ans chez les hommes et 75 ans chez les femmes.

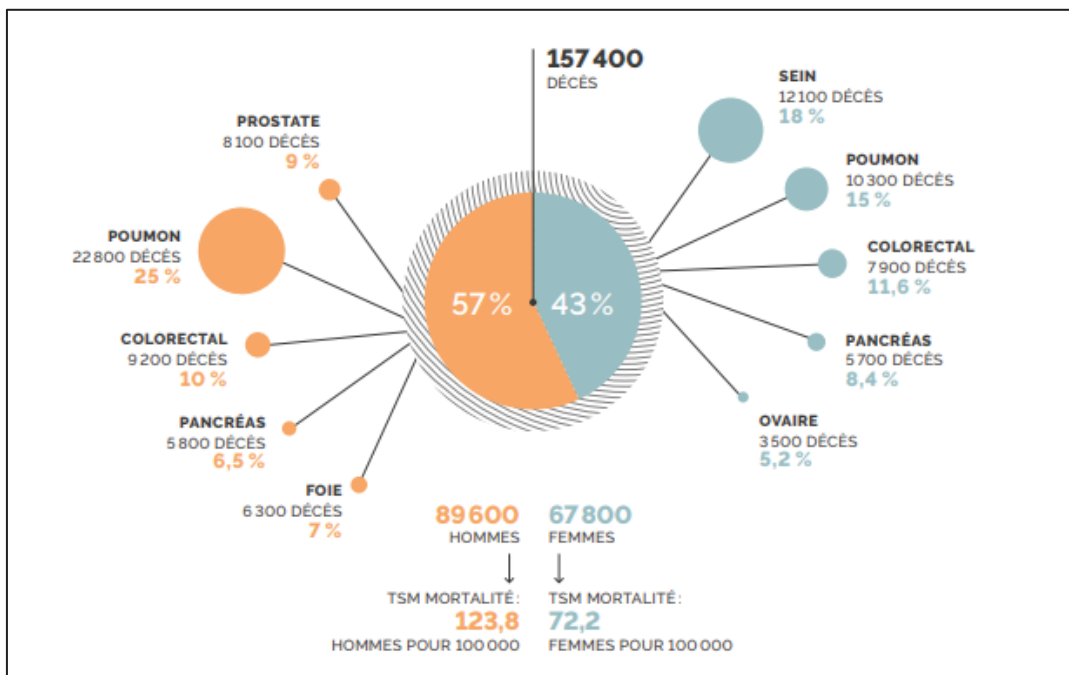


Figure 1 : Répartition des décès par cancer en France par localisation. Source : Institut National du Cancer, 2018

B. Facteurs de risque de cancer

Parmi les 346 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les adultes de 30 ans et plus en France en 2015, 142 000 seraient attribuables aux facteurs de risque liés au mode de vie et à l'environnement, soit 41 % de tous les nouveaux cas de cancer (2).

Parmi ces facteurs, le tabac était responsable du plus grand nombre de cas de cancer (68 000 cas au total, dont 54 000 cas chez l'homme et 14 000 cas chez la femme) devant l'alcool et l'alimentation (2,3) (Figure 2). Les expositions professionnelles seraient responsables d'environ 3% des cancers en France avec des taux variables selon les localisations cancéreuses (1,4).

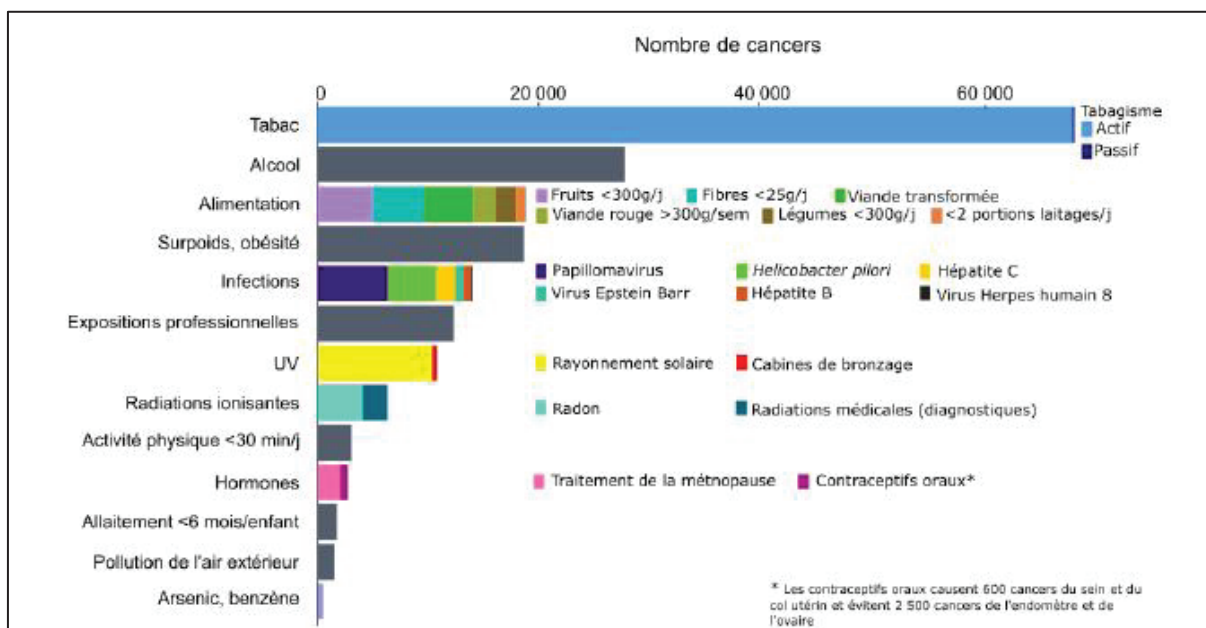


Figure 2 : Nombre de nouveaux cas de cancer attribuables aux facteurs liés au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 chez les adultes de 30 ans et plus. Source : Centre International de Recherche sur le Cancer, 2018

1. Expositions professionnelles et cancer

On estime que 10,2 % des salariés sont exposés à un ou plusieurs facteurs cancérigènes sur leur lieu de travail, ce qui représente 2,37 millions de personnes en France (5). Dans 70 % des cas, il s'agit d'ouvriers et dans 83,8 % ce sont des hommes. Les secteurs d'activité les plus concernés par des expositions à des produits cancérigènes sont la construction, les transports/entreposage et l'industrie manufacturière et extractive (Figure 3). Les conducteurs de véhicule, les techniciens et agents de maîtrise de la maintenance et les aides-soignants sont les professions ayant la part de salariés la plus élevée exposés à au moins un produit chimique cancérigène (

Tableau 1). L'évolution de ces expositions depuis 20 ans montre un maintien de l'exposition aux produits chimiques (Figure 4). Les produits cancérigènes peuvent être de nature chimique, physique ou biologique.

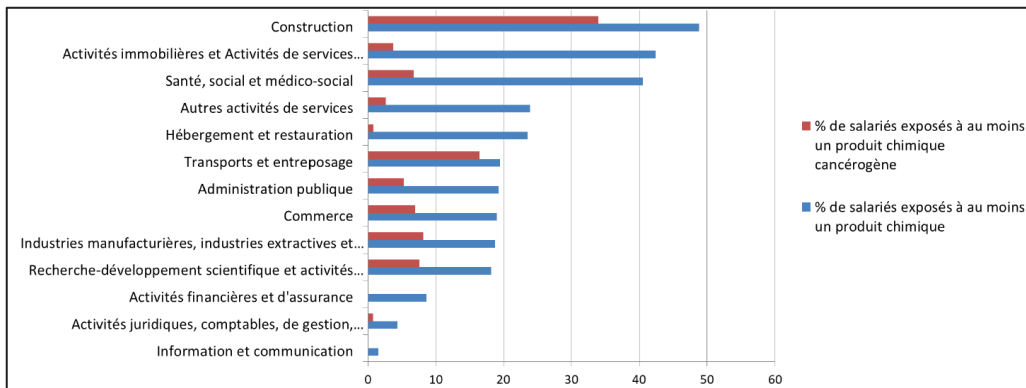


Figure 3 : Répartition de l'exposition à au moins un produit chimique cancérogène par secteur d'activité chez les salariés franciliens. Source : enquête SUMER, 2017

Tableau 1 : Exposition à au moins un produit chimique cancérogène par famille professionnelle. Source : enquête SUMER, 2017

Familles professionnelles	% de salariés exposés à au moins un produit chimique cancérogène
J3Z : Conducteurs de véhicules	44
G1Z : Techniciens et agents de maîtrise de la maintenance	19
VOZ : Aides-soignants	11
NOZ : Personnels d'études et de recherche	9
J4Z : Agents d'exploitation des transports	9
HOZ : Ingénieurs et cadres techniques de l'industrie	5
T4Z : Agents d'entretien	4
T3Z : Agents de gardiennage et de sécurité	3
UOZ : Professionnels de la communication et de l'information	3
R4Z : Cadres commerciaux et technico-commerciaux	2

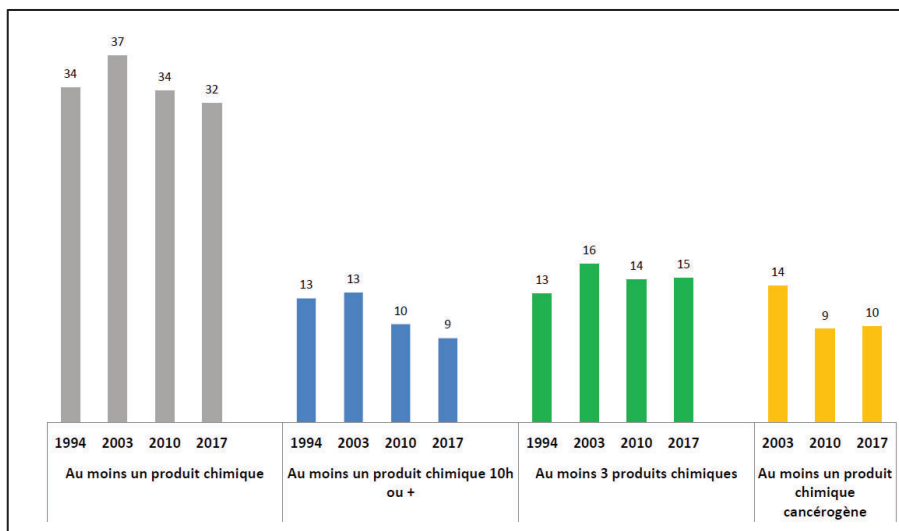


Figure 4 : Evolution de l'exposition aux produits chimiques des salariés. Source : enquête SUMER, 2017

Parmi les expositions auxquelles on peut être exposé dans le cadre professionnel, le CIRC en a classé de nombreuses comme cancérogène certains (groupe 1) ou probables (groupe 2A) pour l'homme. Le Tableau 2 présente les prévalences d'exposition estimées chez les hommes et chez les femmes en France au cours de deux périodes (1965-2005 et 1995-2015). Ces

données permettent de constater une diminution de l'exposition à la plupart des agents cancérogènes et de manière importante à l'amiante, aux poussières de bois ou à la silice cristalline. Une augmentation est cependant mise en évidence pour le travail de nuit chez les femmes et un maintien pour les gaz d'échappement diesel (6).

Tableau 2 : Prévalences d'exposition estimées : part de la population de 2015 ayant été exposée au cours des deux périodes étudiées. Source : CIRC, 2018

Exposition professionnelle	Prévalence (%) sur 1995–2015		Prévalence (%) sur 1965–2005	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
1,3-butadiène	0,19	0,08	0,97	0,22
Amines aromatiques	0,36	0,38	1,94	0,91
Arsenic	0,26	0,01	1,11	0,12
Amiante	1,14	0,11	23,54	2,47
Benzène	1,26	0,04	7,26	0,84
Béryllium	0,07	0,04	0,24	0,09
Bis(chlorométhyl)éther	0,01	0,00	0,03	0,01
Cadmium et composés	0,22	0,10	1,25	0,26
Chrome VI	1,06	0,18	5,51	0,45
Cobalt associé au carbure de tungstène	0,36	0,01	1,81	0,03
Composés du nickel	0,77	0,30	3,87	0,74
Coiffeurs, barbiers	0,27	1,27	1,67	2,84
Diazinon	0,71	0,02	1,10	0,03
Dichlorométhane	0,13	0,08	1,15	0,31
Fabrication du verre	0,08	0,04	0,40	0,12
Fonte du fer et de l'acier	0,11	0,00	0,60	0,01
Formaldéhyde	0,69	1,30	3,69	4,13
Gaz d'échappement diesel	6,93	0,53	6,93	0,53
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	1,01	0,25	4,10	0,62
Industrie de fabrication du caoutchouc	0,14	0,03	0,81	0,01
Oxyde d'éthylène	0,06	0,04	0,37	0,10
Lindane	0,57	0,01	1,13	0,04
Malathion	0,76	0,02	1,13	0,03
Peintres	1,09	0,05	6,09	0,14
Plomb inorganique	1,11	0,26	5,96	0,73
Poussières de cuir	0,11	0,07	0,60	1,30
Polychlorobiphényles	0,08	0,01	0,47	0,01
Poussières de bois	3,12	0,28	14,27	0,83
Radiations ionisantes	0,73	0,60	0,58	0,48
Silice cristalline	5,52	0,33	14,16	0,97
Travail de nuit avec perturbation du rythme circadien	-	13,50	-	6,34
Perchloréthylène	0,08	0,15	0,34	0,58
Trichloréthylène	0,30	0,02	7,57	0,97
Brouillards d'acides forts	2,53	1,02	2,53	1,02

Le cancer du poumon est un cancer largement associé à l'exposition à des agents présents dans l'environnement général et professionnel : c'est le premier organe concerné par les substances qui vont pénétrer dans l'organisme par inhalation (7)(Tableau 3).

Tableau 3 : Agents carcinogènes chez l'homme avec un niveau de preuve suffisant ou limité pour le cancer du poumon. Source : Monographies du CIRC, volumes 1-132

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications suffisantes	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications limitées
Poumon	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 Chimiothérapie combinée (vincristine-prednisone-moutarde azotée-procarbazine) Composés du chrome (VI) Composés du nickel Emissions de sources intérieures émanant de la combustion de charbon domestique Fonderies fer et acier Fumées de soudage Gaz d'échappement des moteurs diesels Industrie de fabrication du caoutchouc Gaz moutarde Gazéification du charbon Mines souterraines d'hématite Opium (consommation de) Particules fines de la pollution atmosphérique Peintre (exposition professionnelle en tant que) Plutonium Pollution de l'air extérieur Poussières de silice cristalline Processus d'acheson (exposition professionnelle associée) Production d'aluminium Production de coke Radon-222 et ses produits de désintégration Rayons X, Rayons gamma Suie Tabagisme Tabagisme passif	Antimoine trivalent Benzène Bitumes, exposition professionnelle aux bitumes durs et à leurs émissions lors des travaux d'asphalte coulé Bitumes, exposition professionnelle aux bitumes oxydés et à leurs émissions lors des travaux de toiture Brouillards d'acides forts inorganiques Carbure de silicium fibreux Cobalt métallique avec carbure de tungstène Créosotes Diazinone Emissions domestiques émanant de la combustion de biocombustibles (le bois, principalement) Emissions dues à la friture à haute température Expositions combinées aux toluènes alpha-chlorés et au chlorure de benzoyle Fabrication d'électrodes de carbone Hydrazine Insecticides non arsénicaux (exposition professionnelle lors de l'épandage et de l'application) Procédés d'imprimerie Verrerie d'art, fabrication de verre creux et de verre moulé 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine

C. Dispositifs de reconnaissance des cancers professionnels en France

Selon la définition du Code de la Sécurité Sociale (article L. 461-1), un cancer est d'origine professionnelle s'il est « *la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique, biologique* » ou qu'il résulte « *des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle* ».

Des dispositifs existent en France pour reconnaître le rôle d'une (des) exposition(s) professionnelle(s) dans l'étiologie de certaines maladies dont les cancers. Un cancer peut être reconnu comme professionnel et indemnisé si :

- Il est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il a exercé son activité professionnelle ;
- Il figure dans l'un des tableaux des maladies professionnelles du Code de la Sécurité sociale.

NB : Lorsque l'ensemble des conditions d'un tableau ne sont pas remplies ou lorsqu'il n'existe pas de tableau pour une pathologie, la maladie peut même être reconnue en maladie d'origine professionnelle après l'avis d'un comité régional de reconnaissance en maladie professionnelle (Article L461-1 du Code de la Sécurité Sociale). La reconnaissance de l'origine professionnelle d'un cancer répond à des critères et des conditions précis qui évoluent régulièrement en fonction des nouvelles connaissances scientifiques.

1. Tableaux de l'Assurance Maladie

Le caractère professionnel d'un cancer est établi selon des critères précis : définition de la maladie, preuve d'exposition au produit cancérigène, durée d'exposition, délai maximal depuis cette exposition. Ces critères sont consignés dans les tableaux de maladies professionnelles qui font partie du code de la Sécurité sociale. Lorsque l'ensemble des conditions sont remplies, le travailleur bénéficie de la présomption d'origine professionnelle, et n'a pas à apporter la preuve du lien entre sa maladie et son activité.

Il existe des tableaux dépendant du régime général (RG) et des tableaux dépendant du régime agricole (RA), dont l'éligibilité dépend de la situation professionnelle du salarié.

Concernant les cancers, des tableaux de maladie professionnelle sont disponibles pour plusieurs localisations :

- Cancer broncho-pulmonaire et pleural : 17 tableaux (12 du RG et 5 du RA) (Tableau 4)
- Cancer cutané : 6 tableaux (3 du RG et 3 du RA)
- Cancer hépatique : 6 tableaux (4 du RG et 2 du RA)
- Cancer urinaire : 4 tableaux (2 du RG et 2 du RA)
- Cancers ORL : 5 tableaux (3 du RG et 2 du RA)
- Hémopathie maligne : 6 tableaux (3 du RG et 3 du RA)
- Mésothéliome : 2 tableaux (1 du RG et 1 du RA)
- Sarcome : 5 tableaux (3 du RG et 2 du RA)
- Tumeur cérébrale : 1 tableau du RG

Le malade (ou ses ayants droit) doit faire la demande auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) ou de la Mutualité sociale agricole (MSA) en adressant le certificat médical initial établi au préalable par un médecin, mentionnant le diagnostic et faisant état du lien possible entre le cancer et l'exposition professionnelle.

Tableau 4 : Tableaux de maladie professionnelle pour les cancers du poumon. Source : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), 2022

TABLEAU	TITRE ABRÉGÉ
RG 6	Affections provoquées par les rayonnements ionisants
RG 10 TER	Affections cancéreuses causées par l'acide chromique et les chromates et bichromates alcalins ou alcalinoterreux ainsi que par le chromate de zinc
RG 16 BIS	Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, les huiles de houille, les brais de houille et les suies de combustion du charbon
RG 20 BIS	Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales
RG 20 TER	Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs renfermant des arseno-pyrites aurifères
RG 25	Affections dues à la silice cristalline, aux silicates cristallins, au graphite ou à la houille
RG 30 BIS	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante
RG 37 TER	Cancers provoqués par les opérations de grillage des mattes de nickel
RG 44 BIS	Affections consécutives au travail au fond dans les mines de fer
RG 61 BIS	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières ou fumées renfermant du cadmium
RG 70 TER	Poussières de cobalt associées au carbure de tungstène avant frittage
RG 81	Affections malignes provoquées par le bis(chlorométhyle)éther
RA 10	Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux
RA 20	Affections provoquées par les rayonnements ionisants
RA 22	Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins
RA 35 BIS	Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, huiles de houille, brais de houille et suies de combustion du charbon
RA 47 BIS	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante

2. Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP)

Depuis 1993, il existe un système dit complémentaire qui permet de faire reconnaître l'origine professionnelle d'une maladie. Lorsque la pathologie ne remplit pas toutes les conditions décrites par un tableau de maladie professionnelle (alinéa 6) ou ne figure pas dans un tableau (alinéa 7), la Caisse primaire d'assurance maladie sollicite l'avis d'un CRRMP avant de rendre son avis auprès du patient/de ses ayants-droit (article L461-1 du code de la Sécurité Sociale). Le rôle du CRRMP est d'émettre un avis sur le lien de causalité entre la maladie et l'exposition professionnelle. Il peut accorder la reconnaissance en maladie professionnelle :

- si une ou plusieurs conditions tenant au délai de prise en charge, à la durée d'exposition ou à la liste limitative des travaux ne sont pas remplies, mais qu'il est établi que la maladie est directement causée par le travail habituel de la victime (alinéa 6) ;
- si la maladie n'est pas désignée dans le tableau des maladies professionnelles, mais qu'il est établi qu'elle est provoquée par le travail habituel de la victime, et qu'elle entraîne le décès de celle-ci ou une incapacité permanente d'un taux de 25 % (alinéa 7).

L'avis du CRRMP prime sur celui de l'Assurance Maladie. En cas de refus de reconnaissance par le CRRMP, la victime a la possibilité de demander un recours.

L'activité des CRRMP est en forte évolution avec un nombre de dossiers soumis ayant doublé depuis 10 ans, avec près de 28 000 dossiers traités en 2021 (8). Au total, un avis favorable a été émis pour 42% des dossiers, tout régime confondu. Sur l'ensemble des demandes émises en 2021, 699 (3,2%) ont été émises au titre de l'alinéa 6 du code de la sécurité sociale (une ou plusieurs conditions du tableau ne sont pas remplies) et concernaient une affection en lien avec une exposition à l'amiante (tableaux 30 et 30 bis) dont près de la moitié pour un cancer du poumon primitif (n=334) ; un avis favorable a été émis pour 67,7% de ces demandes. Concernant les demandes émises au titre de l'alinéa 7 (pas de tableau de maladie professionnelle en lien avec l'exposition pour une affection donnée, entraînant le décès ou une incapacité permanente d'au moins 25%), 116 concernaient des expositions en lien avec un cancer du poumon et 25% d'entre elles ont reçu un avis favorable.

3. Indemnisation

A la fin des traitements, le malade doit adresser à l'Assurance Maladie un certificat médical final, attestant soit de la guérison (retour à l'état de santé antérieur à la maladie), soit d'une stabilité de l'état de santé mais avec des séquelles définitives (certificat de consolidation). Ce certificat peut être établi par tout médecin. En cas de consolidation, il permet de calculer le taux d'incapacité permanent.

La reconnaissance en maladie professionnelle permet aux patients de bénéficier :

- D'une prise en charge à 100% de leurs soins (déjà le cas pour les affections comme le cancer) ;
- D'une majoration de l'indemnité journalière en cas d'arrêt de travail ;
- D'une rente, dont le montant est calculé en fonction du taux d'incapacité reconnu par l'Assurance Maladie. Si le taux d'incapacité est $\geq 10\%$, on parle alors d'incapacité permanente, qui permet le versement d'une rente pendant toute la durée de vie du patient. En cas de décès du patient des suites du cancer, les ayants-droits peuvent également percevoir une partie de cette rente. Le montant moyen annuel de la rente versée aux patients atteints d'un cancer ou à leurs ayants-droits est de 17 000 euros (9).

4. Salariés indépendants

Les artisans, commerçants et professionnels libéraux ne bénéficient pas du régime général ni du régime agricole et ne sont ainsi pas éligibles pour une reconnaissance d'exposition professionnelle de leur pathologie via les tableaux de l'Assurance Maladie. Ils peuvent bénéficier d'une reconnaissance seulement s'ils ont souscrits à une assurance volontaire privée qui couvre le risque « accident du travail – maladie professionnelle » ou bien s'ils ont été salarié par le passé et que la période d'exposition à des cancérogènes était pendant leur activité salariée.

Des fonds spécifiques ont été créés pour certaines expositions (amiante, rayonnements ionisants, pesticides) et permettent de compléter les dispositifs de reconnaissance existant et d'en faire bénéficier plus largement les victimes et/ou leurs ayants-droits.

5. Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA)

Le FIVA est une instance créée en 2000 (article 53 de la loi de financement de la sécurité sociale) dont la mission est d'assurer à toutes les victimes et à leurs ayants droit la réparation intégrale de l'ensemble de leurs préjudices résultant d'une exposition à l'amiante sur le territoire de la République française. Contrairement aux tableaux de maladie professionnelle de l'Assurance Maladie, toute personne exposée à l'amiante, quel que soit son statut professionnel, peut obtenir réparation auprès du FIVA. Les salariés bénéficiant du régime général peuvent déposer des demandes conjointement auprès de l'Assurance maladie/MSA et du FIVA et restent majoritaires puisqu'ils représentent 86% des demandes du FIVA (10). En 2021, les patients atteints d'un cancer du poumon représentaient 19% des victimes ayant sollicité le FIVA. En 2021, plus de 17 000 nouvelles demandes d'indemnisation ont été déposées auprès du FIVA.

Le FIVA est financé par une contribution de l'Etat et par une contribution de la branche AT/MP du régime général de la Sécurité sociale. La dotation annuelle du FIVA est d'environ 250 millions d'euros, pour un total de plus de 6 milliards d'euros versés aux victimes de l'amiante depuis sa création en 2001 (10).

Le FIVA évalue le préjudice de la victime selon deux critères : son taux d'incapacité (déterminé par un médecin du FIVA) et l'âge de la victime à la date du diagnostic de la pathologie. Pour les cancers du poumon, le montant moyen versé par le FIVA aux victimes ou à ses ayants droit est de 151 000 euros (10), ce qui en fait la pathologie la mieux indemnisée par le FIVA, ceci s'expliquant par la gravité de la maladie et l'âge relativement jeune au diagnostic (Tableau 5).

Tableau 5 : Estimation des montants moyens cumulés d'indemnisation par dossier, par pathologie prépondérante. Source : FIVA, 2021

Pathologie prépondérante	Statut de la victime		Moyenne
	Vivante	Décédée	
Cancer broncho-pulmonaire	92 575	171 684	151 075
Mésothéliome	98 370	150 204	141 777
Asbestose	20 621	82 208	42 022
Épaississements pleuraux	20 640	34 826	23 520
Plaques pleurales	19 146	29 677	19 689
Autres pathologies	30 978	111 166	61 206

6. Comité d'indemnisation des victimes des essais nucléaires (CIVEN)

Le CIVEN a été mis en place en 2010 (loi n°2010-2 du 5 janvier 2010) afin de proposer une réparation intégrale des préjudices subis par des personnes « *souffrant d'une maladie résultant d'une exposition à des rayonnements ionisants dus aux essais nucléaires français et inscrite sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat conformément aux travaux reconnus par la communauté scientifique internationale* ». A ce jour, 23 pathologies résultant d'une exposition à des rayonnements ionisants, dont le cancer du poumon, peuvent recevoir une indemnisation par le CIVEN. Entre 2010 et 2020, le CIVEN a enregistré 1 747 demandes d'indemnisation, dont la grande majorité (77%) est réalisée par des militaires, largement présents sur les sites des essais nucléaires. Après une première évaluation par le CIVEN, les dossiers sont expertisés par des médecins experts. Le montant moyen versé par indemnisation est 73 445€ (11).

7. Fonds d'indemnisation des victimes de pesticides (FIVP)

Le FIVP a été créé en 2020. Il couvre tous les pesticides définis par le droit européen, incluant ainsi l'arsenic, cancérigène avéré chez l'homme pour le cancer du poumon (12). Ce fonds est en lien direct avec l'instruction des maladies professionnelles par le régime général et le régime agricole et ainsi prend en charge uniquement l'indemnisation des assurés de ces régimes. Il prend également en charge les exploitants agricoles retraités, avant la création du régime AT/MP obligatoire en 2002. La demande de reconnaissance en maladie professionnelle est adressée à l'Assurance Maladie ou à la MSA qui la transmet ensuite au FIVP pour l'instruction. En cas de reconnaissance en tant que maladie professionnelle liée aux pesticides, et de persistance de séquelles, un taux d'incapacité est déterminé par l'équipe médicale du FIVP lors de la consolidation.

En 2021, 326 demandes de reconnaissance de maladie professionnelle ont été déposées par des victimes ou leurs ayants-droits, la plupart des dossiers ayant été transmis par des retraités agricoles. Sur ces demandes, 17 ont été émises (dont 15 acceptées) au titre du tableau 10 du régime agricole, pour une affection provoquée par l'arsenic et ses composés minéraux (13).

D. La reconnaissance des cancers professionnels : un outil de prévention

La reconnaissance d'un cancer en maladie professionnelle permet tout d'abord au patient ayant été exposé à des cancérogènes au cours de sa vie professionnelle – ou à ses ayants-droit - de faire valoir ses droits et d'obtenir une indemnisation pour le préjudice subi.

Par ailleurs, la reconnaissance d'un cancer professionnel contribue à l'amélioration des connaissances scientifiques et permet d'avoir une vigilance constante sur de potentiels risques émergents, contribuant ainsi à la prévention.

Afin de pouvoir prévenir au mieux les maladies professionnelles dont les cancers, il existe plusieurs leviers d'action :

- **Identifier les patients ayant des expositions professionnelles** et les accompagner dans la démarche de reconnaissance en maladie professionnelle ;
- **L'enregistrement systématique des consultations de maladie professionnelle**, permettant de pouvoir identifier des risques émergents au niveau épidémiologique (cf. F.1).
- **La prévention des risques professionnels dans les entreprises.** Les frais de soins et les indemnités des maladies professionnelles sont pris en charge par la branche accident du travail/maladie professionnelle de l'Assurance Maladie. Cette branche, dont le budget était de 11,3 milliards d'euros en 2019, est financée en intégralité par les cotisations des entreprises dont le taux de contribution dépend de la taille et de la sinistralité de l'entreprise, modalités incitant à la réduction des risques professionnels et ainsi à la prévention de futures maladies professionnelles (14). La branche travaille également pour l'incitation aux employeurs à développer des actions de prévention. Cette cotisation est néanmoins en hausse depuis 2010 passant de 55% à 69% en 2020. En plus de l'indemnisation des maladies professionnelles, le budget de la branche accident du travail/maladie professionnelle de l'Assurance maladie est utilisé au déploiement d'une politique de promotion de la santé au travail et de prévention, visant à réduire la fréquence et la gravité des maladies professionnelles (14).

E. Sous déclaration et sous reconnaissance des cancers professionnels

1. Statistiques générales

Il a été estimé que 2,3% des cancers seraient directement attribuables à des expositions professionnelles (3,9% des cancers pour les hommes et 0,4% pour les femmes), ce qui représente plus de 7 905 cas de cancers chaque année en France (4). Pour les cancers du poumon, la fraction de risque attribuable aux expositions professionnelles est d'environ 15% (19% chez les hommes et 3% chez les femmes)(4).

En France, le nombre de cancers reconnus d'origine professionnelle a connu une évolution importante depuis 1998 puisque le nombre a été multiplié par 3,6 entre 1998 et 2017 (Figure 5). Le nombre de cancers du poumon liés à l'amiante reste stable depuis 10 ans (15). Néanmoins, les cancers d'origine professionnels restent largement sous déclarés puisque cela représente moins de 1% de l'ensemble des cancers.

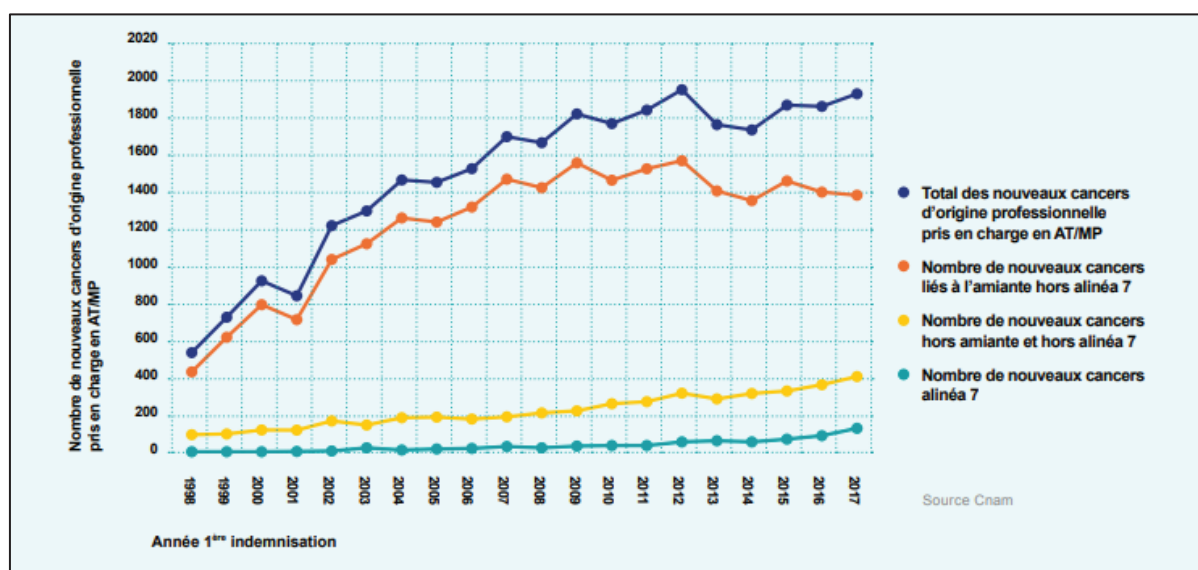


Figure 5 : Evolution des cancers pris en charge en accident du travail et maladie professionnelle. Source : Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), 2019

Les principaux secteurs économiques concernés par les cancers professionnels sont la métallurgie et le BTP, secteurs ayant eu une utilisation accrue de l'amiante par le passé (Figure 6). Ces deux secteurs combinés représentent près des deux tiers (63%) des cancers pris en charge au titre de la branche accident du travail/maladie professionnelle (AT/MP).

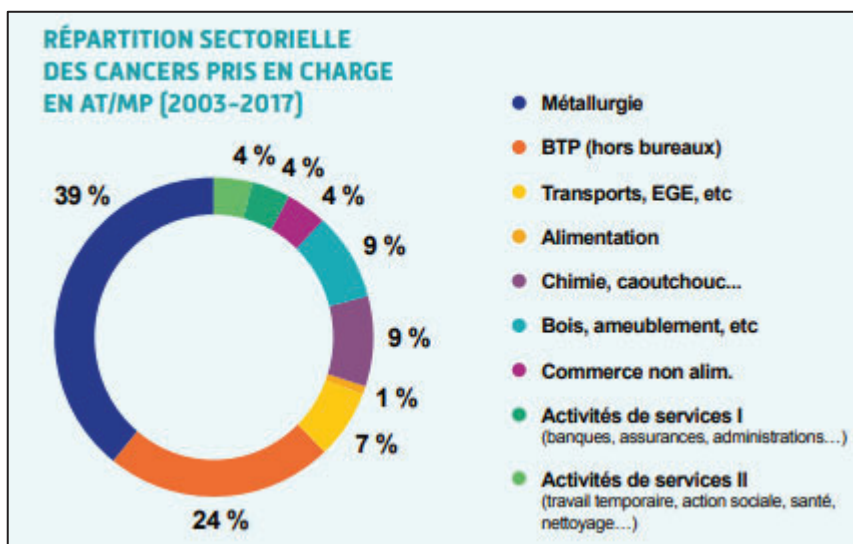


Figure 6 : Répartition sectorielle des cancers pris en charge en accident du travail/maladie professionnelle (2003-2017). Source : Assurance Maladie, 2019.

On constate également une disparité géographique en France pour les cancers du poumon d'origine professionnelle (Figure 7) ; alors que l'incidence du cancer du poumon est relativement équilibrée en France, les cancers d'origine professionnelle sont plus représentés dans la partie nord du pays, ce phénomène pouvant s'expliquer par une utilisation de l'amiante plus importante dans ces régions.

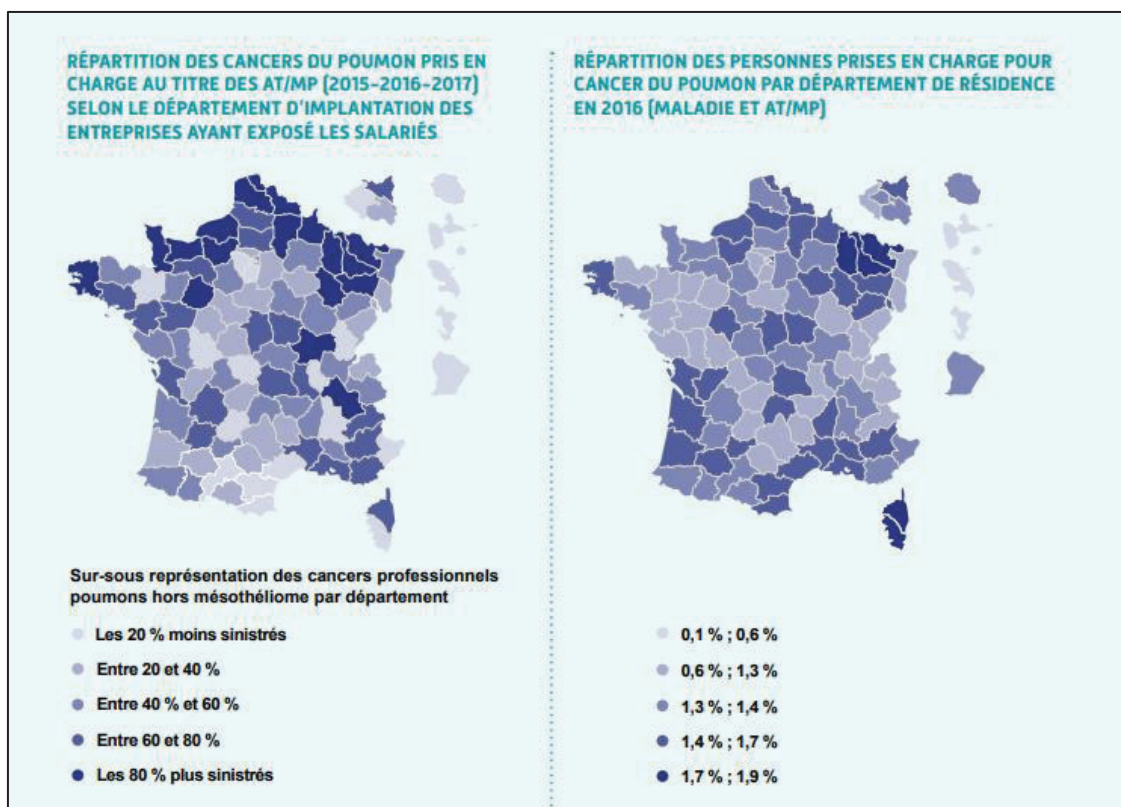


Figure 7 : Répartition des cancers du poumon et des cancers du poumon reconnus en maladie professionnelle en France. Source : CNAM, 2019

2. Comparaison avec les autres pays européens

Au niveau européen, bien que les systèmes de déclaration et de reconnaissance diffèrent en fonction des pays, le même phénomène de sous-déclaration et de sous-reconnaissance des cancers d'origine professionnelle est observé (16). Pour certains pays comme l'Autriche, l'Allemagne ou la Suisse, la tendance entre 2005 et 2016 est plutôt vers une augmentation du nombre de demandes de reconnaissance en maladie professionnelle et du nombre de cancers professionnels reconnus. Au Danemark, en Belgique, en Italie et en Suède, les données montrent plutôt une stabilité dans les chiffres depuis 2005.

Avec un ratio de 11.39 cancers professionnels reconnus pour 100 000 assurés, la France se situe au 2^{ème} rang des pays européens derrière l'Allemagne (15.1) et devant le Danemark (6.93) et l'Italie (6.31). Avec un ratio de 0,5, la Suède se situe au dernier rang des pays européens (16).

Concernant les cancers du poumon d'origine professionnelle, bien qu'ils soient majoritaires en France (plus de la moitié des cancers d'origine professionnelle), ils sont beaucoup moins représentés en Italie (23%), en Belgique (25%) et en Autriche (28%) et sont absents en Finlande et en Suisse (16).

3. Raisons de la sous déclaration

De nombreux facteurs, impliquant les médecins et les patients ont été mis en évidence pour expliquer la sous-déclaration des cancers professionnels.

a) Médecins

La collecte des expositions professionnelles, nécessitant une description précise des métiers et des tâches effectuées ainsi que des postes occupés, demande une expertise spécifique dans ce domaine (17–19) et un temps important, souvent difficilement compatible avec la charge de travail des médecins généralistes ou des oncologues, ceux-ci étant par ailleurs en premier lieu centré sur les traitements anticancéreux (19,20).

Par ailleurs, la diversité des expositions professionnelles, l'absence de critère diagnostic, l'origine plurifactorielle des cancers expliquent la complexité de la mise en évidence d'une origine professionnelle. De plus, la prévalence élevée du tabac chez les patients atteints d'un cancer du poumon a été identifiée comme une barrière au repérage des expositions professionnelles dans cette population (17,20–22). Enfin, le délai parfois long entre la période

d'exposition et l'apparition du cancer, notamment lorsque le cancer survient après la cessation d'activité, ainsi que l'absence d'impact des expositions professionnelles sur la prise en charge du cancer, ont également été évoquées pour expliquer la sous-déclaration des cancers professionnels.

b) Patients

Du point de vue des patients, de nombreuses barrières ont également été mises en évidence, permettant d'expliquer la sous-déclaration et la sous-reconnaissance des cancers d'origine professionnels. Concernant le phénomène de sous-déclaration, il a été montré qu'il existe une vraie méconnaissance du lien possible entre cancer et travail, et des connaissances limitées des expositions professionnelles passées, notamment chez les patients ayant un faible niveau d'éducation (23,24). La sous-reconnaissance des cancers d'origine professionnelle peut s'expliquer par la complexité et la longueur des démarches administratives nécessaires, cela étant renforcé chez les patients avec un cancer du poumon par la concomitance des traitements anticancéreux, la fatigue et un pronostic souvent engagé à court/moyen terme (23,25).

F. Démarche de reconnaissance des cancers professionnels en France

1. Centres de consultation de pathologies professionnelles

En France, le diagnostic de l'origine professionnelle des pathologies – dont le cancer – est souvent établi dans un centre de consultation de pathologie professionnelle (CCPP). Ces centres, au nombre de 30 répartis sur l'ensemble du territoire (Figure 8), ont pour mission d'aider les médecins traitants et les médecins du travail à faire le diagnostic de l'origine professionnelle d'une maladie. Ces centres experts sont principalement implantés dans des centres hospitalo-universitaires et sont assurés par des praticiens spécialisés en pathologie professionnelle.

Les CCPP ont également pour mission de contribuer à la prévention des pathologies professionnelles et en ce sens, ils participent au Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P), coordonné par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Ce réseau dispose d'une

plateforme nationale permettant d'enregistrer les données des consultations de maladie professionnelle (données démographiques, pathologie, secteur d'activité, profession, expositions, niveau d'exposition, imputabilité) afin de contribuer à la vigilance et à l'amélioration des connaissances et de prévention des risques professionnels. Depuis 2001, le nombre de consultations dans les CCPP est en constante augmentation. Depuis 2008, environ 30 000 consultations sont enregistrées annuellement dans le RNV3P (Figure 9).

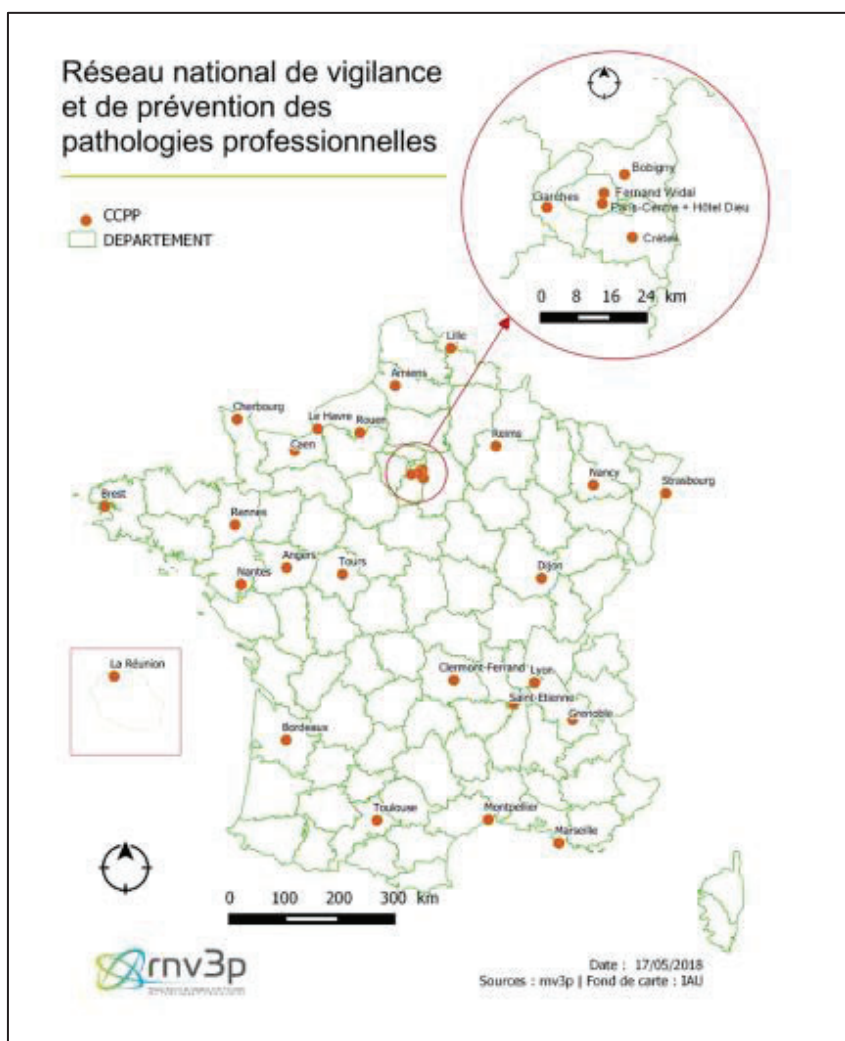


Figure 8 : Cartographie des CCPP en France, source : RNV3P, 2018

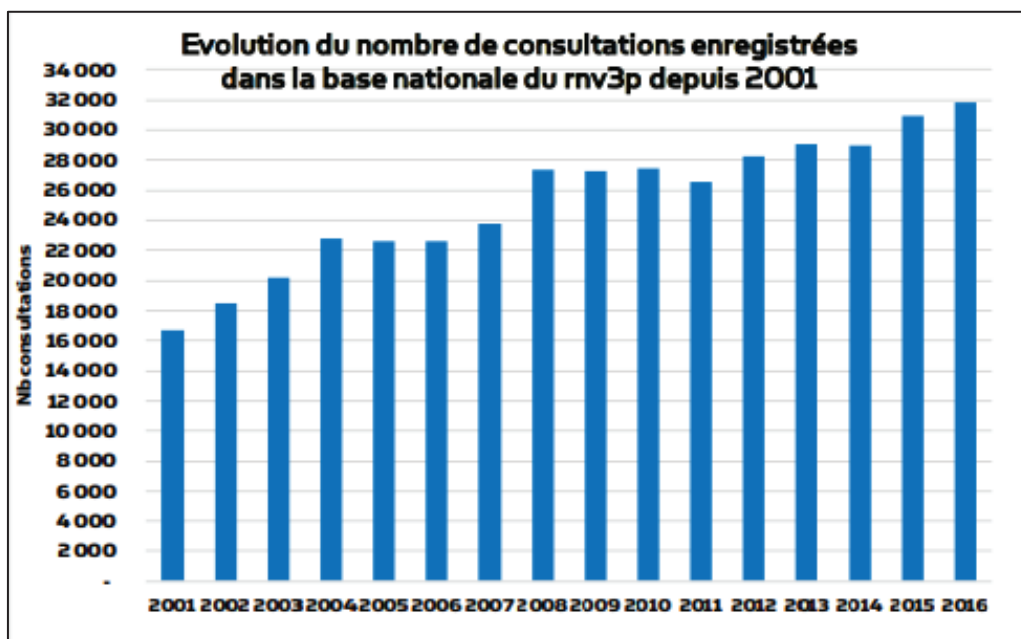


Figure 9 : Evolution du nombre de consultations enregistrées dans le RNV3P depuis 2001. Source : RNV3P, 2018

Malgré l'existence des CCPP et leur représentativité sur l'ensemble du territoire, il a été constaté, dans le cas du cancer, que les patients bénéficiant de ces consultations étaient principalement ceux pris en charge dans les CHU et non ceux pris en charge dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). En effet, en 2008, moins de 10 patients pris en charge au Centre Léon Bérard (CLB) avaient bénéficié d'une consultation professionnelle dans un CCPP.

2. Consultations au Centre Léon Bérard (CLB)

C'est dans ce contexte qu'une consultation dédiée aux cancers professionnels a été mise en place en 2009 au CLB en collaboration avec le CCPP des Hospices Civils de Lyon (HCL).

a) Mise en place et objectifs

Cette consultation spécialisée, proposée aux patients pris en charge au CLB a été mise en place afin d'améliorer le diagnostic des étiologies professionnelles des cancers et favoriser, le cas échéant, les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle. Cette consultation a également pour objectif de répondre de façon adaptée aux besoins d'information des patients et de leurs proches concernant les liens entre expositions professionnelles et environnementales et risque de cancer. De la même manière que les CCPP, les données de ces consultations sont enregistrées dans la base de données du RNV3P. Cette démarche, inédite pour un CLCC, a obtenu en 2011 le label « Année des patients et de leurs droits » du Ministre des Affaires Sociales et de la Santé et le Prix Unicancer de l'Innovation en 2014. Cette

consultation est réalisée soit par un oncologue formé à la recherche des expositions professionnelles, soit par un médecin du travail.

b) Adressage des patients

Dans le cadre de cette consultation, la question de l'adressage des patients a été soulevée. En effet, un adressage systématique de l'ensemble des patients ne semblait pas pertinent étant donné les différences de fréquence d'exposition en fonction de la localisation des cancers. Un adressage spontané par les oncologues a été mis en place, mais comme nous l'avons identifié précédemment, le manque de sensibilisation, d'information et de temps des oncologues aux cancers professionnels fait que ce seul moyen d'adressage n'était pas suffisant. Considérant la fréquence des expositions professionnelles dans le cancer du poumon, une démarche de repérage systématique des expositions professionnelles chez ces patients a été mise en place. Le processus était le suivant : tous les patients pris en charge au CLB pour un cancer du poumon histologiquement confirmé se voyaient remettre un auto-questionnaire standardisé de repérage des expositions professionnelles par leur oncologue, ainsi qu'un document d'information leur présentant la démarche et l'intérêt d'une recherche des expositions professionnelles. Le questionnaire, colligeant l'ensemble du parcours professionnel (emplois occupés et tâches effectuées, durée dans chaque emploi, expositions professionnelles potentielles), était renvoyé par courrier aux médecins en charge de la consultation cancers professionnels, qui sur la base des éléments fournis, déterminaient le besoin ou non d'une consultation. La consultation permettait ensuite d'évaluer la possibilité d'une démarche de reconnaissance en maladie professionnelle et un CMI était établi le cas échéant.

Cette démarche a fait l'objet d'une évaluation en 2010-2011 auprès de 117 patients (23). Les résultats ont mis en évidence que ce processus permettait d'augmenter de manière considérable la reconnaissance en pathologie professionnelle des patients atteints d'un cancer du poumon pris en charge au CLB. Il a également été montré que les patients de l'étude représentaient une proportion limitée de la population cible, soulignant ainsi la non délivrance du questionnaire à de nombreux patients par les oncologues. De plus, un taux d'abandon élevé au moment de la démarche de reconnaissance a été souligné.

Ainsi, si le processus semble permettre d'améliorer la reconnaissance en maladie professionnelle de ces patients, les modalités de repérage des patients ainsi que l'accompagnement dans les démarches nécessitent d'être repensés.

G. Le cancer du poumon

1. Epidémiologie

a) Incidence et mortalité du cancer du poumon dans le monde

En 2020, avec 2 206 771 nouveaux cas recensés, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde après le cancer du sein (26). Il représente 11,4% du nombre total de nouveaux cancers (Figure 10). Les taux d'incidence standardisés Monde sont de 50,5 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 23,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme (27).

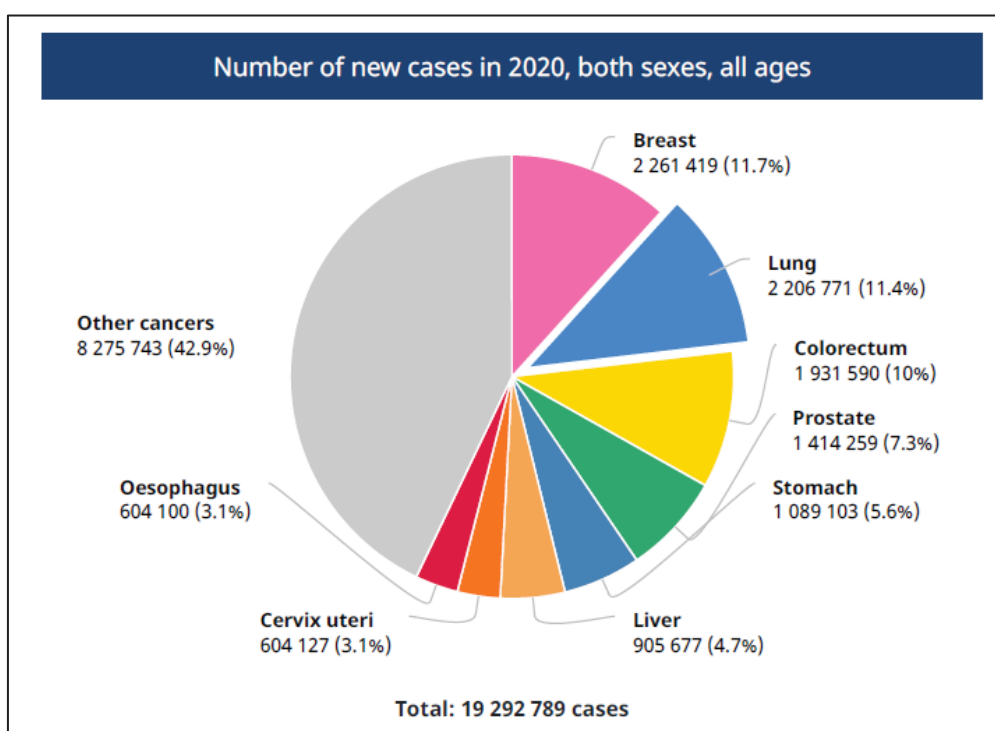


Figure 10 : Répartition par localisation de l'incidence des cancers dans le monde. Source : Globocan, 2020

On constate des disparités d'incidence en fonction des zones géographiques. L'incidence du cancer du poumon est très élevée notamment en Europe et en Amérique du Nord, et de manière plus globale dans les pays industrialisés alors qu'elle est plus faible en Afrique et en Amérique centrale (Figure 11). L'incidence du cancer du poumon varie en effet de manière importante en fonction de l'indice de développement humain (IDH) allant d'un risque cumulé de 0,40% dans les pays ayant un IDH très faible à 3,68% dans les pays avec un IDH très élevé (26).

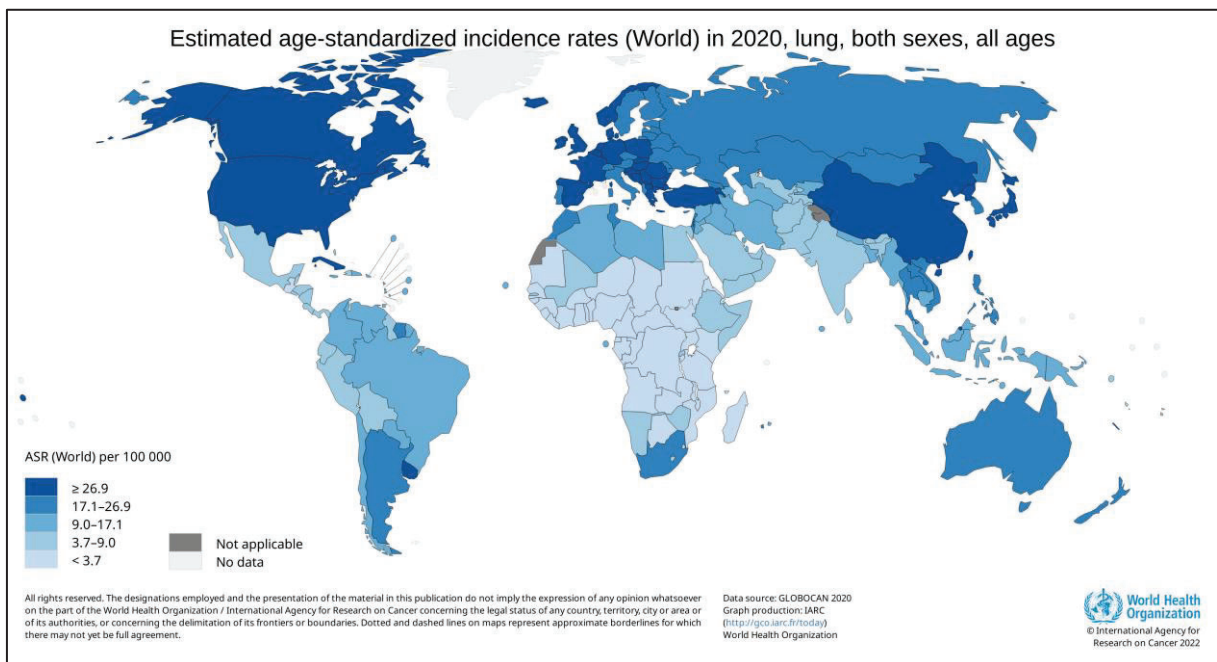


Figure 11 : Taux d'incidence du cancer du poumon standardisé en fonction de l'âge. Source Globocan, 2020

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer avec 1 796 144 décès en 2020, ce qui représente 18% des décès par cancer, loin devant le cancer colorectal (9,4%) (Figure 12) (26). Comme pour l'incidence, on retrouve des disparités en termes de mortalité au niveau mondial (Figure 13). C'est en Polynésie (4,16%) et en Asie de l'Est (3,38%) que le risque cumulé de mortalité est le plus élevé, juste devant l'Europe et l'Amérique du Nord (26).

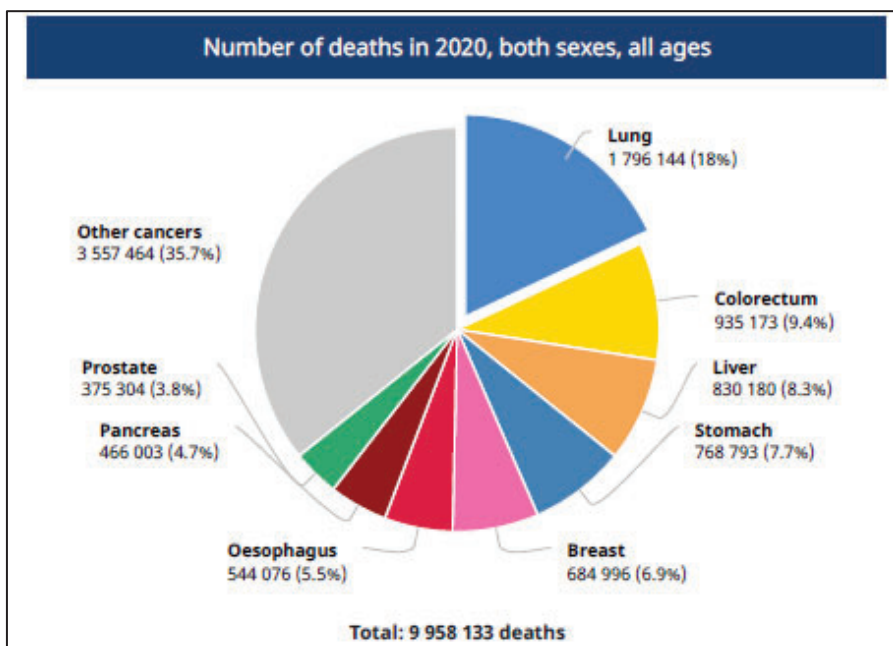


Figure 12 : Répartition par localisation, de la mortalité par cancer dans le monde. Source Globocan, 2020

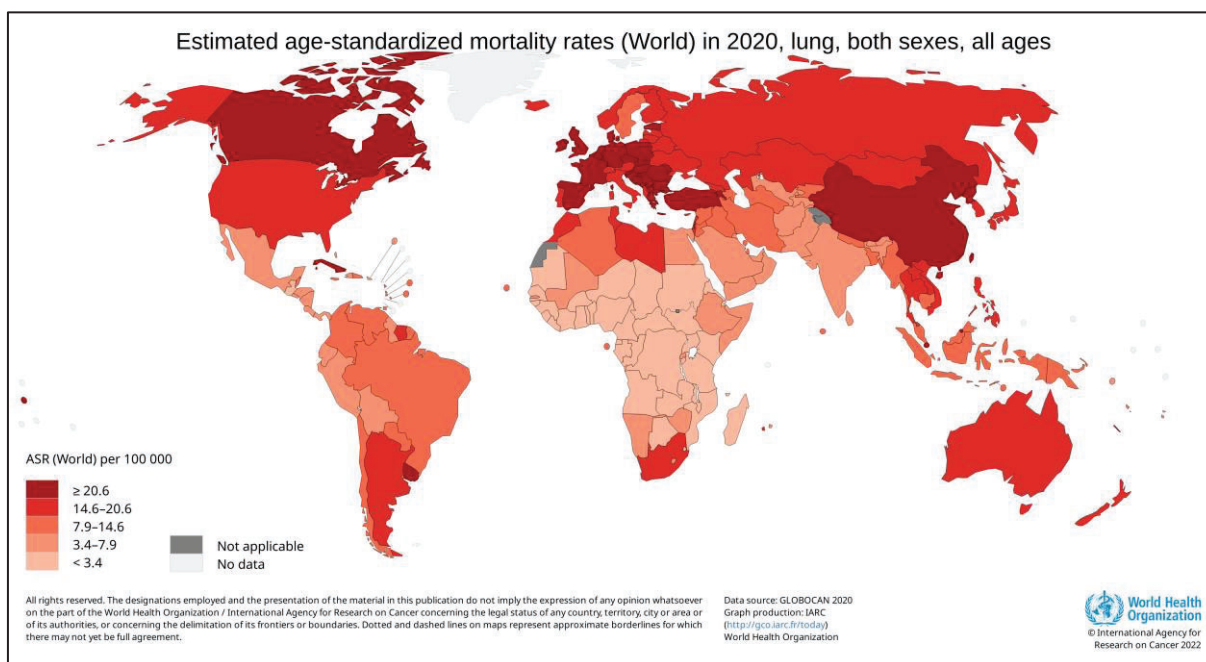


Figure 13 : Taux de mortalité estimé du cancer du poumon dans le monde, standardisé sur l'âge. Source Globocan, 2020

b) Le cancer du poumon en France

(1) Incidence et mortalité

On estime à 46 363 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme (27). En France, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides après le cancer de la prostate et le troisième chez la femme (après le cancer du sein et le cancer colorectal). Chez les hommes, le taux d'incidence est globalement stable depuis 1990 (51,8 pour 100 000 contre 50,5 pour 100 000 en 2018). A l'inverse, ce taux a évolué de manière exponentielle chez les femmes, passant de 5,4 pour 100 000 en 1990 à 23,2 pour 100 000 en 2018.

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes.

En France, le nombre estimé de décès par cancer du poumon de 33 117 en 2018 (28). De la même manière qu'au niveau mondial, le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer chez l'homme (22 761 décès en 2018), et la seconde chez la femme derrière le cancer du sein (10 356 décès) (26,27,29). Chez les hommes, la mortalité est en baisse depuis 1990 alors que chez la femme, elle est en hausse avec une augmentation moyenne de 3,5% par an depuis 1990.

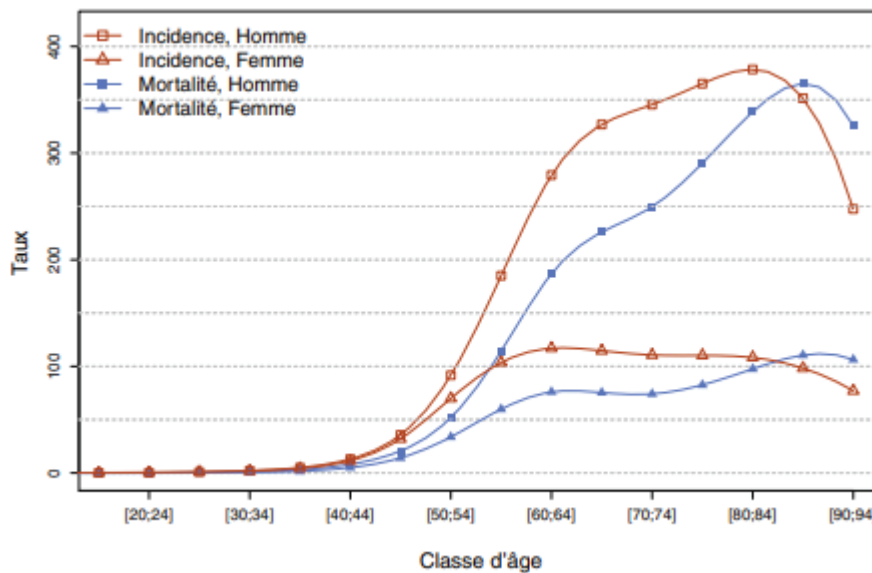


Figure 14 : Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018. Source : INCa, 2019

(2) Survie

Les cancers du poumon ont un pronostic qui reste défavorable avec une survie nette standardisée à 5 ans de 20 % tous sexes confondus (28). Il existe des différences importantes de survie en fonction du stade de la maladie au diagnostic, qui est un facteur pronostique majeur. En effet, la survie relative à 5 ans pour les formes localisées est de 52,6% alors qu'elle est inférieure à 5% pour les formes métastatiques (30) (Tableau 6). Néanmoins, des avancées thérapeutiques majeures ont permis d'améliorer la survie des cancers du poumon non à petites cellules, qui représentent environ 85% des cancers du poumon (25,31–33). Bien que très faible, la survie à 10 ans entre 1990 et 2010 s'est améliorée pour tous les âges en passant de 8 à 14 % (28) (Figure 15). A long terme, la survie nette diminue, quel que soit l'âge, mais reste dans tous les cas inférieure à 10% (Tableau 7).

Tableau 6 : Stade au diagnostic et taux de survie en fonction de l'extension d'un cancer broncho-pulmonaire. Source : Haute Autorité de Santé (HAS)-INCa, 2013

	Localisé Stades I et II	Localement avancé Stade III	Métastatique Stade IV
Fréquence au diagnostic	15 à 30 %	20 %	40 % à 55 %
Survie relative à 5 ans	52,6 %	23,7 %	3,8 %

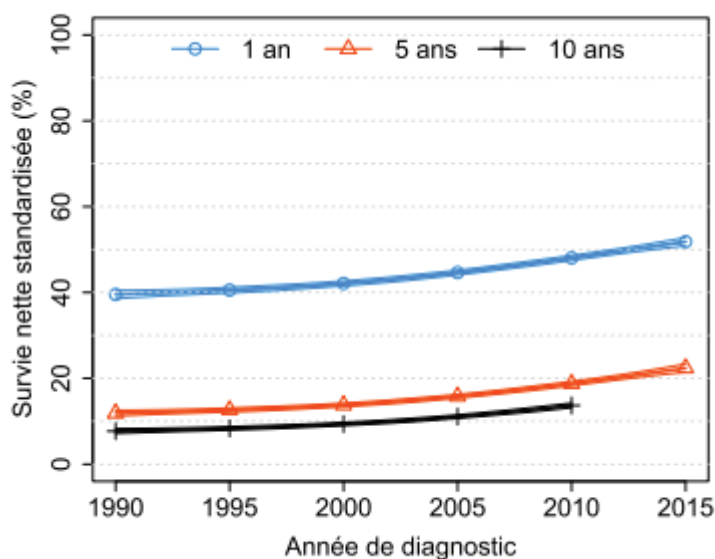


Figure 15 : Survie nette standardisée du cancer du poumon à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic et intervalle de confiance à 95%. Source INCa 2019

Tableau 7 : Survie nette en % du cancer du poumon en France à 1, 5, 10, 15 et 20 ans pour différents âges, source INCa 2019

Age	1 an	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans
50 ans	50 [49 ; 51]	18 [17 ; 19]	13 [12 ; 14]	10 [9 ; 11]	8 [7 ; 9]
60 ans	47 [46 ; 48]	15 [14 ; 16]	10 [9 ; 10]	7 [6 ; 7]	5 [4 ; 5]
70 ans	42 [41 ; 43]	13 [12 ; 13]	8 [7 ; 8]	5 [4 ; 6]	3 [3 ; 4]

2. Histologie

Le cancer du poumon se développe à partir de cellules des bronches. Il existe deux principaux types de cancers du poumon en fonction de l'origine des cellules des bronches dont ils sont issus : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent près de 85 % des cancers du poumon et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), qui représentent près de 15 % des cancers du poumon (Figure 16).

Les CBNPC sont divisés en plusieurs sous-types, les 3 principaux sont :

- *les carcinomes épidermoïdes* : ils représentent moins de 30% des CBNPC et sont plus fréquents chez les hommes.
- *les adénocarcinomes* : ils représentent environ 60% des CBNPC et concernent majoritairement les femmes et les non-fumeurs.
- *les carcinomes à grandes cellules* : ils correspondent à environ 15 % des cas.

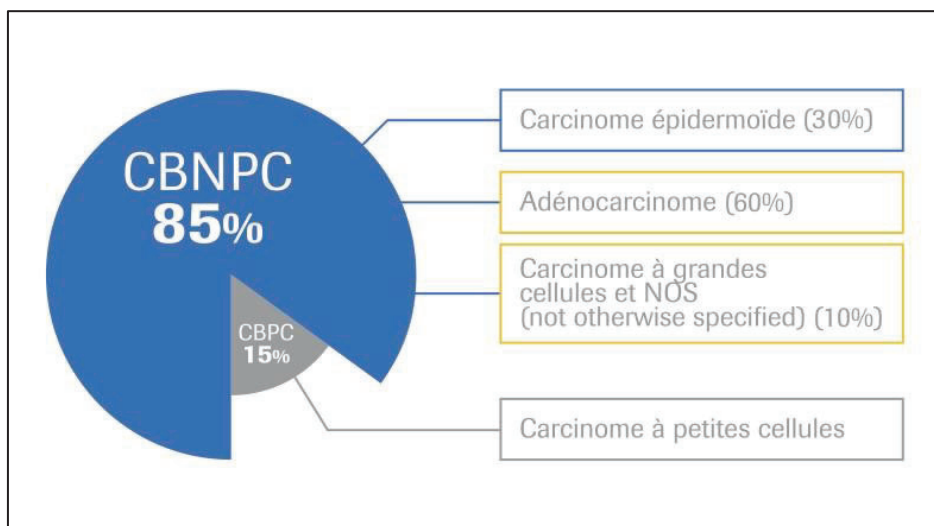


Figure 16 : Répartition des cancers du poumon par type histologique, 2018

3. Facteurs de risque des cancers du poumon

a) Le tabac

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le tabagisme comme cancérigène certain pour l'homme (groupe 1 du CIRC) pour le développement de plusieurs cancers dont le cancer du poumon (34,35). La fumée de tabac comporte plus de 2 500 substances dont près de 60 ont été identifiées comme cancérigènes ou possiblement cancérigènes (36). Le tabagisme passif a également été classé dans le groupe 1 du CIRC pour le cancer du poumon (35) (Tableau 8). Malgré les campagnes et les mesures anti-tabac ayant permis une baisse importante du tabagisme, on dénombre environ 1,3 milliard de fumeurs dans le monde, soit près d'une personne sur cinq. En France, la prévalence du tabagisme est estimée à 15 millions de fumeurs dont 12 millions de fumeurs quotidiens (37). Le tabagisme reste un problème majeur de santé publique qui représente la première cause de décès évitable au niveau mondial (38). En France, on estime que 68 000 nouveaux cas de cancer seraient attribuables au tabac (1).

Tableau 8 : Evaluation de la cancérogénicité du tabac chez l'homme. Source : Centre International de Recherche sur le Cancer, 2009

	Tumour sites for which there is sufficient evidence	Tumour sites for which there is limited evidence	Tumour sites for which there is evidence suggesting lack of carcinogenicity
Tobacco smoking	Oral cavity, oropharynx, nasopharynx, and hypopharynx, oesophagus (adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma), stomach, colorectum,* liver, pancreas, nasal cavity and paranasal sinuses, larynx, lung, uterine cervix, ovary (mucinous)*, urinary bladder, kidney (body and pelvis), ureter, bone marrow (myeloid leukaemia)	Female breast*	Endometrium (postmenopausal*), thyroid*
Parental smoking (cancer in the offspring)	Hepatoblastoma*	Childhood leukaemia (in particular acute lymphocytic leukaemia)*	
Second-hand smoke	Lung	Larynx,* pharynx*	
Smokeless tobacco	Oral cavity, oesophagus,* pancreas		

Le tabagisme est le principal facteur de risque pour le cancer du poumon. Il est responsable de 9 cancers sur 10 chez les hommes (87%) et de 7 cancers sur 10 chez les femmes (70%) (39). Le tabagisme multiplie par 10 à 15 le risque de cancer du poumon par rapport à un non-fumeur. Le risque de développer un cancer pulmonaire augmente avec la quantité de tabac consommée mais surtout l'ancienneté de la consommation tabagique. Ce risque diminue lorsqu'on arrête de fumer mais reste élevé par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (40).

Concernant le **tabagisme passif**, l'exposition augmente le risque de cancer du poumon. Chez un non-fumeur exposé continuellement à la fumée des autres, le risque de cancer est augmenté de 25 % (41–43).

b) Facteurs environnementaux

(1) Le radon

Le **radon** est un gaz radioactif incolore et inodore naturellement présent dans l'environnement. Il est libéré dans l'air lors de la désintégration naturelle de l'uranium présent dans le sol et la pierre. En France, il est surtout présent dans certaines régions comme la Bretagne, la Région Rhône-Alpes et la Corse. Dans les territoires concernés, la concentration du radon dans l'air intérieur présente une grande variabilité qui dépend principalement des propriétés des sols et des bâtiments. En 2005, la dose efficace individuelle annuelle pour la population provenant d'une exposition au radon, variait de 0,5 mSv/an à 10 mSv/an (44).

Le radon a été classé cancérogène certain en 1987 par le CIRC. Il est responsable d'environ 10% des cancers du poumon en France (2,38), soit environ 4 000 cas par an, ce qui en fait est la 2^{ème} cause de cancer du poumon après le tabac. De plus, il est à noter qu'il existe un effet

additif de l'exposition au tabac et au radon. Ainsi, à exposition au radon équivalente, le risque de développer un cancer du poumon est 20 fois supérieur chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (45,46).

(2) La pollution de l'air extérieur

La pollution de l'air extérieur : La pollution de l'air extérieur est un mélange complexe de différentes substances chimiques sous forme de particules, de vapeurs et de gaz. Les principaux contaminants de l'air sont le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et des particules, notamment celles ayant un diamètre inférieur à 2,5 micromètres (PM_{2,5}) qui peuvent pénétrer profondément dans l'appareil respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires, qui ont des effets néfastes sur la santé humaine et sur l'environnement. La pollution de l'air extérieur, en tant que mélange, ainsi que les particules, ont été classées cancérigènes pour l'homme par le CIRC en 2013 (47). Le CIRC a également classé les particules fines émises par les moteurs diesel comme cancérigène avéré (groupe 1) (12,48).

Il a été estimé que la pollution atmosphérique serait responsable de 3,3 millions de décès prématurés par an dans le monde et que ce chiffre pourrait doubler d'ici 2050 (49). En France, la pollution atmosphérique serait responsable de 48 000 décès prématurés tout cause confondue et de 4% des nouveaux cas de cancer du poumon diagnostiqués en 2015 (50).

c) Expositions professionnelles

Le cancer du poumon est un cancer largement associé à l'exposition à des agents présents dans l'environnement professionnel : c'est le premier organe concerné par les substances qui vont pénétrer dans l'organisme par inhalation.

(1) L'amiante

L'amiante est une fibre minérale naturelle. Elle a été utilisée dans des secteurs professionnels de l'industrie textile, de l'isolation thermique et pour la fabrication d'amiante ciment et de matériaux de friction. L'usage des matériaux amiantés était courant dans la construction des sites industriels et des bâtiments, notamment pendant les années 1940-60 de forte activité : faux-plafonds (plâtre amianté), cloisons, flocages protégeant les conduites électriques, calorifugeages des tuyauteries, enduits des murs, colle amiantée de faïences murales, dalles vinyle-amiante et cartonnage (7).

La dangerosité de l'amiante pour la santé humaine est connue depuis longtemps. Une étude a rapporté une augmentation de la mortalité par cancer du poumon chez les travailleurs de l'amiante dès 1955 (51). L'amiante a été reconnue cancérigène pour l'homme (groupe 1 du CIRC) en 1977 (34). Elle a été interdite en France en 1997 et depuis le 1^{er} janvier 2005 dans toute l'Union européenne. Elle reste utilisée dans quelques pays, notamment la Russie, la Chine, le Canada, le Kazakhstan, le Brésil et le Zimbabwe. L'amiante est l'exposition professionnelle associée au cancer du poumon la plus fréquente. En 2015, 2 862 cancers du poumon seraient directement attribuables à l'amiante, notamment chez les hommes (9,3% des cancers du poumon chez l'homme et 1,3% chez la femme) (2). L'exposition professionnelle ou environnementale aux fibres d'amiante multiplie par 5 le risque de développer un cancer pulmonaire. Si les personnes exposées fument, le risque de cancer pulmonaire est alors 50 à 90 fois plus élevé que dans la population générale, en raison de l'effet combiné des deux produits (effet supra-additif) (30,38,52).

Les patients atteints d'un cancer du poumon relevant d'une exposition professionnelle à l'amiante liée à la réalisation de travaux directement associés à la production des matériaux contenant de l'amiante, nécessitant l'utilisation d'amiante, de travaux d'isolation utilisant des matériaux contenant de l'amiante, de travaux de retrait d'amiante, de travaux de pose et de dépose de matériaux isolants à base d'amiante, de travaux de construction et de réparation navale, de travaux d'usinage, de découpe et de ponçage de matériaux contenant de l'amiante, la fabrication de matériels de friction contenant de l'amiante ainsi que les travaux d'entretien ou de maintenance effectués sur des équipements contenant des matériaux à base d'amiante peuvent bénéficier d'une indemnisation au titre des tableaux RG30 bis et RA47 bis.

(2) Les rayonnements ionisants

Un rayonnement est une émission d'énergie et/ou un faisceau de particules. Certains rayonnements (X et gamma) sont dit ionisants car ils émettent des rayons d'énergies suffisantes pour transformer les atomes qu'ils traversent en ions. Les rayonnements provoquent des effets différents sur l'organisme en fonction du type de rayonnement et de la dose reçue. Les êtres humains sont exposés quotidiennement à des rayonnements ionisants d'origine naturelle ou humaine. Ceux-ci proviennent de nombreuses sources parmi lesquelles plus de 60 radioéléments naturellement présents dans le sol (cf. ci-dessus pour le radon), l'air et l'eau. L'exposition humaine aux rayonnements provient aussi de sources humaines

artificielles allant des installations produisant de l'énergie nucléaire aux usages médicaux des rayonnements pour le diagnostic ou le traitement. Au-delà de certains seuils (accidentel ou iatrogène), les rayonnements peuvent altérer le fonctionnement des tissus et/ou des organes et produire des effets aigus tels que rougeurs de la peau, perte de cheveux, brûlures radiologiques ou syndrome d'irradiation aigu, nécrose, ainsi qu'altération des lignées sanguines jusqu'à aplasie médullaire. Si la dose est faible et/ou diffusée sur une longue période, le risque est plus faible car la probabilité de réparation des lésions est plus grande. Mais il existe un risque de cancer qui peut survenir des dizaines d'années plus tard. Les rayonnements ionisants ont été classés comme agent cancérigène certain pour l'homme par le CIRC (2,34). La relation causale avec le cancer doit prendre en compte la dose reçue. La fraction attribuable aux radiations ionisantes est inférieure à 1% des cancers solides (dont les cancers du poumon) (2). L'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants permet une reconnaissance en maladie professionnelle pour les cancers du poumon lorsque les travailleurs ont exercé les travaux suivants : tous travaux exposant à l'action des rayons X ou des substances radioactives naturelles ou artificielles, ou à toute autre source d'émission corpusculaire (extraction et traitement des minerais radioactifs ; préparation des substances radioactives ; préparation de produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs ; préparation et application de produits luminescents radifères ; recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires ; fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareils à rayons X), les travaux exposant au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux, les travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus ainsi que les travaux concernant la conservation et l'analyse de produits agricoles divers (tableaux RG6 et RA47 bis).

(3) La silice cristalline

La silice (SiO_2) existe à l'état libre ou à l'état combiné sous forme de silicates ; elle peut exister sous forme cristalline ou amorphe. Les poussières dangereuses pour la santé sont celles de la silice cristalline, inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite. Le quartz est utilisé comme matière première dans plusieurs procédés industriels (bétons, céramiques). La cristobalite est obtenue dans certains procédés industriels lors de la production et l'utilisation de produits

réfractaires (fibres céramiques). Les secteurs professionnels d'exposition à la silice cristalline sont multiples : carrières de granit, fonderies et autres opérations métallurgiques, industries du ciment et céramique, verrerie, constructions, agricultures (7). La silice cristalline a été classée par le CIRC dans le groupe 1 des agents cancérigènes certains pour le cancer du poumon en 1996 (53). De nombreuses études ont permis de mettre en évidence une association entre l'exposition à la silice cristalline et le cancer du poumon, notamment en présence d'une silicose (54–56). La fraction attribuable des cancers du poumon à la silice cristalline est de 1,5% et concerne très largement les hommes (2). L'exposition professionnelle à la silice cristalline dans le cadre de travaux exposant à l'inhalation des poussières renfermant de la silice cristalline (travaux dans les chantiers et installations de forage, d'abattage, d'extraction et de transport de minerais ou de roches renfermant de la silice cristalline ; travaux en chantiers de creusement de galeries et fonçage de puits ou de bures dans les mines ; concassage, broyage, tamisage et manipulation effectués à sec, de minerais ou de roches renfermant de la silice cristalline ; taille et polissage de roches renfermant de la silice cristalline ; fabrication et manutention de produits abrasifs, de poudres à nettoyer ou autres produits renfermant de la silice cristalline ; travaux de ponçage et sciage à sec de matériaux renfermant de la silice cristalline) ; extraction, refente, taillage, lissage et polissage de l'ardoise ; fabrication de carborundum, de verre, de porcelaine, de faïence et autres produits céramiques et de produits réfractaires ; travaux de fonderie exposant aux poussières de sables renfermant de la silice cristalline : décochage, ébarbage et dessablage ; travaux de meulages, polissage, aiguisage effectués à sec, au moyen de meules renfermant de la silice cristalline ; travaux de décapage ou de polissage au jet de sable contenant de la silice cristalline ; travaux de construction, d'entretien et de démolition exposant à l'inhalation de poussières renfermant de la silice cristalline ; travaux de calcination de terres à diatomées et utilisations des produits de cette calcination ; travaux de confection de prothèses dentaires permet une reconnaissance en maladie professionnelle pour les cancers du poumon associés à une silicose (tableaux RG 25 et RA22).

(4) Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), sont des constituants naturels du charbon et du pétrole. Ils peuvent aussi être issus de la combustion de matières organiques diverses telles que les carburants, le bois, le tabac... Dans l'environnement (air, eau, aliments),

on les trouve généralement liés aux particules issues de la combustion ou de l'usure des matériaux qui les contiennent, ou sous forme gazeuse dans l'air.

Les HAP se présentent sous la forme de divers mélanges de plus d'une centaine de composés différents qui varient selon la source d'émission. La fumée de cigarette, l'alimentation et l'inhalation dans l'air ambiant (intérieur et extérieur, notamment les gaz d'échappement des moteurs diesel) sont les principales sources d'exposition aux HAP. Les principales industries émettrices de quantités importantes d'HAP sont caractérisées par des procédés utilisant des produits dérivés de la houille (goudron et brai de houille), comme la sidérurgie, la production d'aluminium et d'électrodes de carbone ou du pétrole. Les principaux métiers exposés aux HAP sont les travailleurs de l'aluminium, de l'asphalte, du gaz de houille, les ramoneurs, les machinistes, les mécaniciens, les imprimeurs, les travailleurs de la route et des chemins de fer, les couvreurs et les charpentiers. Au total, le CIRC a classé 15 HAP comme substance cancérigène avérée, probable ou peut être cancérigène. Le benzo[a]pyrène est classé cancérigène avéré pour le cancer du poumon (Groupe 1) (57). Bien que l'exposition aux HAP augmente le risque de cancer du poumon (58,59), la fraction de risque attribuable aux HAP en général reste faible pour les cancers du poumon (inférieure à 0,1% des cancers du poumon), en revanche elle est relativement plus importante pour les gaz d'échappement diesel, notamment chez les hommes (1,4%). Les patients ayant un cancer du poumon et ayant été exposé aux HAP peuvent obtenir une reconnaissance en maladie professionnelle s'ils ont exercé professionnellement l'un des travaux suivants : travaux en cokerie de personnels directement affectés à la marche ou à l'entretien des fours ou à la récupération et au traitement des goudrons, travaux ayant exposé habituellement à l'inhalation des émissions des produits précités dans les unités de production de "gaz de ville", travaux de pose de joints à base de brai de houille (pâte chaude) pour la confection ou la réfection de cathodes, travaux de mélangeage, de malaxage et de mise en forme lors de la fabrication d'électrodes destinées à la métallurgie, travaux de changement de pâte en boulets à base de brai ou de soudage de viroles dans le procédé à anode continue en électrométallurgie de ferroalliages, travaux de fabrication par pressage des agglomérés de houille, travaux de pose de "masse à boucher" au goudron, et nettoyage et réfection des rigoles de coulée des hauts-fourneaux, travaux de ramonage et d'entretien de chaudières et foyers à charbon et de leurs cheminées ou conduits d'évacuation, exposant habituellement à l'inhalation des suies de combustion du charbon (tableaux RG 16 bis et RA 35 bis).

(5) Le cadmium et ses composés

Le cadmium appartient à la famille des métaux de transition, il est obtenu comme sous-produit de la métallurgie du zinc et est présent dans des minerais de plomb et de cuivre. On le trouve également dans la fumée de cigarette sous forme de très fines particules d'oxyde de cadmium. Le cadmium est présent dans les sols, dans l'air, dans l'eau et dans l'alimentation. La principale source d'exposition est la voie respiratoire, exposant principalement les travailleurs des industries de la métallurgie du zinc, de la production de pigments ou encore du décapage de peintures au cadmium via les fumées ou poussières issues des procédés industriels. Le cadmium est classé dans le groupe 1 par le CIRC depuis 1993 (60). Plusieurs études ont mis en évidence une association entre l'exposition au cadmium et la survenue de cancers du poumon (61,62). La fraction attribuable au cadmium et ses composés a été estimée à 0,25% des cancers du poumon (2). L'exposition professionnelle au cadmium dans un contexte de cancer du poumon peut être reconnue en maladie professionnelle si l'exposition est liée à la fabrication d'accumulateurs et de piles électriques au nickel-cadmium ou à la récupération de matières métalliques recyclables contenant du cadmium (tableau 61 bis).

(6) Le nickel et ses composés

Le nickel est un métal blanc argenté malléable qui représente 0,8 à 0,9 % de la croûte terrestre. Les principales sources sont la combustion de charbon ou de fuel, l'incinération des déchets, l'épandage des boues d'épuration, l'extraction et la production de nickel, la fabrication de l'acier, le nickelage et les fonderies de plomb. On trouve le nickel dans la production d'alliages non ferreux utilisés par exemple dans la fabrication de pièces de monnaie et d'ustensiles de cuisine. Il est également utilisé dans l'industrie manufacturière (métallurgie, agroalimentaire, minéraux non métalliques, matériaux de construction et la chimie) et dans la transformation de l'énergie (raffinage du pétrole et la production électrique). Le tabac contient également des concentrations assez élevées de nickel, bien que la plus grande partie soit cependant retrouvée dans les cendres et la fumée. Le nickel a été classé comme cancérogène certain pour l'homme par le CIRC en 1990 (63), notamment pour le cancer du poumon bien que les études aient montré des résultats contradictoires (64–68). La fraction de risque attribuable au nickel et ses composés a été évaluée à 0,8% des cancers du poumon (4). L'exposition professionnelle liée à des opérations de grillage de mattes de

nickel permet une reconnaissance en maladie professionnelle pour les cancers du poumon (tableau RG 37 ter).

(7) L'arsenic

L'arsenic est un élément chimique naturellement présent dans les sols. Il peut également provenir d'activités industrielles comme la fabrication de pesticides, de colorants ou de métaux. L'arsenic est classé cancérigène avéré pour l'homme par le CIRC (Groupe 1) depuis 1980 (12,69). Des études épidémiologiques ont montré que l'exposition chronique à l'arsenic que ce soit par inhalation ou par ingestion d'eau contaminée, est à l'origine de cancers du poumon (70). La fraction de risque attribuable à l'arsenic a été évaluée à 0,1% des cancers du poumon (4). L'usage de l'arsénite de sodium, un pesticide à base d'arsenic, utilisé pour le traitement de l'esca, une maladie fongique de la vigne, est interdit en France depuis 2001. L'exposition professionnelle à l'arsenic dans le cadre de travaux de pyro-métallurgie exposant à l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales, de travaux de fabrication et de conditionnement de l'anhydride arsénieux, la fabrication de pesticides arsenicaux à partir de composés inorganiques pulvérulents de l'arsenic, toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne ainsi que l'usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux permet une reconnaissance en maladie professionnelle pour les cancers du poumon (tableaux RG 20 bis et RA 10).

(8) Le béryllium

Le béryllium est un métal léger, utilisé comme conducteur d'électricité et de chaleur. Le béryllium a commencé à être utilisé autour de 1916 et ses propriétés nucléaires et thermiques en ont fait un composé attrayant dans les domaines du nucléaire et aérospatial, ainsi que pour la production d'armes (60). Bien que son utilisation se soit développée à de nombreuses industries manufacturières et au recyclage, la plupart des travailleurs sont exposés à de faibles doses et l'exposition a diminué ces dernières décennies. Le béryllium et ses composés ont été classés cancérigène avéré pour l'homme par le CIRC (groupe 1) en 1993. La fraction de risque attribuable des cancers du poumon au béryllium a été estimée à 0,5% (4).

(9) L'aluminium

L'aluminium est un élément métallique naturellement présent dans l'environnement, dans les sols et les eaux, y compris celles destinées à la consommation humaine. Ses propriétés physico-chimiques en font un métal très utilisé dans l'industrie du bâtiment, les transports, l'agroalimentaire, en pharmacie, en cosmétique et dans le traitement des eaux d'alimentation. L'exposition à l'aluminium peut être orale, cutanée et respiratoire. La principale voie d'exposition des professionnels à l'aluminium est la voie respiratoire par inhalation lors de la production de métal dans les fonderies, la production de poudre, ou le travail des métaux avec le soudage. En 1987, le CIRC a classé le processus de production d'aluminium comme processus cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1), avec un risque accru de cancer du poumon et de la vessie. Les travaux de fabrication de l'aluminium dans les ateliers d'électrolyse selon le procédé à anode continue entrent dans le cadre d'une reconnaissance en maladie professionnelle pour les cancers du poumon (tableau RG 16 bis).

(10) Fonderie de fer et d'acier

La production de fonte et d'acier est une activité professionnelle classée comme cancérogène certain pour l'homme (Groupe 1) par le CIRC en 1990 (4). La fraction de risque attribuable à la fonderie de fer et d'acier pour les cancers du poumon a été estimée à 0,2% (4). Néanmoins, l'effet cancérogène des oxydes de fer seuls reste encore flou en raison des co-expositions avec d'autres substances connues cancérogènes. Les cancers du poumon dont l'exposition professionnelle est liée à la réalisation de travaux de coulée et de décochage en fonderie de fonte ou d'acier utilisant des "sables au noir" incorporant des brais peuvent bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle (tableau RG 16 bis).

(11) Le caoutchouc

Le caoutchouc naturel est un polymère hydrocarbure élastique. Plusieurs espèces chimiques, potentiellement dangereuses pour la santé, comme les HAP, les phtalates, le formaldéhyde et le benzène, sont retrouvées dans les matériaux en caoutchouc. Les travailleurs sont exposés à ces substances lors de la transformation du caoutchouc. Les expositions professionnelles liées aux activités industrielles de fabrication et de traitement du caoutchouc ont été classées cancérogènes pour l'homme (Groupe 1) par le CIRC en 2012 (71). L'exposition professionnelle aux procédés de fabrication du caoutchouc peut entraîner plusieurs types de cancers dont des cancers du poumon. La fraction de risque de cancer du poumon attribuable au caoutchouc a

été estimée à 0,2% (4). En termes de reconnaissance en maladie professionnelle pour les cancers du poumon, celle-ci est possible lorsque l'activité professionnelle inclue l'utilisation de poudre d'ardoise comme charge en caoutchouterie ou dans la préparation de mastic ou aggloméré (tableau RG 25).

(12) Le chrome hexavalent et ses composés

Le chrome est un élément métallique naturel de la croûte terrestre. Il est principalement utilisé dans le secteur de la sidérurgie pour la production d'aciers inoxydables ainsi que dans l'industrie chimique, le traitement des surfaces métalliques ou plastiques ou encore dans l'industrie du bois. Les travailleurs sont principalement exposés au chrome par inhalation, le chrome pouvant se retrouver dans les fumées ou poussières issues des procédés industriels (72). Le chrome VI est classé cancérogène certain pour l'Homme (Groupe 1 du CIRC) depuis 1990 et est associé au cancer du poumon (73). La fraction de risque attribuable au chrome hexavalent pour le cancer du poumon est de 2,9% (4). L'exposition professionnelle dans le cadre de la fabrication, manipulation et conditionnement de l'acide chromique, des chromates et bichromates alcalins, la fabrication de chromate de zinc et les travaux de mise au bain dans les unités de chromage électrolytique dur permettent une reconnaissance en maladie professionnelle pour les cancers du poumon (tableau RG 10 ter).

(13) Les peintures

L'activité professionnelle de peintre a été classée comme cancérogène certain pour l'homme (Groupe 1) par le CIRC, pour les cancers du poumon et de la vessie, sans cependant identifié d'exposition précise du fait d'expositions multiples (74,75). Une méta-analyse a permis de mettre en évidence une augmentation du risque de cancer du poumon de 35% chez les peintres, avec un risque plus élevé chez les non-fumeurs (76). La fraction de risque attribuable aux peintures pour le cancer du poumon a été évaluée à 1,5% (4).

(14) Le bis(chlorométhyl)éther et chlorométhyl méthyléther

Le bis(chlorométhyl)éther est un éther chloré utilisé comme réactif dans l'industrie chimique pour la chlorométhylation. Il a été classé cancérogène certain (Groupe 1) par le CIRC (71). En cas d'inhalation, il peut entraîner des cancers du poumon. La fraction de risque attribuable du bis(chlorométhyl)éther/ chlorométhyl méthyléther au cancer du poumon a été évaluée à 0,2%

(4). La réalisation de travaux de fabrication du chlorométhyl-méthyl-éther comme activité professionnelle permet une reconnaissance en maladie professionnelle pour les cancers du poumon (tableau RG 81).

Le tableau 9 récapitule les expositions professionnelles associées au cancer du poumon et la fraction de risque attribuable pour chaque exposition (2).

Tableau 9 : Nombre estimé et fraction de nouveaux cas de cancer du poumon attribuables aux expositions professionnelles, associés à un niveau de preuve suffisant chez l'homme. Source : Centre International de Recherche sur le Cancer, 2018

Agent	Hommes		Femmes		Total	
	N	FA ¹ (%)	N	FA (%)	N	FA (%)
Amiante	2715	9,3	147	1,3	2862	7,1
Arsenic	56	0,2	0	0	56	0,1
Béryllium	178	0,6	26	0,2	203	0,5
Bis(chlorométhyl)éther	60	0,2	6	0,05	66	0,2
Cadmium et composés	69	0,2	6	0,05	75	0,2
Chrome VI	1133	3,9	42	0,4	1175	2,9
Composés du nickel	291	1,0	27	0,2	318	0,8
Fonte du fer et de l'acier	70	0,2	<5	0,005	71	0,2
Gaz d'échappement diesel	398	1,4	12	0,1	410	1,0
HAP	14	0,05	< 5	0,01	15	0,04
Industrie du caoutchouc	54	0,2	10	0,08	63	0,2
Peintres	607	2,1	6	0,05	613	1,5
Silice cristalline	429	1,5	15	0,1	444	1,1

¹ : FA : fraction attribuable

4. Inégalités sociales

Le niveau socio-économique est défini par plusieurs dimensions et inclut notamment le niveau de diplôme, le métier et les revenus. La dimension socio-économique est généralement corrélée au mode de vie, notamment au tabac, à la consommation d'alcool et à l'alimentation. Il a été mis en évidence que les personnes ayant un faible niveau socio-économique avaient un risque de développer un cancer du poumon plus élevé que ceux ayant un niveau plus élevé (77). Ce risque plus élevé s'explique en partie par des facteurs de risque comportementaux et notamment le tabac, sa prévalence étant plus élevée dans les milieux défavorisés (78). En effet, en France, en 2021, la prévalence du tabagisme chez les 18-75 ans était de 32% chez les personnes sans diplôme et de 17% chez les personnes ayant un diplôme supérieur au bac. Les personnes ayant un revenu plus élevé avaient une consommation moins importante que ceux ayant un revenu plus faible. Cette différence en terme d'incidence s'explique également par le secteur professionnel, les personnes de milieux plus défavorisés occupant des emplois

souvent plus exposés aux cancérogènes que les cadres. Une étude a mis en évidence qu'environ 14% de l'association entre le diplôme et le risque de cancer du poumon était médié par une exposition professionnelle à la silice cristalline, aux fumées de soudage et au gaz d'échappement des moteurs diesel (79).

De plus, il a également été montré que le risque de mortalité était supérieur pour les personnes ayant un faible niveau socio-économique, et ce pour la plupart des types de cancer et notamment ceux en lien avec le tabac (80,81). Pour le cancer du poumon, le risque de mortalité chez les hommes issus de cette population par rapport aux hommes ayant un niveau socio-économique plus élevé est de 2,4 (95% IC : 2.1 – 2.8). Ce phénomène peut s'expliquer par la difficulté de diagnostic précoce du cancer du poumon, souvent asymptomatique, et ainsi souvent plus tardif avec des formes plus avancées, notamment dans les populations plus défavorisées ayant moins l'habitude de consulter un médecin généraliste (82).

Les expositions professionnelles responsables de cancers du poumon sont ainsi multiples. Malgré le rôle prépondérant du tabac dans le cancer du poumon, les expositions professionnelles sont également à considérer puisque qu'elles seraient responsables de près de 15% des cancers du poumon en France (4). Il a également été mis en évidence que, associé au tabagisme, le risque de développer un cancer du poumon suite à une exposition professionnelle serait augmenté de 20 à 50 % selon les expositions (52).

H. Hypothèses et objectifs de recherche

Ce travail de thèse était basé sur deux hypothèses de recherche :

- La mise en place d'un repérage systématique des expositions professionnelles des patients atteints d'un cancer du poumon, pouvant s'intégrer dans le parcours de soins, permettrait d'améliorer le repérage et la reconnaissance en maladie professionnelle des cancers d'origine professionnelle.
- Les patients atteints d'un cancer du poumon et exposés professionnellement à l'amiante auraient une moins bonne survie que les patients non exposés à l'amiante.

Ces deux hypothèses ont été étudiées à travers les quatre objectifs suivants :

- Objectif 1** : Mettre en place et évaluer au niveau local une démarche de repérage systématique et individuelle des expositions professionnelles (article n° 2) :
 - Définir le dispositif et ses critères d'évaluation ;
 - Valider l'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles (article n° 1) ;
 - Evaluer le dispositif ;
 - Evaluer le coût de la démarche ;
 - Identifier le moment du repérage dans la prise en charge (annonce du diagnostic, progression de la maladie) et son impact sur la démarche de repérage et de reconnaissance en maladie professionnelle) ;
 - Identifier et quantifier la précarité des patients et son impact sur la démarche de reconnaissance en maladie professionnelle.
- Objectif 2** : Evaluer les moteurs et les freins à la démarche de reconnaissance en maladie professionnelle des patients (article n° 3)
- Objectif 3** : Evaluer la reproductibilité de la démarche de repérage systématique sur d'autres sites (article n° 4)

- ☑ **Objectif 4** : Evaluer l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la survie (article n° 5)

L'étude de ces quatre objectifs a permis la rédaction de cinq articles scientifiques publiés, dont trois dans des revues internationales à comité de lecture. Le deuxième chapitre de la thèse présente les trois articles issus de l'étude pilote PROPOUMON, c'est-à-dire la validation de l'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles, l'évaluation de la démarche de repérage systématique ainsi que l'évaluation qualitative des moteurs et des freins à la démarche. Le troisième chapitre présente l'article relatif au déploiement du dispositif de repérage systématique au niveau national. Enfin, le quatrième chapitre présente le cinquième article qui étudie l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la survie chez les patients atteints d'un cancer du poumon (Figure 17).

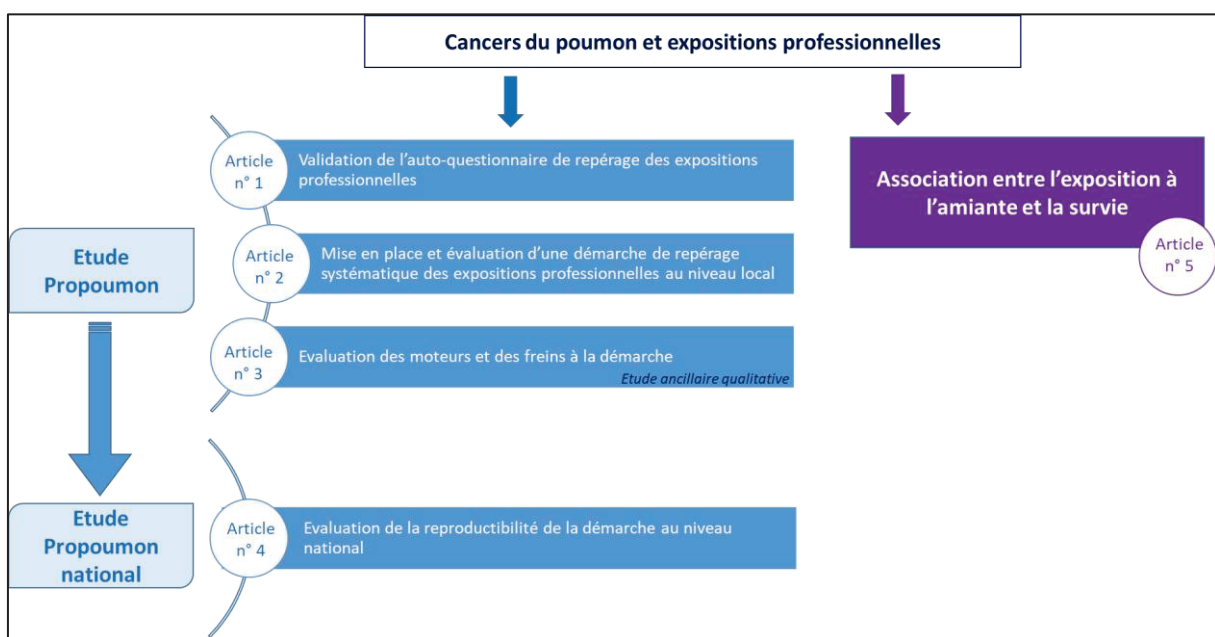


Figure 17 : Objectifs de la thèse

1. Dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles : recherche en implémentation

La méthodologie utilisée pour le présent travail doctoral s'appuie sur la recherche en implémentation, à savoir l'étude des méthodes visant l'intégration des résultats de la recherche dans l'amélioration de la mise en œuvre des politiques et des programmes de santé. La recherche en implémentation s'intéresse plus particulièrement à la mise en œuvre d'approches dans le "monde réel", dans des contextes de pratiques habituels, au contexte dans lequel la mise en œuvre a lieu et aux facteurs qui influencent cette mise en œuvre, ainsi qu'au public qui utilisera la recherche.

Cette méthodologie permet la mise en place d'interventions en apportant une attention particulière à l'équité, l'efficacité, et la pérennité des approches mises en œuvre. Les finalités de la recherche en implémentation sont de développer des stratégies pour améliorer les critères d'évaluation et les processus liés aux soins de santé afin de faciliter l'adoption généralisée de ces stratégies, de produire des idées et des connaissances généralisables sur les processus et les stratégies d'implémentation, les barrières et les facilitateurs ainsi que de développer, tester et affiner les théories et les hypothèses d'implémentation (83–87).

L'implémentation intervient au niveau individuel, de l'équipe, au niveau organisationnel et de l'environnement. Elle nécessite une évaluation du contexte en amont, des barrières et des facteurs facilitant la réalisation d'une intervention complexe afin de déterminer la stratégie initiale à adopter pour favoriser cette réalisation.

Ce travail doctoral a été structuré à partir de deux modèles théoriques :

- le modèle « des connaissances à la pratique » développé par Graham en 2006, qui part du postulat que « *l'application des connaissances est définie comme un processus dynamique et itératif qui englobe la synthèse, la dissémination, l'échange et l'application conforme à l'éthique des connaissances dans le but d'améliorer la santé, d'offrir de meilleurs produits et services de santé et de renforcer le système de santé* » (85).

La figure ci-dessous illustre ce modèle.

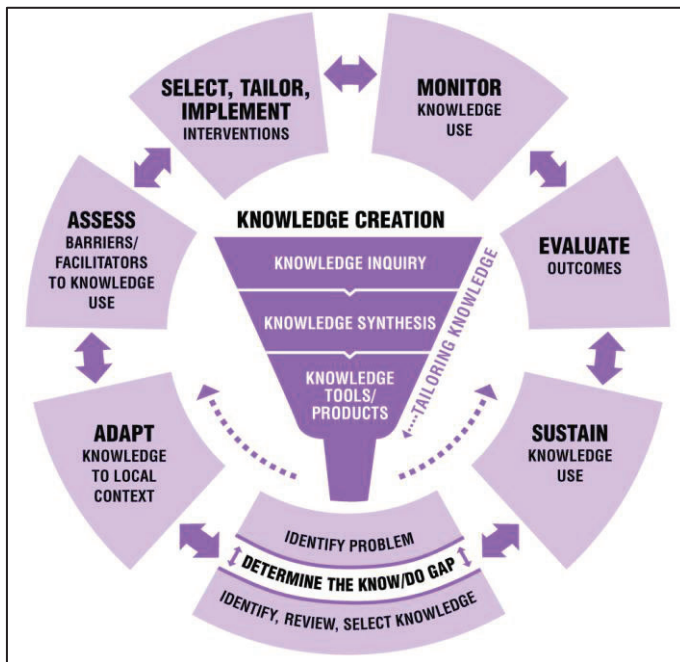


Figure 18 : Processus des connaissances à la pratique. Source : Graham et al., 2006

- le modèle théorique RE-AIM (Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation, Maintenance) pour construire le dispositif et formaliser chaque étape du process (84) (Figure 19). En effet, le modèle RE-AIM nécessite de définir et transformer en action les cinq étapes proposées :
 - Reach : atteinte de la population ciblée par l'intervention
 - Effectiveness : impact de l'intervention sur les personnes la recevant, en précisant si l'impact (qui peut être négatif) est différent en fonction de certaines caractéristiques de la population
 - Adoption : généralisation de l'intervention à d'autres échelles ou d'autres contextes
 - Implémentation : réalisation de l'intervention aux différentes étapes, les éventuelles adaptations nécessaires, coût de l'intervention
 - Maintenance : intégration de l'intervention dans un processus de routine, intégration au niveau des décideurs et des politiques de santé, effets à long terme de l'intervention.

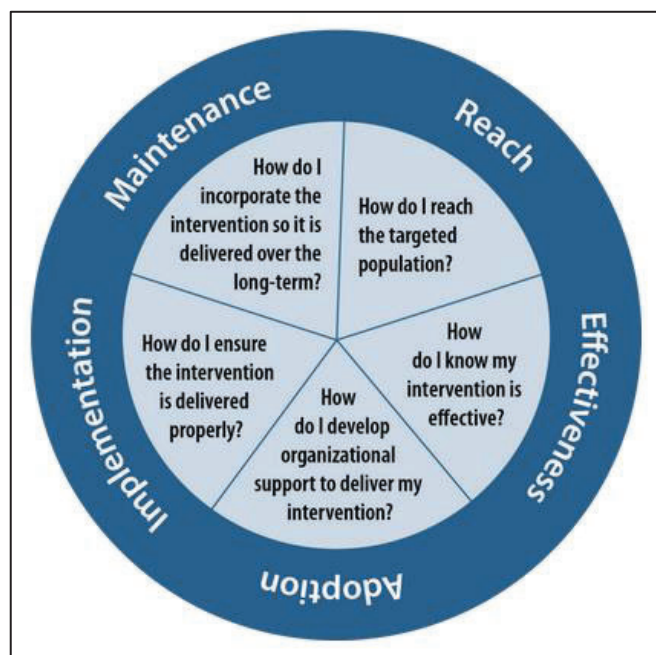


Figure 19 : Eléments du modèle RE AIM. Source : Glasgow et al., 2010

La première étape a été de recenser les actions déjà mises en œuvre au niveau de notre établissement sur ce sujet puis plus largement sur la déclaration et la reconnaissance des cancers d'origine professionnelle en France et dans le monde, ainsi que les facilitateurs et freins identifiés.

La seconde étape a consisté en l'identification d'une problématique. Dans notre contexte, nous avons identifié la problématique de repérage des cancers du poumon d'origine professionnelle qui se traduit par une sous-déclaration et une sous-reconnaissance en maladie professionnelle, alors que la fraction de risque attribuable aux expositions professionnelles est d'environ 15% dans cette population.

Nous avons ensuite réfléchi à une intervention permettant le repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints d'un cancer du poumon ainsi que d'augmenter leur déclaration et leur reconnaissance en maladie professionnelle. Cette intervention a été déterminée en adaptant les connaissances à notre contexte de réalisation, en prenant en compte les moteurs et les freins déjà identifiés dans la littérature. Après avoir conçu un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles (annexe 1), nous avons imaginé une intervention qui semblait répondre aux problématiques identifiées dans notre contexte et avons évalué les moteurs et les freins de cette intervention auprès de notre population cible. L'intervention a été évaluée au niveau local dans une première étude pilote puis dans

d'autres établissements de soins. Le coût de l'intervention a également été évalué dans l'étude pilote.

Ainsi, dans le cadre de ce travail doctoral, les étapes suivantes ont été mises en œuvre :

- Formalisation de l'intervention avec les parties prenantes (médecins oncologues, médecins de santé au travail, assistante sociale, économiste, assistante médicale)
- Définition du modèle logique et choix des indicateurs d'évaluation (Figure 20)
- Mise en œuvre de l'intervention
- Evaluation du dispositif (efficacité, facilitateurs et freins, coût)
- Généralisation du dispositif

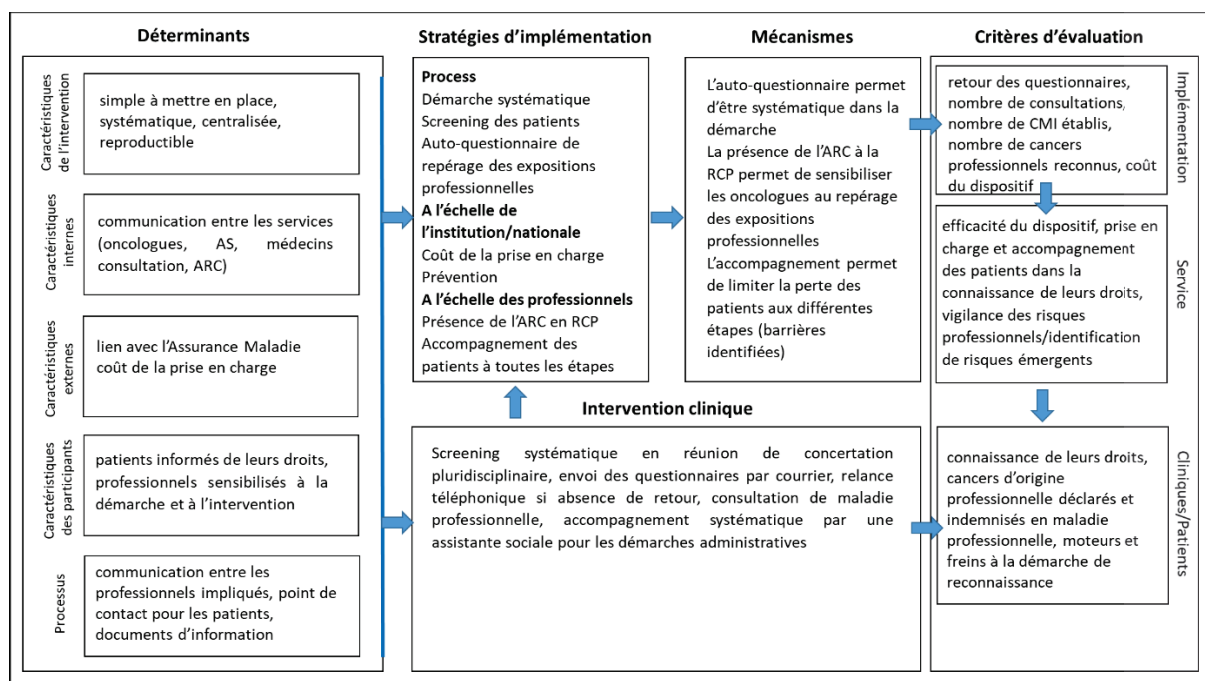


Figure 20 : Modèle logique du dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles proposé

2. Exposition professionnelle à l'amiante et survie

Dans un second temps, nous avons également étudié l'impact d'une exposition à l'amiante sur la survie chez les patients atteints d'un cancer du poumon. En effet, s'il existe une différence de survie liée à une exposition professionnelle, cela renforce d'autant plus la nécessité d'inclure un repérage des expositions professionnelles dans le parcours de soins des patients.

Chapitre II : Mise en place et évaluation au niveau local d'une démarche de repérage systématique et individuelle des expositions professionnelles

A. Introduction

Le présent chapitre porte sur les deux premiers objectifs de la thèse :

- ☑ **Objectif 1** : Mettre en place et évaluer au niveau local une démarche de repérage systématique et individuelle des expositions professionnelles
- ☑ **Objectif 2** : Evaluer les moteurs et les freins à la démarche de reconnaissance en maladie professionnelle des patients

Avec 15% des cancers du poumon attribuables aux expositions professionnelles, le cancer du poumon est le cancer le plus représenté en termes de maladie professionnelle. Cependant, moins de 3% sont reconnus chaque année et de nombreux cancers du poumon d'origine professionnelle sont largement sous-déclarés et sous reconnus. Ce phénomène peut s'expliquer par de nombreux facteurs impliquant les médecins et les patients. Aussi, à partir des modèles théoriques développés dans les sciences de l'implémentation, nous avons développé un dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles dans l'objectif d'améliorer le repérage, la déclaration et la reconnaissance en maladie professionnelle des cancers du poumon d'origine professionnelle. La majeure partie de ce travail de thèse a consisté en la mise en place de ce dispositif, basé sur un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles et une consultation dédiée. La faisabilité de ce dispositif a été testé au niveau local dans une étude pilote, l'étude PROPOUMON.

L'objectif principal de l'étude PROPOUMON était d'évaluer le dispositif de repérage systématique, sur sa capacité à améliorer la détection des cancers du poumon d'origine professionnelle et leur reconnaissance en maladie professionnelle. Cet objectif impliquait également de valider l'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher systématiquement les étiologies professionnelles des patients atteints d'un cancer du poumon et pris en charge au Centre Léon Bérard, d'apporter une aide individuelle aux patients pour le remplissage de l'auto-questionnaire, d'identifier et de quantifier la précarité des patients et son impact sur la démarche de repérage, de contribuer à la vigilance des risques professionnels et à l'identification des risques émergents et de réaliser une évaluation médico-économique du dispositif. L'étude PROPOUMON a reçu un financement de l'Institut National du Cancer (2013-147). Cette étude avait pour objectif de tester notre démarche de repérage systématique des

expositions professionnelles chez les patients atteints d'un cancer du poumon et pris en charge dans un centre de lutte contre le cancer, dans le but de pouvoir ensuite la déployer au niveau national. Un comité de pilotage a été mis en place et s'est réuni régulièrement tout au long de cette étude pilote, incluant les professionnels impliqués dans l'étude, mais également des représentants de deux autres centres de lutte contre le cancer (Clermont-Ferrand et Lille) ainsi qu'un représentant de l'Assurance Maladie pour anticiper le futur déploiement au niveau national. Ces travaux ont fait l'objet de trois articles scientifiques, présentés ci-après.

Le premier article présente la validation de l'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles.

*Varin M, Charbotel B, **Pérol O**, Perrier L, Massardier-Pilonchéry A, Bonnand S, Belladame E, Fort E, Avrillon V, Rebattu P, Pérol M, Fervers B. Évaluation d'un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire [Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients]. Bull Cancer. 2017 Jun;104(6):559-564. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.03.014.*

Le deuxième article présente les résultats de l'étude PROPOUMON relatifs à la faisabilité du dispositif de repérage.

***Pérol O**, Charbotel B, Perrier L, Bonnand S, Belladame E, Avrillon V, Rebattu P, Gomez F, Lauridant G, Pérol M, Fervers B. Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort. Int J Environ Res Public Health. 2018 Jan 4;15(1):65. doi: 10.3390/ijerph15010065.*

Le troisième article présente les résultats d'une étude qualitative réalisée auprès d'un sous-échantillon de la population de l'étude PROPOUMON, afin d'étudier les moteurs et les freins à la démarche de reconnaissance en maladie professionnelle, en lien avec le dispositif proposé.

*Britel M, **Pérol O**, Blois Da Conceição S, Ficty M, Brunet H, Avrillon V, Charbotel B, Fervers B. Moteurs et freins à la reconnaissance en maladie professionnelle des patients atteints de cancers bronchiques : une étude psychosociale [Motivations and obstacles to occupational disease claims in lung cancer patients: an exploratory psychosocial study]. Sante Publique. 2017 Oct 2;29(4):569-578. French. doi: 10.3917/spub.174.0569*

B. Article n°1 : validation de l'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles

Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients

Mélanie Varin¹, Barbara Charbotel^{1,2,3}, Olivia Pérol², Lionel Perrier⁴, Amélie Massardier-Pilonchéry^{1,3}, Sandrine Bonnand⁵, Elodie Belladame², Emmanuel Fort¹, Virginie Avrillon⁶, Paul Rebattu⁶, Maurice Pérol⁶, Béatrice Fervers²

1. Université Lyon, université Lyon 1, IFSTTAR, UMRESTTE, UMR_T9405, 69373 Lyon, France
2. Centre Léon-Bérard, département cancer et environnement, 28, rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08, France
3. Hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, service de pathologies professionnelles, 69495 Pierre- Bénite, France
4. Université Lyon, centre Léon-Bérard, GATE L-SE UMR 5824, 69008 Lyon, France
5. Centre Léon-Bérard, service social–département des soins de support en oncologie, 28, rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08, France
6. Centre Léon-Bérard, département de médecine, 28, rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08, France

Référence :

Varin M, Charbotel B, **Pérol O**, Perrier L, Massardier-Pilonchéry A, Bonnand S, Belladame E, Fort E, Avrillon V, Rebattu P, Pérol M, Fervers B. Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients. Bull Cancer. 2017 Jun;104(6):559-564.



Évaluation d'un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire

Mélanie Varin¹, Barbara Charbotel^{1,2,3}, Olivia Pérol², Lionel Perrier⁴, Amélie Massardier-Pilonchéry^{1,3}, Sandrine Bonnard⁵, Elodie Belladame², Emmanuel Fort¹, Virginie Avrillon⁶, Paul Rebattu⁶, Maurice Pérol⁶, Béatrice Fervers²

Reçu le 4 octobre 2016
Accepté le 21 mars 2017
Disponible sur internet le :
3 mai 2017

1. Université Lyon, université Lyon 1, IFSTTAR, UMRESTTE, UMR_T9405, 69373 Lyon, France
2. Centre Léon-Bérard, département cancer et environnement, 28, rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08, France
3. Hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, service de pathologies professionnelles, 69495 Pierre-Bénite, France
4. Université Lyon, centre Léon-Bérard, GATE L-SE UMR 5824, 69008 Lyon, France
5. Centre Léon-Bérard, service social-département des soins de support en oncologie, 28, rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08, France
6. Centre Léon-Bérard, département de médecine, 28, rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08, France

Correspondance :

Barbara Charbotel, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, service de pathologie professionnelles, 69495 Pierre-Bénite, France.
barbara.charbotel-coing-boyat@univ-lyon1.fr

Mots clés

Cancer bronchopulmonaire
Exposition professionnelle
Auto-questionnaire
Maladie professionnelle

Résumé

Dix à 29 % des cancers bronchopulmonaires seraient d'origine professionnelle dont 60 % ne seraient pas indemnisés. Le projet Propoumon vise à améliorer le repérage, la reconnaissance et l'indemnisation des cancers bronchopulmonaires d'origine professionnelle en maladie professionnelle à partir d'un auto-questionnaire (AQREP). Un des objectifs était d'évaluer sa capacité à détecter les patients pouvant bénéficier d'une consultation « cancers professionnels », en le comparant avec le questionnaire de la Société de pneumologie de langue française (Q-SPLF). De mars 2014 à septembre 2015, 90 patients suivis au centre Léon-Bérard pour un cancer bronchopulmonaire ont répondu aux deux questionnaires. Les deux médecins responsables de la consultation évaluaient de façon indépendante, sur la base de l'AQREP ou du Q-SPLF, l'indication d'une consultation. Si à l'issue de la consultation des arguments en faveur d'une origine professionnelle étaient réunis, une démarche de déclaration était proposée. L'analyse des questionnaires par les médecins était concordante à 73 %. L'AQREP a une sensibilité de 72 % et une spécificité de 73 %. Ses valeurs prédictives positive et négative sont de 62 et 82 %. Les informations renseignées par 24 patients étaient discordantes entre les questionnaires. Pour deux patients ayant une évaluation discordante (AQREP+/Q-SPLF- ; AQREP-/Q-SPLF+), un « Certificat médical initial » a été rédigé. Le premier a été refusé par l'Assurance maladie, le second est en

Keywords

Lung cancer
Occupational exposure
Self-administered
questionnaire
Occupational disease

cours d'instruction. Cette étude a permis de conclure en la capacité de l'AQREP à repérer les cancers bronchopulmonaires potentiellement d'origine professionnelle. Une réunion de concertation pour discuter des cas complexes pourrait être envisagée. Le projet s'élargit actuellement à d'autres centres et aux lymphomes.

Summary**Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients**

Ten to 29% of lung cancers might be linked to occupational factors but 60% of them are not compensated. The PROPOUMON project aimed to improve the identification, recognition and compensation of occupational lung cancer as occupational disease using a self-administered questionnaire (AQREP). One objective was to assess the AQREP, comparing it with the questionnaire drawn up by the French Language Pneumology Society (Q-SPLF). From March 2014 to September 2015, 90 lung cancer patients treated at the Centre Léon-Bérard responded to the AQREP and Q-SPLF. The two physicians in charge of the consultation assessed independently whether or not a consultation was indicated. A certificate for the compensation process was proposed when a suspicion of high or average imputability was identified. Analysis of the questionnaires was concordant for 73% of the patients. The AQREP has a sensitivity of 72% and a specificity of 73%. Its positive and negative predictive values were 62 and 82%. The information provided by 24 patients were discordant between questionnaires. In two patients with discordant evaluation (AQREP+/Q-SPLF-; AQREP-/Q-SPLF+), one Initial Medical Certificate (IMC) was written. This study made it possible to conclude that AQREP is relevant for the identification of potentially occupational lung cancers. Collegial discussion of complex cases might be considered. The project is currently been extended to other centers and to lymphoma.

Introduction

En France et dans les autres pays développés, le cancer bronchopulmonaire représente la 1^{re} cause de décès par cancer chez les hommes et chez les femmes [1,2]. Bien que le tabac soit reconnu comme le principal facteur de risque de cancers bronchopulmonaires [3], d'autres facteurs de risque, notamment professionnels peuvent être incriminés et seraient responsables de 10 à 29 % des cas des cancers bronchopulmonaires par an [4-6]. De ce fait, le nombre de cancers bronchopulmonaires attribuables à une origine professionnelle serait compris entre 2000 et 4000 cas/an [7,8]. Parmi ces cas, l'amiante est l'agent le plus fréquemment en cause [7,9].

Le cancer bronchopulmonaire peut être indemnisé au titre des maladies professionnelles. Parmi les deux listes officielles de tableaux, 13/114 tableaux du Régime général (RG) et 5/59 tableaux du Régime agricole le reconnaissent comme maladie professionnelle [10]. Dans les cas où le cancer bronchopulmonaire ne remplit pas les conditions du tableau, la reconnaissance du caractère professionnel est subordonnée au système complémentaire de réparation des maladies professionnelles qui repose sur l'avis d'un Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

Alors que la fréquence d'indemnisation en maladie professionnelle des cancers bronchopulmonaires était inférieure à 0,5 % en 1995 [11], elle est passée à 3 % en 2009, soit 1213 cas indemnisés, ce qui reste bien inférieur aux 10 à 29 % des cancers estimés d'origine professionnelle [12]. Entre 2009 et 2013, 85 % des cancers bronchopulmonaires reconnus comme maladie professionnelle l'étaient au titre du Tableau 30bis, concernant l'exposition à l'amiante.

Depuis 2009, afin d'améliorer le repérage des cancers bronchopulmonaires d'origine professionnelle et leur indemnisation en maladie professionnelle, le Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard, en collaboration avec le Centre de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) des hospices civils de Lyon, a mis en place une démarche de repérage systématique des expositions professionnelles [13]. Ce dispositif comprend la collecte de données professionnelles par un auto-questionnaire (auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles [AQREP]) permettant de déterminer si le patient doit se voir proposer un rendez-vous pour une consultation dédiée aux cancers professionnels.

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 cancers bronchopulmonaires et ont permis d'augmenter de façon substantielle les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle chez les patients pris en charge au Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard [13]. Par ailleurs, le repérage préalable par l'AQREP avait permis de réduire de près de la moitié les patients à voir en consultation en comparaison à une consultation systématique. Il paraissait cependant nécessaire de s'assurer que ce questionnaire n'excluait pas à tort un patient potentiellement exposé.

Un des objectifs du projet Propoumon était d'évaluer la capacité de l'auto-questionnaire (AQREP) à repérer les patients exposés à des cancérrogènes professionnels et pouvant bénéficier d'une consultation « cancers professionnels » en le comparant avec le questionnaire établi par la Société de pneumologie de langue française (Q-SPLF), considéré comme un questionnaire de référence par les professionnels.

Matériel et méthodes

L'étude Propoumon était proposée à tous les patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire histologiquement confirmé et pris en charge au Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard entre le 3 mars 2014 et le 7 septembre 2015, cas incidents sur la période ou traités antérieurement au Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard ou en dehors du Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard. Les patients recevaient l'AQREP par courrier accompagné d'une note d'information et d'une enveloppe T pour le retour du questionnaire. En absence de réponse 3 semaines après l'envoi du questionnaire, les patients étaient recontactés de façon systématique par téléphone par une technicienne de recherche clinique.

Inclusion des patients dans la phase d'évaluation de l'AQREP

Le sous-échantillon de patients participant à la phase d'évaluation a été constitué à partir des premiers patients inclus dans Propoumon. Ceux-ci ont reçu une note d'information adaptée, les informant d'une participation à deux questionnaires (AQREP et Q-SPLF). Les patients ayant retourné l'AQREP étaient ensuite contactés par téléphone par un interne de médecine et santé au travail pour répondre au questionnaire Q-SPLF. Les entretiens étaient réalisés avec le patient ou pour certains, aidés par l'entourage en cas de difficulté. Cette note d'information spécifique a été envoyée jusqu'à réception de 80 AQREP complétés.

Recueil des données

Les informations recueillies par le questionnaire de repérage AQREP concernaient 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 cancérrogènes 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 Centre international de recherche sur le cancer (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.

Des questions avaient préalablement été ajoutées sur le modèle existant du Q-SPLF pour couvrir des expositions à des cancérrogènes pulmonaires avérées, classées après 2002 (gaz d'échappement diesel, par exemple).

Évaluation des questionnaires

Les deux médecins responsables de la consultation évaluaient ensuite de façon indépendante, pour chaque patient (l'un analysant l'AQREP, l'autre le Q-SPLF), l'indication d'une consultation cancers professionnels. Afin de réduire la subjectivité liée à l'évaluation, les deux médecins ont analysé chacun 50 % des AQREP et 50 % des Q-SPLF. Un algorithme décisionnel a été élaboré. L'indication de consultation était retenue s'il était identifié une exposition déclarée par le patient à un cancérogène pulmonaire et/ou des emplois et tâches pouvant y être associés. En cas de discordance d'évaluation entre les deux questionnaires, une consultation était proposée au patient, celle-ci étant alors réalisée par le médecin ayant posé l'indication. Lors de la consultation spécialisée, l'entretien permettait de retracer plus précisément le parcours professionnel, compléter les éventuelles expositions à des cancérrogènes et identifier les facteurs de risque extraprofessionnels. À l'issue de la consultation, lorsque des arguments en faveur d'une origine professionnelle étaient réunis, une démarche de déclaration était proposée au patient. Par ailleurs, lorsque le médecin retrouvait une exposition à l'amiante, une documentation sur la procédure d'indemnisation du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA) lui était remise. Enfin, aux patients pour lesquels un « Certificat médical initial » avait été remis, un accompagnement par une assistante sociale était systématiquement proposé pour se faire aider dans la démarche.

L'issue des déclarations faites par les patients était connue sur demande auprès des patients, de la Caisse primaire d'Assurance maladie et du FIVA.

Analyse des données

La sensibilité et la spécificité, c'est-à-dire la capacité du questionnaire AQREP à détecter respectivement les patients positifs et les patients négatifs par rapport au questionnaire SPLF ont été évaluées à partir de la procédure Freq du logiciel SAS, version 9.3. La valeur prédictive positive, c'est-à-dire la proportion de patients ayant une indication de consultation déterminée à partir de l'évaluation de l'AQREP et de l'évaluation du Q-SPLF ainsi que la valeur prédictive négative, c'est-à-dire la proportion de patients n'ayant pas d'indication de consultation suite à l'évaluation de l'AQREP et de l'évaluation du Q-SPLF sont également calculées.

Analyse des divergences

Une analyse plus qualitative des divergences entre les deux évaluateurs a été réalisée par l'équipe en comparant, dossier par dossier, les écarts entre questionnaires et entre évaluateurs.

Résultats

De mars 2014 à septembre 2015, 440 patients pris en charge au Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard pour un cancer bronchopulmonaire ont été inclus dans l'étude Propoumon. Au total, 53 % des 440 patients inclus ont retourné l'AQREP. La majorité des patients l'a retourné dans un délai supérieur à 3 semaines (69 %, 161/234) et 24 % après relance téléphonique.

L'étude d'évaluation de l'AQREP a été proposée aux premiers patients ayant répondu à l'AQREP dans le cadre de l'étude Propoumon, jusqu'à atteindre l'effectif de 80 patients. Le nombre de retour d'AQREP complétés ne pouvant être définis en amont, 90 patients ont finalement été inclus dans cette étude d'évaluation. Aucun patient n'a refusé de répondre à l'entretien téléphonique pour renseigner le questionnaire SPLF. Un patient ayant complété l'AQREP mais dont le Q-SPLF a été rempli par son épouse, a été exclu de l'analyse car il était nécessaire pour évaluer les discordances entre questionnaires que ceux-ci soient renseignés par la même personne. Au total, 89 patients ont été retenus dans la présente analyse.

Analyse des questionnaires

Les 178 questionnaires des 89 patients (89 AQREP/89 Q-SPLF) ont été analysés par les deux médecins responsables du projet. Pour chaque patient, un médecin analysait l'AQREP tandis que l'autre analysait le Q-SPLF.

L'analyse des questionnaires par les deux médecins était concordante à 73 %. Parmi les 65 analyses concordantes, 24 étaient en faveur d'une consultation et 41 concluaient à l'absence d'indication de consultation, sur la base des informations renseignées par le patient. En revanche, pour 24 patients (27 %), l'analyse par les deux médecins évaluateurs était discordante (15 AQREP+/Q-SPLF- ; 9 AQREP-/Q-SPLF+).

En conséquence, l'AQREP a une sensibilité de 72 % et une spécificité de 73 % par rapport au Q-SPLF.

Sa valeur prédictive positive est de 62 % et sa valeur prédictive négative de 82 %.

L'analyse rétrospective des 24 décisions discordantes a retrouvé plusieurs causes. Si 54 % des discordances peuvent s'expliquer par une évaluation divergente entre les deux médecins, pour les autres questionnaires ($n = 11$) l'analyse qualitative a révélé que la différence en termes d'évaluation était principalement due à des informations différentes recueillies par les questionnaires ($n = 6$) ou au fait que les patients avaient transmis des informations divergentes ($n = 5$).

Consultations

Au total, une indication de consultation a été posée suite à l'analyse de l'AQREP et/ou du Q-SPLF pour 48 des patients (54 %).

Parmi les 48 consultations proposées, 39 patients (81 %) ont été vus en consultation « cancers professionnels ». Concernant les neuf patients n'ayant pas été vus en consultation, 3 étaient décédés, 2 ont refusé, 1 présentait une altération de l'état général trop importante et pour 3 la raison n'est pas connue, les patients ne s'étant pas présentés suite à la proposition de rendez-vous.

Démarche de reconnaissance en maladie professionnelle

À l'issue des 39 consultations réalisées, 14 CMI ont été rédigés (35 %) (figure 1), dont 11 au titre du Tableau 30bis « Cancer bronchopulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante ». Les documents nécessaires à la demande d'indemnisation par le FIVA ont également été remis à ces 11 patients. Deux CMI ont été rédigés pour une pathologie potentiellement indemnisable, hors tableau (l'un pour tabagisme passif et l'autre pour une exposition aux peintures pendant deux ans et à l'amiante d'une durée inférieure à 2 ans, ce dernier CMI ayant été rédigé à la demande du patient). Sur les 24 évaluations discordantes, un CMI a été rédigé pour deux patients, dont l'un (AQREP+/Q-SPLF-) à la demande du patient. Cette demande de reconnaissance en maladie professionnelle a été refusée par l'Assurance maladie. Pour l'autre CMI (AQREP-/Q-SPLF+), la demande est en cours d'instruction par l'Assurance maladie. L'issue des demandes de reconnaissance en pathologie professionnelle est détaillée sur la figure 1.

Discussion

L'objectif de notre étude était d'évaluer une démarche systématique et individuelle de recherche des expositions professionnelles chez les patients atteints de cancers bronchopulmonaires, à partir d'un AQREP.

Une première évaluation de ce dispositif avait été menée au Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard en 2010-2011, confirmant la fréquence d'expositions professionnelles chez les patients atteints de cancers bronchopulmonaires et ayant permis d'augmenter leur reconnaissance en pathologie professionnelle [13]. Les résultats de notre étude actuelle sont les premiers à évaluer cette démarche, en comparant l'AQREP au Q-SPLF [14]. Ce questionnaire, très complet, résultat d'une action commune des sociétés françaises de pneumologie et médecine du travail, a été considéré comme une référence pour les professionnels malgré l'absence de démarche de validation publiée. Destiné aux pneumologues et mis en place à partir de 2002, il doit être administré par un médecin lors d'une consultation [15]. L'auto-questionnaire (AQREP), développé pour le repérage des expositions professionnelles au Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard, est plus synthétique et centré sur l'objectif suivant : identifier les patients à voir en consultation spécialisée sur la base de l'analyse de l'histoire professionnelle décrite par le patient (incluant les tâches effectuées) et d'une exposition déclarée par le patient à un cancérigène pulmonaire à partir d'une liste. L'objectif de la consultation est alors de faire préciser

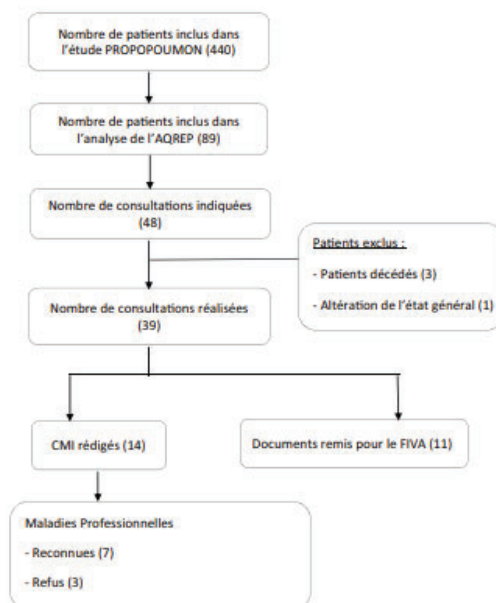


FIGURE 1

Étapes et résultats du repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire primitif

CMI : certificat médical initial ; FIVA : fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante.

les conditions d'expositions. L'intérêt de l'auto-questionnaire envoyé par courrier est d'être systématique et de donner à tous les patients l'opportunité d'être informés de leurs droits. Il convient cependant de s'assurer que la consultation est bien proposée à tous les patients qui peuvent bénéficier d'une indemnisation. C'est donc la valeur prédictive négative qui est le critère essentiel à atteindre. Elle est ici de 82 % sur la base des comparaisons entre questionnaires. Elle est en réalité supérieure puisqu'un seul patient repéré uniquement par le Q-SPLF semblait relever potentiellement d'une indemnisation dont l'issue reste en attente. De plus, il est important de prendre en compte les raisons qui ont conduit à des discordances dans l'analyse des questionnaires. En effet, une discordance a été observée entre les 2 questionnaires pour 24 patients (27 %). Or, pour 11 de ces patients, le contenu de l'information recueilli par les deux questionnaires était différent ($n = 6$), ou le patient fournissait des informations discordantes sur les 2 questionnaires ($n = 5$). En effet, dans l'AQREP, la recherche d'une exposition professionnelle se fait, d'une part, par le détail du parcours professionnel du patient et, d'autre part, par la recherche de cancérogènes pulmonaires. La description précise du poste avec les tâches effectuées, les techniques et produits utilisés, la durée, ainsi que le nom et l'activité de l'entreprise sont autant d'éléments

permettant au médecin d'évaluer si le patient a été exposé ou non à un cancérogène pulmonaire. En revanche, le Q-SPLF ne recueille pas d'informations concernant le détail du parcours professionnel ni des postes occupés. Le patient répond par oui ou non à une liste de métiers proposés par le médecin. Si la réponse est positive, il indique alors la durée d'exposition pour cet emploi. Cette démarche restrictive a parfois conduit l'interrogateur à mener un interrogatoire plus dirigé. Le patient pouvait être interrogé plus précisément sur les tâches effectuées ou bien, lorsqu'aucun des métiers n'était retenu à la fin du questionnaire, le médecin demandait au patient de lister de lui-même les emplois occupés. Ainsi, prenons l'exemple d'un patient qui avait bien détaillé les tâches effectuées à son poste d'aide-soignant dans l'AQREP. Cette description a permis à l'évaluateur de suspecter une exposition aux rayonnements ionisants, inconnue du patient. Dans le Q-SPLF, la question de l'exposition aux rayonnements ionisants étant posée directement, le patient y a répondu par la négative. Ces discordances peuvent expliquer en partie les différences d'évaluation entre les 2 médecins. Par ailleurs, l'analyse rétrospective des 13 dossiers pour lesquels les discordances étaient liées à une évaluation divergente des deux médecins sur la base des mêmes informations fournies dans les deux questionnaires, a permis de mettre en évidence des critères différents

pour poser l'indication de consultation. Ainsi, l'un des médecins privilégiait la possibilité de déclaration en maladie professionnelle à l'issue de la consultation tandis que l'autre prenait en compte le profil du patient (par exemple, patient jeune, non-fumeur) ainsi que l'exposition à des substances cancérigènes probables (même sans tableau existant du Régime général). Au final, ce médecin proposait plus souvent des consultations sans qu'elles n'aboutissent à une proposition d'effectuer les démarches de reconnaissance en pathologie professionnelle. Considérant cette différence d'évaluation entre les deux médecins, de spécialité différente, il serait pertinent de mettre en place au sein du Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard des réunions de concertation entre les évaluateurs afin de discuter des cas complexes.

Conclusion

Le recueil de données professionnelles par auto-questionnaire mis en place par le Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard en collaboration avec le CCPP des hospices civils de Lyon semble pertinent pour identifier les patients susceptibles de relever d'une indemnisation en maladie professionnelle. Lauréat du Prix de l'Innovation d'Unicancer dans la catégorie « Prévention et Dépistage » en 2014, le projet Propoumon s'inscrit directement dans le Plan Cancer 2014-2019 [16]. Il répond à la mesure 12.3 « Améliorer l'identification des cancers d'origine professionnelle pour permettre leur reconnaissance en maladie professionnelle ».

Références

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
- [2] E-cancer.fr [Internet]. Boulogne Billancourt : Institut national du cancer [consulté le 14/11/2015]. Incidence et mortalité nationales du cancer du poumon en 2015. Disponible sur : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/30-incidence-mortalite-france-cancer-poumon.html>.
- [3] Islami F, Torre LA, Jemal A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Trans Lung Cancer Res* 2015;4(4):327-38.
- [4] Coqilano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(24):1827-39.
- [5] Paireon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P. Les cancers professionnels. Tome I, Paris: Margaux-Orange; 2000.
- [6] Massardier-Pilonchery A, Charbotel B, Normand JC, Bergeret A. Cancers professionnels. *EMC Pathol Prof Environ* 2013;8:1-12 [article 16-532-A-10].
- [7] Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2002, 28 p.
- [8] Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52(4):399-406.
- [9] Gilg Soit Ilg A, Houot M, Audignon-Durand S, Brochard P, El Yamani M, Imbernon E, et al. Estimation des parts attribuables de cancers aux expositions professionnelles à l'amiante en France : utilisation des matrices développées dans le cadre du programme Matgéné. *Bull Epidemiol Hebd* 2015 [Internet, consulté le 13/10/2015 ; 3-4 : (7 p.)]. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/3-4/2015_3-4_6.html.
- [10] Institut national de recherche et de sécurité. Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux de Régime général et du Régime agricole de la Sécurité sociale. 9^e ed. Paris: INRS; 2012. p. 349.
- [11] De Lamberterie G, Maitre A, Goux A, Brambilla C, Perdrix A. Sous-déclaration des cancers bronchiques professionnels. À propos d'une expérience pilote au CHU de Grenoble de 1996 à 1998. *Rev Mal Respir* 2002;19(2):190-5.
- [12] Risquesprofessionnels.ameli.fr [Internet]. Paris : Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés [consulté le 25.09.2015]. Rapport de gestion 2012. Disponible sur : http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/user_upload/document_PDF_a_telecharger/brochures/Rapport_gestion_2012.pdf.
- [13] Cellier C, Charbotel B, Carrelier J, Rebattu P, Fayette J, Pérol M, et al. Repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints de cancers bronchopulmonaires. *Bull Cancer* 2013;100(7-8):661-70.
- [14] 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. <http://www.splf.org/s/IMG/pdf/questCMP-2.pdf>.
- [15] Dalphin JC. Réduire la sous-déclaration en maladie professionnelle des cancers bronchiques : une action SPLF-SFMT. *Rev Mal Respir* 2002;19(2):149-51.
- [16] E-cancer.fr [Internet]. Boulogne Billancourt : Institut national du cancer [consulté le 03.03.16]. Plan cancer 2014-2019. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>.

Grâce à la validation de l'AQREP, le projet Propoumon est pérennisé et s'élargit à d'autres établissements (institut Sainte-Catherine à Avignon) et centres de lutte contre le Cancer candidats (Lille, Clermont-Ferrand, Marseille et Caen) dans le cadre d'une démarche multicentrique.

Financement : le projet Propoumon a bénéficié d'un financement de l'INCa DEPREV 2013-147 et de la Chaire d'excellence « environnement, nutrition et cancer » du canceropole Lyon-Auvergne-Rhône-Alpes avec le soutien du laboratoire Merck-Serono.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

C. Article n° 2 : étude Propoumon

Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort

Olivia Pérol¹, Barbara Charbotel^{2,3}, Lionel Perrier⁴, Sandrine Bonnard⁵, Elodie Belladame¹, Virginie Avrillon⁶, Paul Rebattu⁶, Frédéric Gomez⁷, Géraldine Lauridant⁸, Maurice Pérol⁶ and Beatrice Fervers^{1,9}

¹ Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France;

² Université Lyon 1, UMRESTTE (Unité Mixte IFSTTAR/UCBL), 69373 Lyon CEDEX 03, France;

³ Hospices Civils de Lyon, Service des Maladies Professionnelles, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite, France

⁴ Université Lyon, Centre Léon Bérard, GATE L-SE UMR 5824, F-69008 Lyon, France;

⁵ Département Interdisciplinaire de soins de Support du Patient en Oncologie, Service Social, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France;

⁶ Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France;

⁷ Département d'Information Médicale, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France;

⁸ Département d'Oncologie Médicale, Centre Oscar Lambret, 59000 Lille, France;

⁹ Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, UMR INSERM 1052-CNRS 5286, F-69008 Lyon, France


Référence :

Pérol O, Charbotel B, Perrier L, Bonnard S, Belladame E, Avrillon V, Rebattu P, Gomez F, Lauridant G, Pérol M, Fervers B. Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort. Int J Environ Res Public Health. 2018 Jan 4;15(1).



Article

Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort

Olivia Pérol ^{1,*}, Barbara Charbotel ^{2,3}, Lionel Perrier ⁴ , Sandrine Bonnard ⁵,
Elodie Belladame ¹, Virginie Avrillon ⁶, Paul Rebattu ⁶, Frédéric Gomez ⁷, Géraldine Lauridant ⁸,
Maurice Pérol ⁶ and Beatrice Fervers ^{1,9}

¹ Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France; elodie.belladame@lyon.unicancer.fr (E.B.); beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr (B.F.)

² Université Lyon 1, UMRESTTE (Unité Mixte IFSTTAR/UCBL), 69373 Lyon CEDEX 03, France; barbara.charbotel-coing-boyat@univ-lyon1.fr

³ Hospices Civils de Lyon, Service des Maladies Professionnelles, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite, France

⁴ Université Lyon, Centre Léon Bérard, GATE L-SE UMR 5824, F-69008 Lyon, France; lionel.perrier@lyon.unicancer.fr

⁵ Département Interdisciplinaire de soins de Support du Patient en Oncologie, Service Social, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France; sandrine.bonnard@hopital-fourviere.fr

⁶ Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France; virginie.avrillon@lyon.unicancer.fr (V.A.); paul.rebattu@lyon.unicancer.fr (P.R.); maurice.perol@lyon.unicancer.fr (M.P.)

⁷ Département d'Information Médicale, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France; frederic.gomez@lyon.unicancer.fr

⁸ Département d'Oncologie Médicale, Centre Oscar Lambret, 59000 Lille, France; g-lauridant@o-lambret.fr

⁹ Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, UMR INSERM 1052-CNRS 5286, F-69008 Lyon, France

* Correspondence: olivia.perol@lyon.unicancer.fr; Tel.: +33-(0)4-78-78-28-97

Received: 1 December 2017; Accepted: 27 December 2017; Published: 4 January 2018

Abstract: Occupational lung cancers are under-reported and under-compensated worldwide. We assessed systematic screening for occupational exposure to carcinogens combining a self-administered questionnaire and an occupational consultation to improve the detection of occupational lung cancers and their compensation. Social deprivation and the costs of this investigation were estimated. Patients with lung cancer received a self-administered questionnaire to collect their job history, potential exposure to carcinogens and deprivation. A physician assessed the questionnaire and recommended an occupational consultation if necessary. During the consultation, a physician assessed if the lung cancer was work-related and, if it was, delivered a medical certificate to claim for compensation. Over 18 months, 440 patients received the self-administered questionnaire: 234 returned a completed questionnaire and a consultation was required for 120 patients. Compensation was judged possible for 41 patients. Among the 35 medical certificates delivered, 19 patients received compensation. Nearly half the patients (46%) were assessed as socially deprived and these patients took significantly longer to return the questionnaire compared with those who were not deprived. The mean cost of the process was €62.65 per patient. Our results showed a systematic self-administered questionnaire can be used to identify patients potentially exposed to carcinogens and to improve compensation.

Keywords: lung cancer; occupational exposures; systematic self-administered questionnaire; cost analysis; social deprivation

1. Introduction

Lung cancer is the most common cancer (12.9% of all cancers) with 1.8 million new cases diagnosed worldwide annually [1]. It is the most common cause of cancer death worldwide with 1.5 million deaths reported in 2012. Tobacco consumption accounts for 80–85% of lung cancers [2,3] and secondhand smoking is also an established risk factor [4,5]. Genetic susceptibility [6], air pollution [7] and occupational exposure [6,8,9] also play a significant role in lung cancer etiology. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has identified several agents present in the occupational sector that are associated with lung cancer [10]. Synergistic carcinogenic effects of tobacco smoke with occupational exposure have also been reported [11]. Lung cancer patients have a lower socio-economic status compared with the general population [12] related to a higher prevalence of risk factors such as smoking and exposure to occupational lung carcinogens [4,13,14].

The population attributable fraction (PAF) of lung cancer deaths due to occupational carcinogens has been estimated at between 8% and 24% worldwide [15–19]. The range is wide mainly because the studies did not consider the same occupational exposure and the number of exposed workers varied over time and by country. Overall, lung cancer accounts for more than half of all occupational cancers [17,19].

Occupational cancers are largely under-reported and under-compensated; in France, only 2.3% of lung cancers (including 2.1% related to asbestos) have been compensated in 2014 [20]. Under-reporting can be explained by several factors: there is limited knowledge about occupational exposure among physicians [21] and generally, there is a lack of interest and time to collect occupational history [22]. The stigma associated with smoking [22,23], the long latency and changes in exposure patterns over time are barriers both at physician and patient levels. Patients in the most frequently-exposed socio-professional categories often overlook job-related exposure [24]. Moreover, patients with a low socio-economic status experience greater difficulty with administrative processes [22,25]. The poor prognosis of lung cancers, with a five-year survival below 20% [26], also contributes to under-reporting [24] and under compensation.

The medical and carcinogen exposure conditions defining occupational lung cancer and the compensation processes are heterogeneous among countries [27]. Several studies assessing interventions in physician practices reported that they did not substantially improve reporting of occupational diseases [21,22,28–30].

The present study assessed systematic screening of occupational exposure, combining a self-administered questionnaire (SAQ) and a specialized occupational cancer consultation to improve the detection of occupational lung cancers and their compensation as occupational disease. Social deprivation (using a specific questionnaire) and the costs of systematically investigating occupational exposure and of hospitalization for occupational lung cancer were also assessed.

2. Materials and Methods

The study was declared to the Medical Committee for Protection of Personal Data (No. 1737645). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of the Regional Comprehensive Cancer Center Léon Bérard (CLB), Lyon, France.

2.1. Study Population

Patients (male and female with no age limitation) treated at the CLB for lung cancer between March 2014 and September 2015 who spoke French were eligible. Patients managed elsewhere, or seen in the CLB for radiotherapy, diagnostic procedures, or medical second opinion were not eligible.

2.2. Self-Administered Questionnaire for Occupational Exposure Screening

Eligible patients, identified through the CLB weekly multidisciplinary lung cancer board were sent an information letter, the SAQ and a prepaid return envelope. The SAQ, which had been validated

in a sub-sample of 89 patients from the study [31], collected information about the patients' education level, job history (job-title, start and end dates, employer and sector of activity, and tasks performed) as well as exposure to 25 lung carcinogens during their career. When the patients had not returned the SAQ after three weeks, a research technician called and offered help to complete it. At reception, the SAQ was assessed by a physician to determine if a specialized occupational cancer consultation was required, based on the jobs, tasks and exposure reported by the patient. When no occupational exposure was identified, the patients were sent a personalized letter informing them that their disease was assessed as not work-related.

2.3. Individual Social Deprivation

Patients were also asked to complete the Evaluation of Deprivation and Inequalities in Health Examination Centers (EPICES) score (sent with the SAQ), a validated composite index used to measure individual deprivation [32]. The EPICES score, which is composed of 11 binary (yes/no) items covering marital status, health insurance status, economic status, family support and leisure activity, has been shown to be strongly correlated with several health indicators [32]. The score ranges from 0 (no deprivation) to 100 (maximal deprivation) with a threshold at 30.

2.4. Occupational Cancer Consultation

During the consultation, the physician collected data on the patient's job history, exposure to carcinogens, conditions, frequency, duration and level of exposure, means of protection and non-work-related risk factors (i.e., smoking history and non-occupational exposure, in particular to asbestos). In France, there is a list of occupational diseases that specifies the symptoms or pathological lesions required, the type of work known to cause the condition and the time limits for compensation claims [27]. Any disease satisfying these medical, occupational and administrative conditions is systematically assumed to be work-related, without considering any potential non-occupational factors. When the disease is not mentioned on the list or the criteria are not fully met, patients are examined by regional committees for occupational diseases recognition, who usually base their assessment on IARC Group 1 classification and consider non-occupational factors, in particular smoking [33]. In addition, patients who had been exposed to asbestos (occupational-related or not) were given a medical certificate to make a claim to the asbestos victim compensation fund (In French; *Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante*, FIVA (<http://www.fiva.fr/>)). In the study, if the physician judged the lung cancer to be occupational-related, a medical certificate, required for compensation claims, was delivered. Patients who wanted to claim for compensation were offered help from a social worker at the CLB for the claim process.

2.5. Data Collection

In addition to demographic data and data collected through the SAQ, the EPICES score and the occupational cancer consultation, we collected data on clinical and tumor characteristics and smoking history from the patient's medical record. All consultations were registered in the database of the National Network for Monitoring and Prevention of Occupational Diseases [34].

2.6. Cost Assessment

The cost assessment (in 2014 euros) was based on a bottom-up micro-costing approach from the healthcare providers perspective [35]. Three situations were used to estimate costs: the SAQ was returned by the patient and an occupational cancer consultation was required (*Situation 1*); the SAQ was returned by the patient and no consultation was required (*Situation 2*); and the SAQ was not returned by the patient after three phone calls (*Situation 3*). Data on resource consumption between the SAQ administration and the physician's evaluation during the consultation, and social worker costs, if applicable were also collected. Details are provided in Appendix A. The cost for implementing the systematic investigation of occupational exposure for lung cancers throughout

France was then estimated, based on all incident cases. The costs of occupational lung cancer hospitalizations were based on the tariffs corresponding to the *Groupes Homogènes de Malades*, which is the French equivalent of diagnosis related group (DRG). A one-year time horizon from diagnosis was used (see Supplementary Materials for more details).

2.7. Statistical Analysis

Data were analyzed using descriptive statistics, *t*-tests and Mann–Whitney tests for comparisons of quantitative data and Chi-2 and Fisher exact tests for qualitative data. All enrolled patients were included in the analysis.

One-way sensitivity analyses were conducted by varying resource consumption and unit cost parameters by $\pm 10\%$ and the results displayed in Tornado diagrams. The uncertainty surrounding costs was assessed by probabilistic sensitivity analyses using a non-parametric bootstrap method: 1000 simulated bootstrap samples were generated by independent draws for *Situations 1, 2, and 3*. All statistical analyses were performed using R (version 3) and STATA® (version 14.0 StataCorp. LP; College Station, TX, USA) software.

3. Results

Between March 2014 and September 2015, 588 of the 1028 patients who were screened by the weekly CLB multidisciplinary lung cancer board did not meet the inclusion criteria: managed in another hospital ($N = 340$); not lung cancer ($N = 81$); only radiotherapy in the CLB ($N = 46$); already had had an occupational consultation ($N = 39$); no histological confirmation ($N = 25$); benign pathology ($N = 24$); second opinion ($N = 14$); deceased ($N = 10$); severe general health deterioration ($N = 8$); and did not speak French ($N = 1$). The remaining 440 patients (43%) were enrolled.

3.1. Patients' Characteristics

The patients' characteristics are summarized in Table 1. Most patients (83%) were smokers (current/ex-smokers). Smokers were significantly younger (62.5 years (SD = 10.6)) than non-smokers (65.7 years (SD = 11.5)) ($p = 0.03$). The majority of patients were diagnosed with non-small cell lung cancer (91%) and metastatic disease (55%). No differences were observed between responders and non-responders for gender, age, cancer stage, smoking status and the patient's clinical situation (Table 2).

Table 1. Summary of patients' characteristics overall and by smoking status.

	Overall	Current or ex-Smoker	Non-Smokers	<i>p</i> Value
	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	
Total	439 ¹ (100)	367 (84)	72 (16)	
Gender				
Male	278 (63)	265 (72)	13 (18)	<0.001
Female	161 (37)	102 (28)	59 (82)	
Mean age at diagnosis (SD) ²	63.0 (10.8)	62.5 (10.6)	65.7 (11.5)	0.03
Histologic type				0.007
Non-small cell lung carcinoma	399 (91)	331 (90)	68 (94)	
Adenocarcinoma	294 (67)	232 (63)	62 (86)	
Squamous cell carcinoma	77 (18)	72 (20)	5 (7)	
Undifferentiated large-cell carcinoma	15 (3)	14 (4)	1 (1)	
NSCLC non-defined	13 (3)	13 (3)	0 (0)	
Neuroendocrine	40 (9)	36 (10)	4 (6)	
Small cell lung carcinoma	30 (7)	28 (8)	2 (3)	
Large-cell carcinoma	6 (1)	5 (1)	1 (2)	
Carcinoid	4 (1)	3 (1)	1 (2)	

Table 1. Cont.

	Overall	Current or ex-Smoker	Non-Smokers	p Value
	N (%)	N (%)	N (%)	
Stage ³				0.11
I	71 (16)	61 (17)	10 (14)	
II	38 (9)	33 (9)	5 (7)	
III	87 (20)	79 (21)	8 (11)	
IV	242 (55)	194 (53)	48 (67)	
Missing data	1 (0)		1 (1)	

¹ Smoking status was missing for 1 patient; ² SD = standard deviation (for quantitative data); ³ TNM Classification of malignant tumors, 8th Edition.

Table 2. Summary of the characteristics for self-administered questionnaire responders and non-responders.

	Responders	Non-Responders	p Value
	N (%)	N (%)	
Gender			
Men	154 (80)	125 (61)	0.31
Women	66 (34)	81 (39)	
Mean age at diagnosis (SD) ¹	63.6 (10.0)	62.4 (11.7)	0.24
Tobacco			
Non-smokers	41 (17)	31 (15)	0.58
Smokers/Former smokers	193 (83)	174 (85)	
Pack-years (mean)	39.5	38.0	0.51
Status			
Newly diagnosed	141 (60)	135 (66)	0.29
Progression	93 (40)	71 (34)	
Stage			
Localized lung cancer	111 (47)	86 (42)	0.27
Metastatic lung cancer	123 (53)	120 (58)	

¹ SD = standard deviation (for quantitative data).

3.2. Self-Administered Questionnaire

The process is presented in Figure 1. The SAQ was sent to 440 eligible patients and returned by 234 (53%): 129 without reminder; 105 after phone contact. Some patients (4%) completed the SAQ with technician's help. Among the 206 patients who did not complete the SAQ, 84 patients (19%) declared they did not feel concerned and 32 patients (7%) could not be contacted by phone after three attempts (Table 3). The average delay for returning the SAQ was 47 days. Newly diagnosed patients returned the SAQ more frequently within the first three weeks than those with disease progression ($p = 0.03$).

Table 3. Number of Self-Administered Questionnaires (SAQ) returned and reasons for non-return.

	Patients
	N (%)
Total number of SAQ sent	440 (100)
Returned by patient without reminder	129 (29)
Returned after phone call reminder	105 (24)
By patient	85 (19)
Completed during the call	18 (4)
Completed by a beneficiary (patient deceased)	2 (0)

Table 3. Cont.

	Patients N (%)
SAQ non-returned (reasons given during the phone call reminder)	174 (40)
Patient not concerned	84 (19)
Patient should have returned the SAQ but did not	32 (7)
Patient deceased	22 (5)
Fatigue	19 (4)
SAQ completed but never received	10 (2)
Patient did not want to complete the SAQ	9 (2)
Problems with French language	4 (1)
Patients already compensated	1 (0)
Patients could not be reached (after 3 attempts)	32 (7)

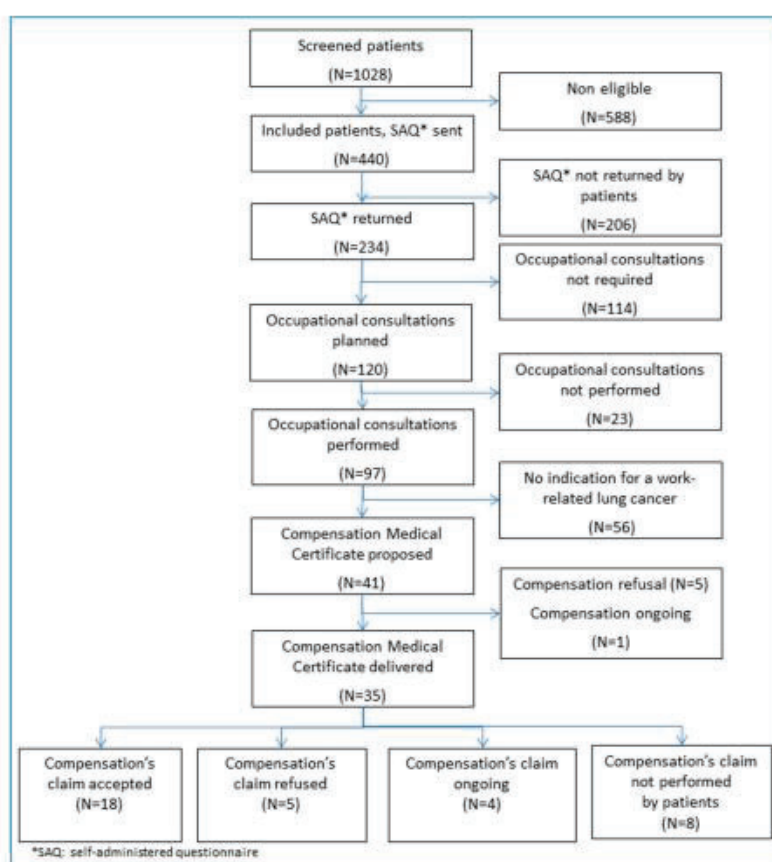


Figure 1. Study flow-chart.

The responders had an average of 3.4 jobs (range: 0–20) with a mean duration of 7.9 years (SD = 10.6) per job. A quarter of the patients reported having been exposed to at least one carcinogen during their career and 17 patients to more than five carcinogens. The most frequent carcinogens were

asbestos (25%), second-hand smoke (25%) and diesel engine exhausts (19%). An occupational cancer consultation was proposed to 120 patients (51%).

3.3. Occupational Cancer Consultation

A total of 97 of the 120 invited patients (80%) attended the consultation. The main reasons for non-attendance were death (7%), patient felt unconcerned (6%) or did not want to continue the process (6%). Among the patients who attended the consultation, 59 patients (61%) were considered to have occupational-related lung cancer. The main occupational exposures were asbestos (53%), welding fumes (13%) and diesel engine exhaust (12%). A claim for compensation was judged possible under the French system for 41 patients and the mandatory medical certificate was delivered to 35 patients. Five patients did not want to claim and one patient had already filed a claim. A compensation claim was judged impossible or unlikely to be successful for 18 patients (criteria for compensation not fulfilled and/or presence of an extra-occupational factor (i.e., smoking)) (6%); or the factor was not considered as a carcinogen in the French system (13%). For the remaining 38 patients, lung-cancer was not considered to be work-related, or no relevant occupational exposure was identified. Compensation was awarded to 19 patients (54%) (Table 4). Five claims (17%) were rejected, three are still under assessment and eight patients (23%) did not submit a claim.

Table 4. Occupations and exposures of compensated patients.

Occupations	Exposure	Imputability
Electricians in construction industry (N = 3)	Asbestos	High
	Silica	Low
	Welding fumes and gases	Low
Boilermaker/sheet metal worker (N = 1)	Asbestos	Moderate
	Asbestos	Moderate
Welders and oxy cutters (N = 2)	Asbestos	High
	Welding fumes and gases	High
	Asbestos	Moderate
Painters in construction industry, wallpaper installers (N = 2)	Welding fumes and gases	Low
	Asbestos	High
	Paint, varnish, lacquer, mastic	High
Driver of incinerators and water treatment process (N = 1)	Welding fumes and gases	Low
	Asbestos	Moderate
	Silica	Low
Nurse (N = 1)	Paint	Low
	Asbestos	Moderate
Bricklayers (N = 2)	Petroleum solvent	Low
	Ionizing radiation	Low
Automobile mechanic (N = 2)	Asbestos	High
	Crystalline silica	Moderate
	Asbestos	High
Agricultural and industrial equipment mechanic (N = 1)	Crystalline silica	Low
	Asbestos	Moderate
	Paint, varnish, lacquer, mastic	Moderate
Roofing and zinc cladding worker (N = 1)	Welding fumes and gases	Low
	Asbestos	Moderate
	Welding fumes and gases	Low
Driver of steam engines and boilers (N = 1)	Exhaust diesel	Low
	Asbestos	High
Electrical and electronic engine fitter (N = 1)	Asphalt	Moderate
	Asbestos	High
Driver of energy production equipment (N = 1)	Burning soot	Low
	Asbestos	Moderate
	Ionizing radiation	High

3.4. Individual Social Deprivation

The mean EPICES score was 28.7. Nearly half the patients (46%) had an EPICES score >30 and were considered to be socially deprived. On average, patients classified as deprived took significantly longer to return the SAQ compared with those who were not (56 days versus 38 days; $p = 0.002$) and were phoned more frequently ($p = 0.05$). The need for an occupational cancer consultation and the right to compensation were not significantly different between deprived and non-deprived patients. Among the patients who did not apply for proposed compensation, 75% were identified as deprived.

3.5. Cost Evaluation

The mean costs per patient for *Situation 1* ($N = 77$) were €190.77 (SD €96.20; 95% CI €169.9–211.6); for *Situation 2* ($N = 82$) €24.52 (SD €15.3; 95% CI €21.4–27.7); and for *Situation 3* ($N = 142$) €13.69 (SD €3.61; 95% CI €13.1–14.3) (Table 5). Analyses showed that estimated costs were most sensitive to the unit cost of physician in *Situation 1*, a 10% increase (i.e., from €1.51 to €1.67 per minute) increasing the mean total cost from €190.77 to €200.84 (see Figure 2). In *Situations 2* and *3*, costs were most sensitive to the duration of the SAQ analysis and the research technician unit cost, respectively. If we extrapolate these results to the French national level, with an incidence of 39,495 lung cancers per year [36], assuming the same distribution of patients in the three situations, the average cost would be €2,474,434, i.e., €62.65 per patient.

The mean duration of hospitalization was 40.9 days (SD 49.5; 95% CI 19.5–62.3) and the mean number of day-hospitalizations was 17.0 (SD 2.9; 95% CI 11.3–22.6). The mean annual cost of hospitalizations for occupational lung cancer was €14,778 (SD €6,312; 95% CI €11.9–17.6). The global cost for the 19 occupational lung cancer patients was €280,782. In the French context, with an incidence of 39,495 patients and a proportion of occupational lung cancers of between 9% and 18%, the annual hospitalization cost for occupational lung cancer was €52,529,140 and €105,058,280.

Table 5. Mean costs associated with systematic screening for occupational exposure in patients with lung cancer (microcosting approach).

Items	Situation 1 (N = 77)		Situation 2 (N = 82)		Situation 3 (N = 142)	
	Mean Cost per Patient (€)	Percentage of Total	Mean Cost per Patient (€)	Percentage of Total	Mean Cost per Patient (€)	Percentage of Total
Personnel costs	147.22	77.1	16.32	66.6	7.79	56.9
Information system cost	2.99	1.6	2.99	12.2	2.99	21.8
Direct costs	150.21	78.7	19.31	78.8	10.78	78.7
Structure costs	40.56	21.3	5.21	21.2	2.91	21.3
Total cost	190.77	100.0	24.52	100.0	13.69	100.0

Situation 1: SAQ returned by the patient and consultation required based on the information provided by the patient in the SAQ. *Situation 2*: SAQ returned by the patient, no consultation required. *Situation 3*: SAQ not returned by the patient after the phone-reminder.

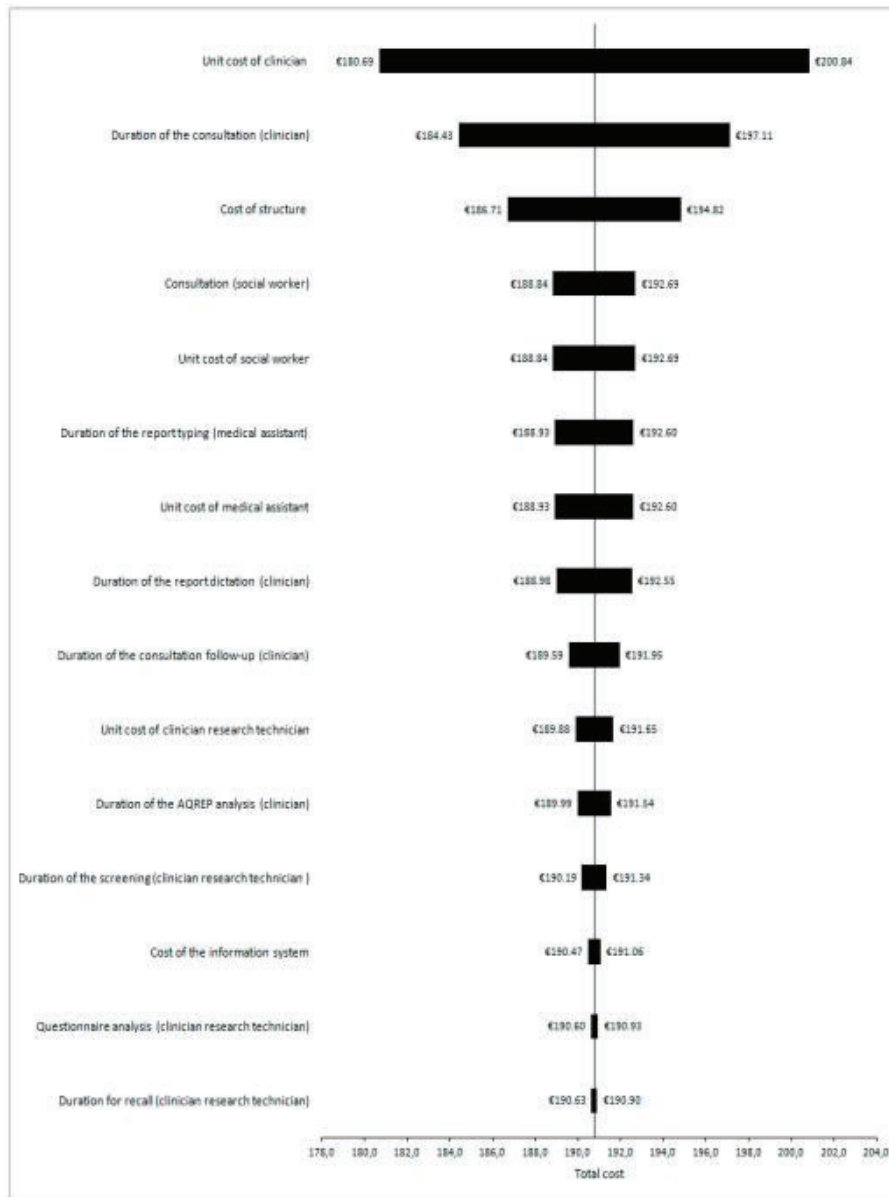


Figure 2. Tornado diagram for *Situation 1* (Self-administered questionnaire (SAQ) returned by the patient and consultation required based on the information provided by the patient in the SAQ).

4. Discussion

Our study evaluated a systematic approach to identify occupational exposure in lung cancer patients attending a comprehensive cancer center in France to improve the reporting of occupational lung cancers. A medical compensation certificate was delivered to 18% of patients in our population

and overall 8% have received compensation, to date. Our results are consistent with published estimates of the attributable fraction [15,18,19] and showed the capacity of our approach to improve compensation in lung cancer patients (i.e., 2.3% of compensated lung cancer in France in 2014 [20]). Despite its interdiction in France since 1997, asbestos is still the predominant carcinogen identified in occupational lung cancers as the incidence is estimated between 1328 and 3709 cases (i.e., 3.3 to 9.4% of lung cancers) per year and 2.1% were compensated in 2014. In our cohort, compensated occupational lung cancers related to asbestos represented 3.6% of the whole cohort and 6.8% of responders. Our results confirmed the recent estimates that more than half of occupational lung cancers are attributable to asbestos [37,38].

Near half of our responders were socially deprived, which is consistent with the literature, that shows lung cancer patients have a lower socio-economic status than the general population [12,39]. In our population, the level of deprivation may have been even higher since deprivation could be a barrier to complete the SAQ.

Our results showed that the SAQ could identify patients potentially exposed to occupational carcinogens. Since there are no specific diagnostic features for occupational-related lung cancers coupled with the confusing role of tobacco, physicians' limited time to collect occupational history, a systematic SAQ to be completed by the patient at home could be an efficient approach to improve the screening of occupational exposures and thus overcome some of the barriers previously identified [22,24,28]. In our study, 45% of the SAQs were returned after a reminder, underlying the need of patients to be helped to recall their work history, especially deprived patients. Screening using a SAQ enables patients to be selected for referral for an occupational consultation rather than referring all patients systematically which is a more optimal use of time and resources.

The French National Health Insurance compensation procedure is often longer than the life expectancy of patients with lung cancer. The procedure took generally less than three months for patients who only had a few jobs and/or those reporting substantial asbestos exposure; it was longer for patients who had numerous jobs or who have been exposed to multiple carcinogens. For these latter patients, additional information was frequently requested, sometimes in an unclear manner. Due to this administrative burden, some patients abandoned their compensation claim. The administrative procedures were particularly complex for patients who had changed from being an employee to being self-employed which, in France, also leads to a change in their health insurance affiliation, which could be another barrier to compensation claims [24]. Besides, as the assessment is only based on a national list, there are some discrepancies between the occupational exposures from IARC's group 1 carcinogens and what is possible to report and claim for compensation under the French system.

We estimated that the mean cost for the generalization of the systematic screening of occupational exposure in patients with lung cancer was €62.65 per patient. Our estimated annual costs of hospitalization for occupational lung cancer are consistent with those reported previously for France [40]. Increased transparency of the economic burden of occupational cancers for the healthcare system and society is important for the prioritization of occupational health policies and cancer prevention. The cost process could be transferable to other countries.

The low response rate to the SAQ (53%) is a limitation in our study. From their administrative records, at least 25% of the non-responders had held jobs potentially associated with exposure to occupational carcinogens. Some of the barriers we identified were similar to those previously reported [24,41]. Other barriers were also identified, such as reading comprehension, which can be associated with social deprivation, and which meant that some patients did not understand the purpose of the SAQ. In addition, although we tried to find an appointment when the patient was at the hospital, when possible, the consultation non-attendance rate was high. Eight patients (23%) with a medical certificate also abandoned the process as they did not claim for compensation. These results show the importance of accompanying the patients during the whole process, including the compensation claim. Most of the patients who came to the consultation had never heard about occupational diseases

and the possibility to claim for compensation, which is consistent with the lack of information about occupational diseases and the necessity to improve the current process for patients' rights.

More patients with a newly diagnosed lung cancer returned the SAQ than patients in progression, which may be explained by the fact that patients with progressive disease are generally tired due to cancer treatments. Sending the SAQ early after lung cancer diagnosis might thus improve the response rate.

5. Conclusions

Our study confirms the frequency of occupational exposures among patients with lung cancer, social deprivation in this population and the necessity to accompany patients during the compensation process. The information and education needs of exposed workers, patients, and healthcare professionals to improve the identification, reporting and compensation of occupational-related lung cancers must be a public health priority.

As the feasibility of our systematic screening process and its capacity to improve compensation in lung cancer patients have been demonstrated, it could be implemented in other hospitals and for other pathologies. The CLB has already started to test this process in patients with lymphoma, in collaboration with another hospital in Lyon (Centre Hospitalier Lyon Sud). In parallel, our screening process will be implemented in six comprehensive cancer centers in patients with lung cancer.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/1660-4601/15/1/65/s1, S1: Cost assessment of the systematic screening for occupational exposures: method, formulas and results.

Acknowledgments: The study received funding from The French National Cancer Institute, INCa (Convention 2013-147). Béatrice Fervers has received support through the Chair of excellence "Environment, Nutrition and Cancer" of the Rhône-Alpes Auvergne Cancéropôle (CLARA) and MERCK SERONO. The authors acknowledge all those involved in the study, especially Mélanie Varin, Marion Chrysostome, Françoise Fournier, Sarah Duval, Anouar Nechba (Centre Léon Bérard, Lyon, France), Emmanuel Fort (Université Lyon 1, Lyon, France) and Fadila Farsi (Réseau Espace Santé-Cancer). The authors also acknowledge editorial assistance from Margaret Haugh (MediCom Consult, Villeurbanne, France) funded by Centre Léon Bérard, Lyon, France.

Author Contributions: Béatrice Fervers and Barbara Charbotel designed the trial and obtained funding. Olivia Pérol developed the study protocol and fulfilled the administrative procedures. Lionel Perrier designed the cost evaluation. Virginie Avrillon, Paul Rebattu and Maurice Pérol recruited patients through the lung cancer board. Elodie Belladame was in charge of the S.A.Q. process and data management. Barbara Charbotel and Béatrice Fervers performed the occupational consultations. Sandrine Bonnard helped patients during the compensation process. Olivia Pérol performed the statistical analysis and wrote the manuscript. Lionel Perrier and Frédéric Gomez performed the cost analysis. Géraldine Lauridant was a member of the steering committee and helped to implement the process in other centers. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2012.
2. Gilhodes, J.; Belot, A.; Bouvier, A.M.; Remontet, L.; Delafosse, P.; Ligier, K.; Rogel, A. Incidence of major smoking-related cancers: Trends among adults aged 20–44 in France from 1982 to 2012. *Cancer Epidemiol.* **2015**, *39*, 707–713. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Leon, M.E.; Peruga, A.; McNeill, A.; Kralikova, E.; Guha, N.; Minozzi, S.; Espina, C.; Schüz, J. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol.* **2015**, *39*, S20–S33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Alberg, A.J.; Nonemaker, J. Who is at high risk for lung cancer? Population-level and individual-level perspectives. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *29*, 223–232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2004; Volume 83.
6. Malhotra, J.; Malvezzi, M.; Negri, E.; La Vecchia, C.; Boffetta, P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur. Respir. J.* **2016**, *48*, 889–902. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

7. Evans, J.; van, D.A.; Martin, R.V.; Burnett, R.; Rainham, D.G.; Birkett, N.J.; Krewski, D. Estimates of global mortality attributable to particulate air pollution using satellite imagery. *Environ. Res.* **2013**, *120*, 33–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Carlsten, C.; Georas, S.N. Update in environmental and occupational lung diseases 2013. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2014**, *189*, 1037–1043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Nielsen, L.S.; Baelum, J.; Rasmussen, J.; Dahl, S.; Olsen, K.E.; Albin, M.; Hansen, N.C.; Sherson, D. Occupational asbestos exposure and lung cancer: A systematic review of the literature. *Arch. Environ. Occup. Health* **2014**, *69*, 191–206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 1971; Volume 1–116.
11. Delva, F.; Andujar, P.; Lacourt, A.; Brochard, P.; Pairon, J.C. Occupational risk factors for lung cancer. *Rev. Mal. Respir.* **2016**, *33*, 444–459. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Rajer, M.; Zwitter, M.; Rajer, B. Pollution in the working place and social status: Co-factors in lung cancer carcinogenesis. *Lung Cancer* **2014**, *85*, 346–350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Dalton, S.O.; Frederiksen, B.L.; Jacobsen, E.; Steding-Jessen, M.; Osterlind, K.; Schuz, J.; Osler, M.; Johansen, C. Socioeconomic position, stage of lung cancer and time between referral and diagnosis in Denmark, 2001–2008. *Br. J. Cancer* **2011**, *105*, 1042–1048. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Menvielle, G.; Kunst, A. Social inequalities in cancer incidence and cancer survival: Lessons from Danish studies. *Eur. J. Cancer* **2008**, *44*, 1933–1937. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Boffetta, P.; Autier, P.; Boniol, M.; Boyle, P.; Hill, C.; Aurengo, A.; Masse, R.; Thé, G.D.; Valleron, A.J.; Monier, R.; et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J. Occup. Environ. Med.* **2010**, *52*, 399–406. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Dreyer, L.; Andersen, A.; Pukkala, E. Avoidable cancers in the Nordic countries. Occupation. *APMIS Suppl.* **1997**, *76*, 68–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Nurminen, M.; Karjalainen, A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand. J. Work Environ. Health* **2001**, *27*, 161–213. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Rushton, L.; Hutchings, S.J.; Fortunato, L.; Young, C.; Evans, G.S.; Brown, T.; Bevan, R.; Slack, R.; Holmes, P.; Bagga, S.; et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br. J. Cancer* **2012**, *107* (Suppl. 1), S3–S7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Steenland, K.; Burnett, C.; Lalich, N.; Ward, E.; Hurrell, J. Dying for work: The magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. *Am. J. Ind. Med.* **2003**, *43*, 461–482. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Assurance Maladie. *Risques Professionnels—Rapport Annuel 2016*; Assurance Maladie: Montreal, QC, Canada, 2016.
21. Morelle, I.; Berghmans, T.; CsToth, I.; Sculier, J.P.; Meert, A.P. Identification of occupational exposure in thoracic oncology: A Belgian experience. *Rev. Mal. Respir.* **2014**, *31*, 221–229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Verger, P.; Arnaud, S.; Ferrer, S.; Iarmarcovai, G.; Saliba, M.L.; Viau, A.; Souville, M. Inequities in reporting asbestos-related lung cancer: Influence of smoking stigma and physician's specialty, workload and role perception. *Occup. Environ. Med.* **2008**, *65*, 392–397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Viau, A.; Arnaud, S.; Ferrer, S.; Iarmarcovai, G.; Saliba, M.L.; Souville, M.; Verger, P. Factors associated with physicians' under-reporting of asbestos-related bronchopulmonary cancers. Telephone survey conducted among general practitioners and pulmonologists randomly selected in the French region of Provence-Alpes-Cote-d'Azur. *Rev. Prat.* **2008**, *58*, 9–16. [[PubMed](#)]
24. Cellier, C.; Charbotel, B.; Carretier, J.; Rebattu, P.; Fayette, J.; Perol, M.; Claude, L.; Philip, T.; Fervers, B. Identification of occupational exposures among patients with lung cancer. *Bull. Cancer* **2013**, *100*, 661–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Faller, H.; Schilling, S.; Lang, H. Causal attribution and adaptation among lung cancer patients. *J. Psychosom. Res.* **1995**, *39*, 619–627. [[CrossRef](#)]
26. Allemani, C.; Weir, H.K.; Carreira, H.; Harewood, R.; Spika, D.; Wang, X.S.; Bannon, F.; Ahn, J.V.; Johnson, C.J.; Bonaventure, A. Global surveillance of cancer survival 1995–2009, analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* **2015**, *385*, 977–1010. [[CrossRef](#)]

27. European Commission. *Report on the Current Situation in Relation to Occupational Diseases' Systems in EU Member States and EFTA/EEA Countries, in Particular Relative to Commission Recommendation 2003/670/EC concerning the European Schedule of Occupational Diseases and gathering of Data on Relevant Related Aspects*; European Commission: Brussels, Belgium, 2013.
28. Curti, S.; Sauni, R.; Spreuwers, D.; De, S.A.; Valenty, M.; Riviere, S.; Mattioli, S. Interventions to increase the reporting of occupational diseases by physicians. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Dano, H.; Skov, T.; Lynge, E. Underreporting of occupational cancers in Denmark. *Scand. J. Work Environ. Health* **1996**, *22*, 55–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Porru, S.; Carta, A.; Toninelli, E.; Bozzola, G.; Arici, C. Reducing the underreporting of lung cancer attributable to occupation: Outcomes from a hospital-based systematic search in Northern Italy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **2016**, *89*, 981–989. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Varin, M.; Charbotel, B.; Pérol, O.; Perrier, L.; Massardier-Pilonchéry, A.; Bonnard, S.; Belladame, E.; Fort, E.; Avrillon, V.; Rebattu, P.; et al. Assessment of a self administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients. *Bull. Cancer* **2017**, *104*, 559–564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Labbe, E.; Blanquet, M.; Gerbaud, L.; Poirier, G.; Sass, C.; Vendittelli, F.; Moulin, J.J. A new reliable index to measure individual deprivation: The EPICES score. *Eur. J. Public Health* **2015**, *25*, 604–609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Vandentorren, S.; Salmi, L.R.; Brochard, P. Recognition of occupational cancers: Review of existing methods and perspectives. *Bull. Cancer* **2005**, *92*, 799–807. [[PubMed](#)]
34. Bonnetere, V.; Bicout, D.; Bernardet, C.; Dupas, D.; de Clavière, C.; de Gaudemaris, R. The National Occupational illness surveillance and Prevention Network (RNV3P) and health monitoring. *Sante Publique* **2008**, *20* (Suppl. 3), S201–S210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Tan, S.S.; Rutten, F.F.; van Ineveld, B.M.; Redekop, W.K.; Hakkaart-van, R.L. Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. *Eur. J. Health Econ.* **2009**, *10*, 39–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Institut National du Cancer. *Les Cancers en France en 2014 (Data on Cancers in France in 2014)*; National Cancer Institute: Rockville, MD, USA, 2015.
37. Gilg, A.; Houot, M.; Audignon-Durand, S.; Brochard, P.; El Yamani, M.; Imbernon, E.; Luce, D.; Pilorget, C. Estimated proportion of cancers attributable to occupational exposure to asbestos in France: Using matrices developed under the program Matgéné. *Bull. Épidémiol. Hebd.* **2015**, *3–4*, 66–72.
38. Ahn, Y.S.; Jeong, K.S. Epidemiologic characteristics of compensated occupational lung cancers among Korean workers. *J. Korean Med. Sci.* **2014**, *29*, 1473–1481. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Caposole, M.Z.; Miller, K.; Kim, J.N.; Steward, N.A.; Bauer, T.L. Elimination of socioeconomic and racial disparities related to lung cancer: Closing the gap at a high volume community cancer center. *Surg. Oncol.* **2014**, *23*, 46–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Mc Guire, A.; Martin, M.; Lenz, C.; Sollano, J.A. Treatment cost of non-small cell lung cancer in three European countries: Comparisons across France, Germany, and England using administrative databases. *J. Med. Econ.* **2015**, *18*, 525–532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. De Lamberterie, G.; Maitre, A.; Goux, S.; Brambilla, C.; Perdrix, A. How do we reduce the under-reporting of occupational primary lung cancer. *Rev. Mal. Respir.* **2002**, *19*, 190–195. [[PubMed](#)]



© 2018 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

D. Article n° 3 : Moteurs et freins à la démarche de reconnaissance en maladie professionnelle

Motivations and obstacles to occupational disease claims in lung cancer patients: an exploratory psychosocial study

Manon Britel^{1*}, Olivia Pérol^{2*}, Stéphanie Blois Da Conceição^{3,4}, Manon Ficty³, Houria Brunet³, Virginie Avrillon⁵, Barbara Charbotel^{6,7}, Béatrice Fervers^{1,2}

*Contribution des auteurs : Manon Britel et Olivia Pérol ont collaboré de façon égale à ce travail, alors qu'elles apparaissent par ordre alphabétique dans la liste des auteurs

¹ INSERM UMR 1052 – Centre de Recherche en Cancérologie – 28 rue Laennec Cheney A, 1er étage – 69008 Lyon.

² Centre Léon Bérard – Département Cancer et Environnement – 28 rue Laennec – 69373 Lyon cedex 08 – France.

³ Institut de Psychologie – Département Psychologie – 5 avenue Pierre Mendès-France – 69676 Bron cedex – France.

⁴ Laboratoire « Parcours, Santé, Systémique » (P2S) – 7-11 rue Guillaume Paradin – 69372 Lyon cedex 08 – France.

⁵ Centre Léon Bérard – Département d'Oncologie Médicale – 28 rue Laennec – 69373 Lyon cedex 08 – France.

⁶ INRETS – Université Claude Bernard Lyon 1, UMRESTTE UMR T 9405 – 25 avenue François Mitterrand – 69675 Bron Cedex – France.

⁷ Hospices civils de Lyon – Centre Hospitalier Lyon Sud – 165 Chemin du Grand Revoyet – 69495 Pierre-Bénite – France.

Référence :

Britel M, **Pérol O**, Blois Da Conceicao S, Ficty M, Brunet H, Avrillon V, Charbotel B, Fervers B. Motivations and obstacles to occupational disease claims in lung cancer patients: an exploratory psychosocial study. *Sante Publique*. 2017 Oct 2;29(4):569-578.

Moteurs et freins à la reconnaissance en maladie professionnelle des patients atteints de cancers bronchiques : une étude psychosociale.

Manon Britel, Olivia Pterol, Stéphanie Blois da Conceição, Manon Ficty, Houria Brunet, Virginie Avrillon, Barbara Charbotel, Béatrice Fervers

► **To cite this version:**

Manon Britel, Olivia Pterol, Stéphanie Blois da Conceição, Manon Ficty, Houria Brunet, et al.. Moteurs et freins à la reconnaissance en maladie professionnelle des patients atteints de cancers bronchiques : une étude psychosociale.. Santé publique (Vandoeuvre-lès-Nancy, France), 2017, 29 (4), pp.569-578. <10.3917/spub.174.0569>. <hal-01714639>

HAL Id: hal-01714639

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01714639>

Submitted on 22 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**MOTEURS ET FREINS À LA RECONNAISSANCE EN MALADIE
PROFESSIONNELLE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS
BRONCHIQUES : UNE ÉTUDE PSYCHOSOCIALE**

Manon Britel, Olivia Pérol, Stéphanie Blois Da Conceição, Manon Ficty, Houria Brunet, Virginie Avrillon, Barbara Charbotel, Béatrice Fervers

S.F.S.P. | « Santé Publique »

2017/4 Vol. 29 | pages 569 à 578

ISSN 0995-3914

Article disponible en ligne à l'adresse :

<https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2017-4-page-569.htm>

Pour citer cet article :

Manon Britel *et al.*, « Moteurs et freins à la reconnaissance en maladie professionnelle des patients atteints de cancers bronchiques : une étude psychosociale », *Santé Publique* 2017/4 (Vol. 29), p. 569-578.
DOI 10.3917/spub.174.0569

Distribution électronique Cairn.info pour S.F.S.P..

© S.F.S.P.. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

Moteurs et freins à la reconnaissance en maladie professionnelle des patients atteints de cancers bronchiques : une étude psychosociale

Motivations and obstacles to occupational disease claims in lung cancer patients: an exploratory psychosocial study

Manon Britel^{1*}, Olivia Pérol^{2*}, Stéphanie Blois Da Conceição^{3,4}, Manon Ficty³, Houria Brunet³, Virginie Avrillon⁵, Barbara Charbotel^{6,7}, Béatrice Fervers^{1,2}

➔ Résumé

Objectifs : Bien que 10 à 20 % des cancers bronchopulmonaires seraient liés au travail, 60 % d'entre eux ne seraient pas indemnisés en maladie professionnelle. La démarche de reconnaissance est souvent méconnue des patients, néanmoins d'autres facteurs peuvent expliquer cette sous-déclaration. L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs psychosociaux pouvant influencer le souhait des patients d'entreprendre une démarche de demande de reconnaissance.

Méthodes : Une étude de cas réalisée à partir d'entretiens semi-directifs, analysés thématiquement, a été menée auprès de huit patients atteints d'un cancer bronchique, inclus dans une cohorte visant à repérer systématiquement les expositions professionnelles et à proposer le cas échéant une démarche de reconnaissance.

Résultats : Sept patients interrogés connaissaient les cancers professionnels, néanmoins la plupart d'entre eux ne font pas de lien entre des expositions passées et leur maladie actuelle. Les patients ont évoqué une démarche longue, complexe, pour un enjeu souvent abstrait. Un attachement fort à l'entreprise a été mentionné par plusieurs d'entre eux.

Conclusion : La démarche de reconnaissance est souvent perçue comme une procédure contre l'employeur pour les patients qui ne les jugent pas responsables de leur état. Le contexte du cancer bronchique est également un frein à la démarche, tant sur le plan des traitements lourds et des effets secondaires, du pronostic sombre à moyen terme, que le poids du tabagisme dans l'origine de cette pathologie. Face aux freins identifiés, la motivation financière et le rôle d'accompagnement des professionnels de santé sont des éléments pouvant favoriser la déclaration en maladie professionnelle.

Mots-clés : Cancer bronchique primitif; Maladies professionnelles; Demande de reconnaissance; Indemnisation des accidents du travail et des maladies professionnelles; Eclairage psychosocial.

➔ Abstract

Purpose: The proportion of lung cancers with an occupational origin has been estimated to be between 10 and 20%. They are largely under-reported, as 60% are not compensated as occupational disease. Although most patients are not familiar with the process of compensation, other factors could explain this under-reporting. The aim of this study was to identify psychosocial factors that could impact patients with occupational lung cancer to claim for compensation.

Methods: We conducted a case study involving semi-structured interviews with eight lung cancer patients enrolled in a cohort designed to systematically screen occupational exposures and propose claims for compensation to work-related cancer patients. **Results:** Seven interviewed patients were familiar with occupational cancers, but most of them did not believe that past exposure could be related to their current disease. Patients associated compensation claims with a long and complex procedure for an abstract purpose. Several patients expressed a certain attachment to their employers.

Conclusion: Interviewed patients often considered compensation claims to be a grievance procedure against the employers whom they did not consider to be responsible for their disease. Lung cancer is itself an obstacle to compensation considering the aggressive treatments and related adverse events, the poor medium-term prognosis and the predominant role of smoking in the etiology of the disease. Patients mentioned the financial compensation and the role of healthcare professionals as key elements to motivate them to claim for compensation.

Keywords: Bronchial neoplasm; Occupational disease; Compensation claim; Workers' compensation; Psychosocial aspects.

* **Contribution des auteurs :** Manon Britel et Olivia Pérol ont collaboré de façon égale à ce travail, alors qu'elles apparaissent par ordre alphabétique dans la liste des auteurs.

¹ INSERM UMR 1052 - Centre de Recherche en Cancérologie - 28 rue Laennec Cheney A, 1^{er} étage - 69008 Lyon.

² Centre Léon Bérard - Département Cancer et Environnement - 28 rue Laennec - 69373 Lyon cedex 08 - France.

³ Institut de Psychologie - Département Psychologie - 5 avenue Pierre Mendès-France - 69676 Bron cedex - France.

⁴ Laboratoire « Parcours, Santé, Systémique » (P2S) - 7-11 rue Guillaume Paradin - 69372 Lyon cedex 08 - France.

⁵ Centre Léon Bérard - Département d'Oncologie Médicale - 28 rue Laennec - 69373 Lyon cedex 08 - France.

⁶ INRETS - Université Claude Bernard Lyon 1, UMR ESTE UMR T 9405 - 25 avenue François Mitterrand - 69675 Bron Cedex - France.

⁷ Hospices civils de Lyon - Centre Hospitalier Lyon Sud - 165 Chemin du Grand Revoyet - 69495 Pierre-Bénite - France.

Correspondance : M. Britel
manon.britel@inserm.fr

Réception : 02/03/2017 - Acceptation : 20/06/2017

Introduction

En France, on estime que 10 à 20 % des cancers broncho-pulmonaires (CBP) seraient liés au travail [1-3]. Bien que le tabagisme soit le premier facteur de risque des CBP, de nombreuses substances cancérigènes présentes dans l'environnement professionnel ont été reconnues comme cancérigène avéré chez l'Homme pour les CBP [4]. Si le nombre d'indemnités des cancers d'origine professionnelle a progressé ces dernières années, 60 % des CBP ne seraient ni repérés ni indemnisés [5].

Il n'existe pas de critère diagnostique permettant de confirmer l'origine professionnelle d'un cancer. De plus, la diversité des expositions professionnelles et la grande mobilité professionnelle des populations les plus à risque limitent les possibilités de retracer l'histoire professionnelle et de repérer ces expositions, notamment lorsque le cancer survient après la cessation d'activité. A ces difficultés s'ajoutent souvent un manque de sensibilisation des médecins ainsi que la méconnaissance du lien possible entre travail et cancer par les patients [6].

En cas d'exposition professionnelle avérée, des facteurs entraînant un abandon de la démarche de déclaration en maladie professionnelle (DMP) ont été mis en évidence : fatigue, éloignement géographique, méconnaissance des dispositions médico-légales, décès, ainsi qu'une réticence des patients à entreprendre des démarches administratives qu'ils jugent longues et aléatoires [1, 7, 8]. Ces difficultés soulignent un besoin d'information et d'accompagnement pour les patients et leurs proches. Le rôle moteur du médecin dans l'initiation de la DMP a d'ailleurs été mis en évidence [8, 9].

Si ces études nous éclairent sur les freins à la DMP, peu d'entre elles se sont penchées sur les déterminants psychosociaux pouvant être impliqués. La psychologie sociale et la psychologie de la santé peuvent apporter un éclairage pertinent dans la compréhension des motivations et des freins intervenant dans cette démarche. Ces apports nous permettent notamment d'envisager le rôle des processus d'ajustement à la maladie dans l'engagement ou non d'un patient dans une démarche de DMP. Parmi ces processus, la recherche de sens face à l'expérience vécue vise à comprendre ce que la maladie symbolise dans la vie du patient [10]. Réalistes ou non, ces croyances revêtent une dimension adaptative dans la mesure où elles visent à mieux appréhender, expliquer et tenter de maîtriser la situation. C'est le cas des attributions causales. Internes, il s'agit de trouver une cause à l'événement qui soit propre à

soi, son comportement, alors qu'une attribution causale externe trouvera la cause dans un élément du contexte [11-14].

La théorie des perspectives psychologiques permet également de donner du sens aux situations vécues par un individu car elle apporte l'idée d'une fluctuation, d'une distance, qui peut être psychologique, sociale, temporelle ou encore probabiliste. Ainsi, le rapport que peut avoir une personne au temps est socialement construit et socialement normé [15, 16]. Une personne ne pouvant se projeter dans le présent, ne pourra ni envisager les bénéfices futurs de l'aboutissement d'une DMP, ni se projeter dans le passé pour analyser les situations d'exposition qu'elle a vécues [17-19].

L'objectif de cette étude qualitative exploratoire était d'identifier et de comprendre les moteurs et les freins pouvant participer à la volonté d'entreprendre, de ne pas entreprendre ou d'interrompre la DMP du point de vue des patients.

Dispositif de repérage des CBP d'origine professionnelle

Depuis 2009, le Centre Léon Bérard (CLB - Lyon) a mis en place avec le Centre de consultation des pathologies professionnelles du CHU de Lyon, une consultation « cancers professionnels » visant à améliorer le repérage des expositions professionnelles des patients atteints de cancer et le cas échéant, la déclaration des cancers d'origine professionnelle. Un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles (AQREP) est systématiquement envoyé aux patients atteints d'un CBP, afin d'identifier ceux à risque d'exposition à voir dans le cadre de cette consultation. Les patients sont invités à indiquer leur parcours professionnel et s'ils pensent avoir été exposés professionnellement à des cancérigènes pulmonaires. Une consultation est proposée aux patients mentionnant une exposition ou des emplois à risque d'exposition, ainsi qu'à ceux pour lesquels des compléments d'information sont nécessaires.

Deux évaluations ont été menées, permettant d'obtenir des résultats conformes à ceux de la littérature en termes de prévalence des expositions professionnelles dans cette population [7, 20]. La deuxième évaluation « Propoumon » a été menée en 2014-2015 sur 440 patients [20] dont 53 % ont renvoyé l'AQREP complété. Une consultation a été réalisée pour 97 patients (41 %) : 41 se sont vus proposer une DMP dont cinq qui l'ont refusée et un qui l'avait déjà initiée. À ce jour, 18 patients ont obtenu une reconnaissance de leur CBP en maladie professionnelle et huit n'ont pas déposé la demande auprès de l'Assurance maladie.

Méthodes

Les participants à la présente étude étaient des patients pris en charge au CLB pour un CBP, inclus dans Propoumon. Plusieurs situations relatives à la DMP ont été distinguées : patients ayant obtenu une reconnaissance en maladie professionnelle (groupe 1) ; patients s'étant vus proposer une DMP lors de la consultation mais n'ayant pas souhaité la faire auprès de l'Assurance maladie (groupe 2A) ; patients ayant répondu à l'AQREP et pour lesquels il existait une indication de consultation après analyse de l'AQREP par le médecin mais n'ayant pas souhaité s'y rendre (groupe 2B) ; patients n'ayant pas répondu à l'AQREP (groupe 3).

La sélection a été réalisée à partir des données de Propoumon pour identifier des patients éligibles dans chacun des groupes. L'étude a été proposée aux patients lors de leur traitement en hôpital de jour. L'objectif de l'étude leur a été exposé et un formulaire de consentement leur a été remis.

Afin de mieux rendre compte des freins et des motivations associés à l'engagement dans une DMP, une approche qualitative a été privilégiée, permettant de décrire le vécu subjectif des patients à travers un entretien individuel semi-directif [21, 22]. Le guide d'entretien abordait trois thèmes principaux : le parcours de soin, le parcours professionnel et la maladie professionnelle. Les entretiens ont été retranscrits et les données anonymisées. Une analyse thématique de contenu a été réalisée à l'aide du logiciel NVivo (version 10) (QSR International) [23].

Résultats

Huit entretiens ont été réalisés, auprès de patients âgés de 41 à 78 ans : deux ont obtenu une reconnaissance de leur cancer en maladie professionnelle (groupe 1), quatre ont interrompu la procédure (deux ont refusé la DMP proposée en consultation (groupe 2A), deux n'ont pas souhaité se rendre à la consultation proposée (groupe 2B))

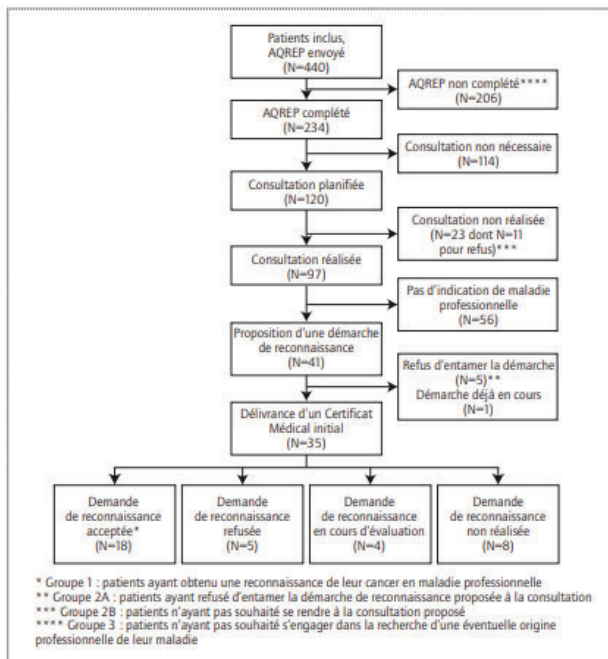


Figure 1 : Flow chart des patients inclus dans Propoumon

et deux n'ont pas souhaité s'engager dans la recherche d'une éventuelle origine professionnelle de leur maladie (groupe 3).

Groupe 1 : patients reconnus en maladie professionnelle

Le premier patient était un homme de 74 ans, marié et père de trois enfants, n'ayant jamais fumé. Il est atteint d'un adénocarcinome bronchique primitif métastatique depuis 2014.

Le patient a exercé la profession de tôlier-chaudronnier sans protection spécifique, pendant 41 ans, dans la même entreprise. Il a été exposé à l'amiante et aux fumées de soudage toute sa carrière. Selon lui, son cancer résulte de son exposition à l'amiante.

Il avait mentionné ces expositions dans l'AQREP, ce qui justifiait la proposition d'une consultation. La consultation a permis de confirmer ces expositions et une DMP, au titre de l'exposition à l'amiante, lui a été proposée.

Le patient connaissait la DMP et l'a entreprise grâce à l'aide des professionnels dans le cadre de Propoumon, notamment celle de l'assistante sociale qui l'a accompagné tout au long du processus. Il ne l'aurait pas entreprise par lui-même, étant défaitiste vis-à-vis de son issue et persuadé que très peu de demandes aboutissent. Il a évoqué un attachement fort à son entreprise et ne souhaitait entreprendre la démarche qu'avec l'assurance que celle-ci ne ferait pas de tort à son employeur. Selon lui, sa demande a abouti d'une part grâce à l'amiante trouvée dans ses poumons et d'autre part parce qu'il n'a eu qu'un seul employeur. Bien que le patient n'ait pas fait la démarche avec une motivation économique, il a souligné l'importance de la rente obtenue lui permettant de mettre sa femme à l'abri en cas de décès.

Le second patient était un homme de 46 ans, divorcé et père d'un fils de 6 ans. Ce patient est un ancien fumeur (15 paquets-années (PA)¹), de tabac et de cannabis, sevré depuis l'annonce de son diagnostic. Il est atteint d'un adénocarcinome bronchique primitif métastatique, diagnostiqué en 2013.

Le patient est électricien et a travaillé toute sa carrière dans une seule entreprise. Il a exprimé pendant l'entretien qu'il se sentait bien dans son environnement professionnel et appréciait son métier. Il a été exposé à l'amiante durant 18 ans. Il connaissait les risques de son métier vis-à-vis de l'amiante et a avoué avoir eu tendance à les négliger. Le

patient attribue principalement sa maladie à son environnement de travail mais pense que l'élément déclencheur a été la séparation avec son fils.

Il a indiqué dans l'AQREP avoir été exposé à l'amiante, ayant motivé une proposition de consultation. Une démarche de DMP lui a été proposée au titre d'une exposition à l'amiante.

Il connaissait la DMP par son employeur qu'il estime avoir bien informé ses salariés. C'est néanmoins grâce au dispositif Propoumon qu'il a entamé cette démarche. Celle-ci fut rapide, grâce au fait qu'il n'avait eu qu'un seul employeur selon lui. Le patient a évoqué la motivation d'entreprendre cette démarche pour résoudre un problème causé par son environnement de travail, mais pas par rancœur vis-à-vis de son employeur. Il a cependant évoqué une certaine inquiétude dans la perception que son entreprise aurait de sa démarche. Sa motivation était financière, avec l'idée d'assurer une sécurité financière à son fils, notamment à cause de sa maladie et d'un avenir incertain.

Groupe 2A : patients ayant refusé la DMP proposée en consultation

La première patiente, âgée de 68 ans, non fumeuse, est mariée et n'a pas d'enfant. Elle a indiqué pendant l'entretien que plusieurs personnes de son entourage ont eu la même pathologie dont son mari et son père. Elle a expliqué ne pas parvenir à se projeter dans l'avenir et ne vivre que dans le présent. Elle est suivie pour un adénocarcinome bronchique primitif métastatique, diagnostiqué en 2013.

Cette patiente a exercé la profession de secrétaire dans différentes entreprises. Elle a été exposée au tabagisme passif toute sa carrière et au radium dans un cabinet de radiologie. Elle pense que le tabagisme passif peut être responsable de sa maladie. Néanmoins, le processus d'attribution causale ne semblait pas saillant chez cette patiente qui considère que le fait de chercher la cause de sa maladie n'allait pas la guérir.

Elle avait mentionné dans l'AQREP une exposition au tabagisme passif et au radium, ce qui a motivé une consultation chez cette patiente non fumeuse. Une DMP au titre de l'exposition aux rayonnements ionisants lui a été proposée mais la patiente l'a refusée.

Elle avait connaissance, avant l'étude Propoumon, de l'existence des cancers professionnels. Même si elle avait complété l'AQREP, elle voyait la démarche comme un acte très procédurier, comme le fait de « porter plainte ». Malgré la volonté de son mari d'entamer cette procédure, la

¹ Unité de mesure de la consommation de tabac. Calcul du nombre de paquets-années: nombre de paquets fumés par jour × nombre d'années.

patiente a refusé de déposer un dossier de DMP s'estimant trop âgée, ne se projetant pas dans l'avenir, et considérant que la démarche n'allait pas la faire guérir. Elle aurait pu la faire plus jeune, uniquement pour des raisons économiques, bien qu'elle juge le gain financier peu important par rapport à l'énergie nécessaire à la réalisation de la démarche.

Le second patient était un homme de 79 ans, marié et père de trois enfants. Il a fumé pendant 20 ans (50 PA) et est sevré depuis de nombreuses années. Il est traité depuis deux ans pour un adénocarcinome bronchique primitif.

Aujourd'hui retraité, il a exercé la profession de soudeur dans plusieurs entreprises et dans une ferme. Il estime avoir été professionnellement exposé aux fumées de soudage, à l'amiante et au trichloréthylène. Le patient attribue sa maladie principalement à son travail mais évoque également le rôle probable du tabac.

Il a mentionné ces trois expositions professionnelles dans l'AQREP, ce qui a justifié une consultation. La consultation a permis de retenir une exposition à l'amiante et aux fumées de soudage. À l'issue de la consultation, une DMP lui a été proposée au titre de l'exposition à l'amiante, que le patient a refusée.

Le patient connaissait les cancers professionnels. Il n'a pas souhaité entamer de DMP pour deux raisons : la première liée à son âge ; la seconde liée à la démarche elle-même qu'il jugeait très longue et complexe notamment du fait que les entreprises dans lesquelles il a travaillé n'existent plus aujourd'hui, et que la preuve du lien professionnel ne pourra donc pas être apportée. Il n'a pas mentionné d'intérêt personnel dans la démarche, notamment financier, mais a souligné qu'il aurait pu l'entreprendre dans un but de contribuer à la prévention, pour identifier des facteurs pouvant entraîner la maladie.

Groupe 2B : patients ayant retourné l'AQREP mais ayant refusé de se rendre à la consultation

La première patiente était âgée de 64 ans, divorcée, sans enfant. Elle considère avoir une attitude de battante face à la maladie. Elle est fumeuse (35 PA), non sevrée. Cette patiente est atteinte d'un adénocarcinome bronchique avec métastases cérébrales, diagnostiqué en 2015.

La patiente a exercé la profession de barmaid durant 36 ans, et est désormais secrétaire depuis cinq ans. Son métier a une place importante pour elle, d'autant plus qu'elle vit seule. Bien qu'elle estime avoir pu être exposée au tabagisme passif dans les bars, elle attribue son cancer au fait d'avoir fumé.

Elle avait déclaré cette exposition au tabagisme passif dans l'AQREP. Le tabagisme passif étant un facteur de risque de CBP, cette exposition professionnelle peut dans de rares cas permettre une reconnaissance chez des non-fumeurs. La consultation avait été proposée dans un objectif d'information, pour apporter des précisions sur des niveaux de risque très différents entre le tabagisme actif et l'exposition au tabagisme passif sur le lieu professionnel. Néanmoins, la patiente n'a pas souhaité s'y rendre.

La patiente ne connaissait pas particulièrement la DMP. Elle a complété l'AQREP mais ne s'est pas véritablement sentie concernée et ne s'est donc pas rendue à la consultation qui lui était proposée. Elle associait les maladies professionnelles uniquement à l'amiante et n'envisageait pas d'autres expositions potentielles. De plus, elle voyait la démarche comme un acte contre l'entreprise et n'avait pas envie d'entreprendre une action contre un de ses anciens employeurs, ayant toujours été en bons termes avec eux.

La seconde patiente était âgée de 41 ans, vivant en concubinage et mère de deux filles. Elle garde le moral face à la maladie, vit dans le présent, elle dit ne pas en avoir peur mais, ne l'évoque jamais directement. Elle fume du tabac depuis l'âge de 12 ans (27 PA) et a fumé du cannabis occasionnellement. Elle est atteinte d'un adénocarcinome bronchique métastatique depuis deux ans.

Elle exerce la profession de chanteuse. Au cours de l'entretien, la patiente a évoqué une possible exposition aux fumigènes lors de ses spectacles. Elle a également mentionné de nombreuses expositions environnementales (habitation avec de l'amiante, à proximité de vignes, moisissures, pollution). Bien que fumeuse, elle n'attribue pas sa maladie au tabac.

Dans l'AQREP, la patiente a indiqué des expositions à des fumées de soudage et aux peintures dans le cadre de travaux ponctuels ainsi que la présence d'amiante dans son habitation. Elle n'a pas mentionné les fumigènes. Si les informations fournies ne permettaient *a priori* pas de DMP, une consultation lui a été proposée dans un objectif d'informations complémentaires sur les expositions notamment l'exposition environnementale à l'amiante.

La patiente connaissait les cancers d'origine professionnelle, notamment liés à l'amiante et aux peintures. Elle a complété l'AQREP dans le but de retracer ce qu'elle avait fait dans sa vie et voir personnellement ce qui avait pu entraîner son cancer. Elle a indiqué ne pas avoir poursuivi la démarche pour deux raisons : elle estimait avoir été exposée à des facteurs plus environnementaux que professionnels, notamment des pesticides dans les vignes ; de plus, comme le lien entre les fumigènes et le CBP n'est pas établi, la DMP ne lui semblait pas possible. La patiente a également évoqué la

complexité de retracer sa carrière professionnelle, impliquant plusieurs employeurs, et ceci dans un contexte de fatigue et de troubles de la mémoire. Elle aurait pu l'entreprendre si on lui avait dit qu'il pouvait exister un lien entre les fumigènes et sa maladie, pour des raisons économiques afin de mettre ses deux filles à l'abri financièrement. Elle a également évoqué la démarche comme une attaque contre l'employeur, à qui elle ne souhaitait pas porter préjudice.

Groupe 3 : patients n'ayant pas répondu à l'AQREP malgré une relance téléphonique

Le premier patient était âgé de 71 ans, non-fumeur, marié, sans enfant. Il a indiqué pendant l'entretien que malgré son cancer, il restait actif et positif, deux éléments lui paraissant clés dans la gestion de la maladie. Le patient est atteint d'un adénocarcinome bronchique métastatique et est traité depuis six ans.

Le patient était décolleur mécanique et a eu sa propre entreprise. Il est aujourd'hui retraité. Il a évoqué dans l'entretien avoir pu être exposé aux fumées et au trichloréthylène, utilisé pour le nettoyage des pièces mécaniques. Il dit avoir fait attention à la sécurité dans son entreprise et avoir installé des aérateurs. Il a toujours entretenu de bons rapports professionnels. Selon lui, son cancer est lié à un choc psychologique provoqué par le décès de son père et des désaccords familiaux importants lui ayant procuré beaucoup de stress.

Le patient n'a pas complété l'AQREP par oubli. Il connaissait les pathologies professionnelles mais ne semblait pas connaître en détail la DMP. Pour lui, cette démarche est uniquement entreprise par des personnes procédurières souhaitant accuser leur entreprise. Il est d'avis que cette démarche est rarement légitime puisque les salariés acceptent un travail en connaissance de cause sur les risques et qu'il n'est pas possible de prouver que la maladie est clairement liée à l'exposition professionnelle. Les seuls cas pouvant justifier une démarche, selon lui, sont les salariés n'ayant pas eu le choix de réaliser certaines tâches (le patient ayant cité l'exemple d'une personne ayant travaillé sur des essais nucléaires) mais que, dans ce cas, la procédure devrait être entamée par plusieurs personnes s'unissant pour une démarche commune. Les motivations sont pour lui financières et pour faciliter la prévention.

Le second patient était un homme de 71 ans, divorcé, et père de cinq enfants. C'est un ancien gros fumeur (120 PA), sevré depuis plus de 10 ans. Ce patient est pris en charge depuis un an pour un adénocarcinome bronchique métastatique.

Ce patient était militaire et a été prisonnier de guerre durant plusieurs années. Il a ensuite travaillé dans une entreprise de textile dans laquelle il évoque une possible exposition à des agents toxiques, puis il est passé chef d'équipe. A partir de ce moment, le patient considère ne plus avoir travaillé mais « avoir fait travailler les autres ». Ayant été traité pour du diabète peu de temps avant l'apparition de son cancer, il attribue ce traitement à l'apparition de son cancer. Se considérant comme n'ayant que très peu travaillé, le patient ne fait aucun lien entre son travail et sa maladie.

Le patient s'est souvenu avoir reçu l'AQREP. Il ne l'a pas complété car il ne se sentait pas concerné par ce type de démarche. Il connaissait l'existence des maladies professionnelles en amont de l'étude. Recevant différentes aides dans le cadre de sa prise en charge, il dit ne pas avoir eu d'incitation financière à entamer la procédure mais pense tout de même que c'est la principale motivation de ceux qui l'entament.

Discussion

Cette étude a investigué les moteurs et les freins relatifs à la DMP, analysés lors des entretiens réalisés auprès de huit patients atteints d'un CBP et suivis dans un centre de lutte contre le cancer. Les données recueillies permettent de dresser plusieurs constats quant aux facteurs psychosociaux intervenant dans la DMP. Ces observations permettent d'apporter des éléments ayant une influence sur la prise de décision des patients atteints d'un CBP d'entreprendre ou non la DMP.

Les motivations et moteurs de la DMP

Obtenir une compensation financière

Cinq patients ont évoqué des motivations financières pour réaliser la démarche, qu'il s'agisse de motivations personnelles ou de celles de leurs proches. Une seule de ces personnes a réellement réalisé la démarche. L'indemnisation des patients par la Sécurité Sociale est fonction du taux d'incapacité et du salaire antérieur. Pour les patients atteints d'un CBP en lien avec une exposition à l'amiante, le Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA) complète l'indemnisation. Actuellement, le montant moyen d'indemnisation par le FIVA est de 152 K€ pour les CBP

[24]. La motivation principale des patients interrogés semble de mettre leurs proches à l'abri du besoin. Cette motivation peut s'expliquer par le fait que le patient a conscience que son pronostic vital est engagé. Ainsi, il sait que l'obtention d'un dédommagement financier ne lui profitera pas directement. Dans ce cas, le moteur financier à réaliser la démarche peut trouver une explication dans la théorie des perspectives, notamment chez les personnes ayant une capacité d'abstraction élevée. Cette capacité d'abstraction leur permet de supporter des coûts à court terme pour envisager des bénéfices à long terme, c'est-à-dire de ne plus mettre que leur traitement au premier plan pour permettre l'indemnisation financière liée à la DMP pour leurs proches.

Rôle des professionnels de santé

Sept des huit patients ont déclaré connaître l'existence de la DMP en amont du dispositif de repérage. Bien que tous les patients aient évoqué un possible contact à des substances cancérigènes au cours de leur carrière professionnelle, aucun d'entre eux n'avait pris l'initiative de se renseigner sur l'origine de sa pathologie, ni de réaliser cette démarche par lui-même. Malgré la fatigue liée aux traitements, les patients restent volontaires vis-à-vis de cette démarche puisque 53 % des patients inclus dans Propoumon avaient accepté de compléter l'AQREP, envoyé à leur domicile par des professionnels de santé. Les études réalisées sur les dispositifs de repérage ont permis d'identifier des barrières à toutes les étapes et soulignent l'importance des professionnels de santé sur leur rôle d'information et d'accompagnement des patients, notamment face aux démarches administratives complexes [1, 7, 19, 20, 25]. Leur rôle peut s'apparenter à une forme de soutien social positivement perçu par le patient. Ce phénomène est renforcé par le fait que les patients les considèrent comme une source d'information légitime. Dans certains cas, le rôle des professionnels va au-delà du soutien social en termes d'accompagnement, ceux-ci endossant une partie des démarches administratives des patients. Le but de cette aide est de limiter les coûts représentés par la DMP pour le patient et ainsi lui permettre d'accepter plus facilement d'entreprendre ou d'aller au bout de la démarche. C'est le cas du premier patient du groupe 1, qui a précisé qu'il n'aurait pas été au bout du processus sans l'accompagnement d'une assistante sociale tout au long de la démarche. Celle-ci intervenant lors de la dernière phase du dispositif, le rôle des professionnels de santé en amont, dès l'apparition de la maladie, de repérage et d'information auprès des patients est capital.

Les freins possibles à la DMP

Surinvestissement du présent et du temps des traitements

Constituer un dossier de DMP est perçu par les patients comme particulièrement coûteux en termes d'investissement moral. Cela leur demande une énergie trop importante car pour eux, cette énergie devant être exclusivement centrée sur le présent pour lutter contre leur cancer. La démarche est même perçue par certains patients comme un fardeau supplémentaire à la maladie. Plusieurs patients ont évoqué des démarches administratives lourdes, ce qui est effectivement le cas pour la plupart des DMP. Par ailleurs, ces démarches nécessitent de se projeter à la fois dans un passé relativement éloigné pour retracer le parcours professionnel afin d'envisager un potentiel bénéfice dans un futur lui aussi lointain et incertain, chez des patients centrés exclusivement sur le présent et leurs soins. Certains patients mettent d'ailleurs en avant la complexité de leur trajectoire professionnelle pour justifier leur volonté de ne pas s'engager dans la démarche de DMP. D'une manière générale, l'incapacité à se projeter dans le futur entraîne une impossibilité de supporter les coûts immédiats [17]. Cette incapacité est d'autant plus marquée chez les patients atteints d'un CBP dont le pronostic est souvent sombre à court terme. Par ailleurs, certains patients se sentent trop âgés pour entreprendre une démarche qui leur semble longue. Cet argument témoigne là encore, d'une incapacité à se projeter dans le temps. Le fait de ne pas avoir de proches pouvant bénéficier de l'indemnité est un autre frein en lien avec les aspects financiers de la démarche : les personnes ayant des enfants auraient un niveau de construit plus élevé et parviendraient ainsi à se projeter au-delà de leur propre mort, en pensant par exemple à l'héritage dont profiteront les enfants. Les personnes sans enfant auraient alors plus de mal à réaliser une démarche perçue comme abstraite et coûteuse dans le présent car elles ne parviendraient pas à en percevoir le bénéfice futur.

Conflit de loyauté envers l'employeur

La plupart des personnes interrogées voient la démarche comme procédurière et craignent ainsi que son aboutissement puisse être préjudiciable à leur employeur : « *Je ne vais pas aller les mettre au prudhomme quand même ...* » (Patient 1, groupe 2A). Elles se sentent reconnaissantes envers leur employeur de leur avoir donné du travail. Plusieurs personnes ont évoqué la place centrale qu'avait leur emploi dans leur vie et un attachement fort à leur entreprise. De plus, il leur semble compliqué d'envisager

que leur lieu de travail puisse être la cause de leur maladie. Par ailleurs, parmi les patients qui perçoivent une origine professionnelle à leur cancer, on observe une certaine forme de minimisation de la responsabilité de l'entreprise. En effet, les patients attribueraient l'exposition aux substances cancérigènes dans le cadre professionnel à un manque de connaissances sur les risques et/ou de respect des équipements de protection individuelle dans le passé, plutôt qu'à une négligence de leur employeur. La plupart des patients interrogés ont conscience que les entreprises ont évolué et que des mesures sont aujourd'hui prises pour protéger les travailleurs. De plus, de nombreuses substances comme l'amiante sont aujourd'hui interdites alors qu'il était auparavant normal qu'elles soient utilisées au quotidien.

Attribution causale du cancer : le tabagisme

Dans le cas des CBP, les patients exposés professionnellement à des substances cancérigènes ont souvent fumé. Pour ces patients, l'attribution causale semble rarement envisagée comme externe. Une première explication peut être le lien établi scientifiquement entre le tabac et les CBP, couplée à la méconnaissance qu'ont généralement les patients vis-à-vis des cancers professionnels. Cependant, l'importance de l'attribution causale interne peut également s'expliquer par l'erreur fondamentale d'attribution. Il s'agit d'un biais qui induit la surestimation de l'attribution causale interne, c'est-à-dire que la cause serait en lien avec le comportement de la personne, comme fumer. En revanche, le contexte, les éléments situationnels et donc les attributions externes comme l'exposition professionnelle, sont alors négligées [26]. Ce biais s'applique du point de vue des patients mais aussi du point de vue de l'entourage.

De plus, à toute action socialement perçue comme « bien », sont attribuées des conséquences positives et inversement, toute action « mauvaise » ou s'écartant de la norme sociale doit avoir des conséquences nuisibles à celui qui en est l'auteur. Ainsi, l'apparition d'un CBP chez un fumeur est perçue comme « logique » car nous croyons en un monde juste [27]. C'est ce qui amène à favoriser les explications internes comme le comportement tabagique aux causes contextuelles comme l'exposition professionnelle. De plus, une attribution causale interne semble être également un moyen de conserver un certain pouvoir d'agir sur les événements. De cette manière, se sentir responsable permet de préserver une certaine forme de contrôle sur la situation. Pour les patients pouvant bénéficier d'une DMP, on pourrait *a priori* penser que l'engagement dans une démarche de DMP

constitue une occasion de ne pas être perçu comme responsable de son cancer, en évitant d'être assimilé socialement au groupe « fumeurs » et réduirait ainsi la culpabilité et la stigmatisation associée, en étant perçu comme « victime » et non « coupable » [28, 29]. Cependant, les personnes interrogées n'ont pas évoqué cette reconnaissance sociale comme moteur à la démarche. Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que sur les quatre patients fumeurs ayant entrepris la démarche, aucun ne souffrait de stigmatisation. Pourtant, tout porte à croire que pour le patient et pour son entourage, l'attribution interne, et donc la culpabilité prédomine sur les causes professionnelles. En effet, les normes sociales liées au fait qu'une personne développe un CBP, socialement appelé « cancer du fumeur », sont tellement ancrées et admises que les patients ne remettent pas en cause la stigmatisation liée à ce cancer [27].

Par ailleurs, une origine psychologique de la maladie a également été avancée par deux patients, reliant l'apparition de leur cancer à un choc émotionnel (décès d'un proche, séparation avec un enfant). Ces raisons personnelles et relevant du registre émotionnel sont également des attributions internes. Ces explications se placent dans le discours des patients comme des stratégies facilitant l'acceptation de la maladie car il leur semble insupportable qu'un tel événement soit laissé au hasard. Ils trouvent une raison qui leur semble logique et développent ainsi une illusion de contrôle sur la maladie. L'individu croit alors que son propre comportement a une influence sur la situation [30, 31]. Ce type de stratégie aide le patient à accepter la maladie mais constitue un frein à percevoir l'origine professionnelle et donc à entreprendre une DMP.

Manque de connaissances en lien avec la démarche

Bien que la plupart des patients interrogés connaissent l'existence de la DMP, très peu ont réellement été informés de sa signification, la procédure à suivre, des conditions d'acceptation et des enjeux financiers. Les patients l'identifient souvent comme une procédure visant à faire du tort à leur employeur et non comme un droit. Par ailleurs, les patients ont très peu connaissance des expositions professionnelles à l'exception de l'amiante. Et même pour l'amiante, le lien avec la pathologie est rarement évident pour eux. En effet, même pour les patients atteints de mésothéliome dont l'amiante est responsable dans près de 85 % des cas [32], une étude a montré que ces patients font difficilement le lien entre leur pathologie et l'exposition à l'amiante soit par méconnaissance de l'exposition, soit par minimisation des risques [8]. Les entretiens ont également mis en évidence qu'attribuer son cancer à une exposition professionnelle ne

suffit pas à entamer une DMP car les bénéfices de la démarche sont généralement perçus comme inutiles au regard des coûts. Il semblerait que l'engagement dans une DMP génère un fardeau supplémentaire pour les patients et leurs proches en lien avec les considérations administratives [33]. Néanmoins, dans la plupart des cas, les coûts sont mal mesurés, en contrepartie des bénéfices de reconnaissance sociale et financière qu'elle peut apporter.

Conclusion et perspectives

Grâce à une approche qualitative, centrée sur le vécu subjectif des patients, cette étude a permis d'identifier des motivations et des freins en lien avec l'engagement dans une DMP. Étayés par les apports de la psychologie sociale et de la psychologie de la santé, ces constats permettent de mieux comprendre les facteurs psychosociaux en jeu dans la DMP. Ces travaux doivent désormais être poursuivis à plus grande échelle.

Il est important de prendre en compte l'évolution de la société et des connaissances scientifiques dans ce domaine. De nombreux CBP sont liés à l'amiante qui est interdit depuis 1997 en France. Le risque de développer un CBP dû à cette substance cancérigène a évolué au fil des années. Néanmoins, les expositions d'hier font les cancers d'aujourd'hui et les patients ont souvent du mal à relier une pathologie à une exposition pouvant dater de plusieurs dizaines d'années. Bien que certains moteurs et freins soient clairement identifiés, l'étude des déterminants psycho-sociaux est complexe compte tenu de leur nature multidimensionnelle et de la longueur de la démarche.

Ce travail a permis de mettre l'accent sur le rôle à jouer des professionnels de santé : une information aux patients et leurs proches sur leurs droits ainsi qu'un accompagnement au-delà de la délivrance du certificat médical initial (permettant uniquement d'entamer la démarche), notamment pour ceux ayant bénéficié de plusieurs régimes, ayant eu de nombreux employeurs ainsi que les plus vulnérables.

Aucun conflit d'intérêt déclaré

Remerciements :

« Propoumon » a bénéficié d'un financement de l'Institut National du Cancer (convention 2013-147) et de la Chaire d'Excellence « environnement nutrition et cancer » du canceropôle Lyon-Auvergne Rhône-Alpes avec le soutien du

laboratoire Merck Serono ; Marine Genton, Doctorante en économie de la santé, GATE ; Sandrine Bonnard, Assistante Sociale, Centre Léon Bérard.

Références

- De Lamberterie G, Maitre A, Goux S, Brambilla C, Perdrix A. How do we reduce the under-reporting of occupational primary lung cancer. *Rev.Mal Respir.* 2002;19(2):190-5.
- Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Saint-Maurice (France) : Département Santé Travail, Institut national de veille sanitaire ; 2002. 28 p.
- Legrand C K, Chouaid C, Monnet I, Atassi K, Bassinet L, Dhissi G, et al. Evaluation of occupational exposures in lung cancer. *Rev. Mal Respir.* 2000;17(5):957-62.
- Espina C, Straif K, Friis S, Kogevinas M, Saracci R, Vainio H, et al. European code against cancer, 4th Edition: Environment, occupation and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S84-S92.
- Marti P. Cancers et maladie professionnelle. *Oncologie.* 2007;9:341-7.
- Thebaud-Mony A. Work and social inequalities in health: the case of professional cancers. *Rev.Prat.* 2004;54(20):2247-54.
- Cellier C, Charbotel B, Carretier J, Rebattu P, Fayette J, Perol M, Claude L, et al. Identification of occupational exposures among patients with lung cancer. *Bull.Cancer.* 2013;100(7-8):661-70.
- Gisquet E, Chamming's S, Paireon J C, Gilg S, I, Imbernon E, Goldberg M. The determinants of under-reporting occupational diseases. The case of mesothelioma. *Rev.Epidemiol.Sante Publique.* 2011;59(6):393-400.
- Le Neindre B, Bouvier V, Galateau-Salle F, de Q A, Launoy G, Letourmeux M. Compensation of malignant mesothelioma as an occupational disease in Lower Normandy, from 1995 to 2002. *Rev. Epidemiol.Sante Publique.* 2007;55(2):123-31.
- Taylor SE. Adjustment to threatening events. A theory of cognitive adaptation. *American Psychologist.* 1983;38:1161-71.
- Deschamps JC, Clemence A. La notion d'attribution en psychologie sociale. In *L'attribution, causalité et explications au quotidien.* Paris : Delachaux et Niestlé ; 1990. p. 17-43.
- Else-Quest N M, LoConte N K, Schiller J H, Hyde J S. Perceived stigma, self-blame, and adjustment among lung, breast and prostate cancer patients. *Psychol.Health.* 2009;24(8):949-64.
- Faller H, Schilling S, Lang H. Causal attribution and adaptation among lung cancer patients. *J.Psychosom.Res.* 1995;39(5):619-27.
- Morin M. Être malade : identité et pratiques sociales. In: *Parcours de santé.* Paris : Armand Colin ; 2004. p. 139-67.
- Fioulaine N, Cadel C, Maqueda F, Héas F. Contextes et sens de l'engagement : Bellecour ou la topologie du champ psychologique. *Canal Psy.* 2010;94:5-9.
- Thiébaud E. La perspective temporelle, un concept à la recherche d'une définition opérationnelle. *L'année de psychologie.* 1998;98(1):101-25.
- Kahneman D and Tversky A. Prospect theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica.* 1979;47(2):263-91.

18. Liberman N and Trope Y. The psychology of transcending the here and now. *Science*. 2008;322(5905):1201-5.
19. Marchand A. Quand les cancers du travail échappent à la reconnaissance : les facteurs du non-recours au droit. *Sociétés Contemporaines*. 2016;2:134
20. Pérol O, Charbotel B, Perrier L, Bonnard S, Belladame E, Avrillon V, et al. Propoumon : mise en place et évaluation d'un dispositif de recherche systématique de l'origine professionnelle des cancers broncho-pulmonaires. 2016.
21. Delorme P and Meyer T. La recherche en psychologie sociale. Projets, méthodes et techniques. Paris : Armand Colin ; 2002.
22. Quivy R and Van Campenhoudt L. Manuel de recherche en sciences sociales. Paris : Dunod ; 2011.
23. Paillé P, Mucchielli A. L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales. Paris : A.Collin ; 2003. p 161-5.
24. Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA). 15^e rapport d'activité au parlement et au gouvernement. Bagnolet (France) : FIVA ; 2015. 17 p.
25. Viau A, Arnaud S, Ferrer S, Iarmacovai G, Saliba M L, Souville M, et al. Facteurs associés à la sous-déclaration par les médecins des cancers bronchopulmonaires liés à l'amiante. Enquête téléphonique auprès d'un échantillon représentatif de médecins généralistes et de pneumologues de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur. *Rev. Prat*. 2008;58(19 Suppl):9-16.
26. Ross L. The intuitive psychologist and his shortcomings: Distortions in the attribution process. In *Advances in experimental social psychology*. Leonard Berkowitz; 1977. p. 220-....
27. Lerner M J and Simmons C H. Observer's reaction to the "innocent victim": compassion or rejection? *J.Pers.Soc.Psychol.* 1966;4(2):203-10.
28. Falomir JM and Invernizzi F. The role of social influence and smoker identity in resistance. *Swiss Journal of Psychology*. 1999;58(2):73-84.
29. Falomir JM and Mugny G. Société contre fumeur, une analyse psychosociale de l'influence des experts. Grenoble (Fr) : Presse universitaire de Grenoble ; 2004.
30. Dubois, N. La norme d'internalité et le libéralisme. Grenoble (Fr) : Presses universitaires de Grenoble ; 2009.
31. Presson PK and Benassi VA. Illusion of control: a meta-analytic review. *Journal of social behavior and personality*. 1996;11(3)
32. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg S, J, Saves M, de Q A, Frenay C, Chamming's S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Paireon J C, Astoul P, Galateau-Salle F, Brochard P. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup. Environ. Med.* 2006;63(6):390-395.
33. Ball H, Moore S, Leary A. A systematic literature review comparing the psychological care needs of patients with mesothelioma and advanced lung cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2016;25:62-67.

E. Conclusion

L'étude PROPOUMON a permis d'apporter des résultats sur le dispositif de repérage systématique des cancers du poumon d'origine professionnelle proposé, en termes de faisabilité, de validation des outils, de coût de la démarche et d'analyse qualitative des leviers et des barrières.

Tout d'abord, l'étude a permis de valider l'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles en comparaison au questionnaire de la SPLF. A l'inverse du Q-SPLF qui nécessite l'administration par un médecin, cet auto-questionnaire est complété directement par les patients à leur domicile. Avec une valeur prédictive négative élevée (82%), ce questionnaire permet également de ne pas passer à côté de patients ayant pu être exposé professionnellement à des cancérogènes. Bien que certaines discordances aient été identifiées entre les deux médecins dans l'analyse des deux questionnaires, la plupart d'entre elles étaient liées à des informations discordantes entre les deux questionnaires. De plus, la finalité du questionnaire n'est pas de disposer de tous les éléments pour la déclaration mais bien d'un repérage fiable en vue d'une consultation spécialisée qui permettra dans un deuxième temps d'approfondir les dires du patient pour évaluer précisément la possibilité d'une déclaration du cancer en maladie professionnelle.

L'étude PROPOUMON a permis de confirmer la faisabilité de notre processus de repérage systématique des expositions professionnelles en ayant été proposé de manière exhaustive à tous les patients éligibles, et en ayant confirmé une fréquence des expositions professionnelles dans cette population similaire aux données de la littérature (18%). Le dispositif a également permis à une proportion de patients plus élevée que les données en France de bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle (8% vs. 2.3%). Bien que le processus n'impliquait une participation active des oncologues en charge des patients de l'étude, le fait que le repérage systématique soit réalisé pendant les RCP hebdomadaires a permis de mieux les sensibiliser à cette problématique et au dispositif, leur permettant par la suite d'être plus attentifs aux potentielles expositions professionnelles de leurs patients et en les adressant de plus en plus directement à la consultation cancers professionnels, sans même passer par l'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles. Par ailleurs, des médecins de deux CLCC (Clermont Ferrand, Lille) ainsi qu'un représentant de l'Assurance

Maladie, ont participé au Comité de pilotage de l'étude PROPOUMON. Dans la perspective d'un déploiement à plus grande échelle du processus de repérage, leur participation permettait de tenir compte des perspectives et attentes de médecins d'autres établissements dans la mise en place du processus de repérage afin d'en favoriser la transférabilité dans d'autres contextes.

Notre étude a également permis de mettre en évidence les vulnérabilités importantes dans cette population de patients et qui jouent probablement un rôle important dans l'adhésion à la démarche, et ce à toutes les étapes. Concernant le remplissage de l'auto-questionnaire, près de deux tiers des patients l'ont complété suite à une relance téléphonique et/ou avec une aide au remplissage d'un professionnel. Bien que cette aide humaine apparaisse indispensable pour l'adhésion au processus, des leviers complémentaires nécessitent d'être envisagés puisque malgré cela, près de la moitié des patients sollicités n'ont pas répondu au questionnaire, dont un quart d'entre eux a exercé un métier pouvant être associé à des cancérogènes. L'étude PROPOUMON ne nous a pas permis d'identifier de déterminant à l'adhésion au processus de repérage, que ce soit en termes de paramètres cliniques ou bien sociodémographiques, ceci pouvant s'expliquer par l'échantillon limité de notre étude.

L'analyse qualitative des moteurs et des freins à la démarche a permis de mieux comprendre les enjeux qui animaient les patients vis-à-vis de ce processus. Notre processus a été envisagé sans l'implication directe des oncologues étant donné les barrières précédemment identifiées dans la littérature, néanmoins, ils représentent le repère central pour le patient tout au long de son parcours de soins et ainsi un levier majeur dans l'adhésion du patient à la démarche. Il semble donc nécessaire de voir comment il est possible de les impliquer, notamment dans l'information donnée au patient sur les expositions professionnelles et sur le facteur confondant qu'est le tabac, et qui a clairement été identifié comme un frein à la démarche, les patients fumeurs ayant le sentiment de déjà connaître la cause de leur maladie. De plus, le parcours de soins étant long et éprouvant pour les patients traités pour un cancer du poumon, un repérage des expositions professionnelles au plus tôt après le diagnostic semble donner toutes les chances d'obtenir une meilleure adhésion du patient.

L'étude PROPOUMON a également permis d'évaluer le coût du dispositif de repérage systématique à un coût moyen de 62 euros par patient en tenant compte des moyens humains déployés. Bien que le coût dédié à l'assistante sociale pourrait être revu à la hausse pour lui permettre d'accompagner les patients au-delà de l'envoi de la demande de reconnaissance,

ce coût reste largement acceptable au regard du coût de la prise en charge des cancers du poumon en France.

Pour conclure, les données issues de Propoumon apportent des résultats encourageants en termes de faisabilité et d'efficacité de la démarche systématique de repérage des expositions professionnelles pour les patients atteints d'un cancer du poumon. Ces données ont également apporté un éclairage sur des leviers d'action et permettent ainsi d'envisager un déploiement plus large sur le territoire en y associant d'autres centres de lutte contre le cancer ainsi que les décideurs.

Chapitre III : Evaluation de la reproductibilité de la démarche dans d'autres centres de lutte contre le cancer

A. Introduction

Le présent chapitre porte sur le 3^{ème} objectif de la thèse :

☑ **Objectif 3** : Evaluer la reproductibilité de la démarche de repérage systématique sur d'autres sites

L'étude pilote PROPOUMON a permis de valider l'auto-questionnaire de repérage (88) et de confirmer la faisabilité d'un dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles, basé sur un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles et une consultation spécialisée chez les patients atteints d'un cancer du poumon, en évaluant le coût (89). L'objectif de ce dispositif est d'améliorer la déclaration et la reconnaissance en maladie professionnelle. En vue du déploiement au niveau national, les CLCC de Lille et de Clermont-Ferrand ont été impliqués dès l'évaluation de la phase pilote en participant au comité de pilotage. A l'issue de cette première étude, nous avons contacté d'autres centres de lutte contre le cancer (CLCC) intéressés par la mise en place de cette démarche dans leur centre, en associant le centre hospitalier attendant afin de pouvoir inscrire le dispositif dans cette même collaboration entre CLCC et médecine de santé au travail. Ainsi, les centres de Caen, Marseille, Dijon et Avignon ont été identifiés pour le déploiement du dispositif, testé dans le cadre de l'étude PROPOUMON national.

En amont du début de l'étude, le dispositif et les documents associés leur ont été présentés et ajustés (revue de certaines formulations et de la liste des expositions professionnelles de l'auto-questionnaire, délai entre l'envoi de l'auto-questionnaire et de la relance téléphonique allongé à un mois).

L'objectif principal de PROPOUMON national était d'améliorer le repérage des cancers du poumon d'origine professionnelle ainsi que leur indemnisation en maladie professionnelle pour les patients pris en charge dans les CLCC et structures apparentées, en collaboration avec les centres de consultation en pathologie professionnelle des CHU.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher systématiquement les étiologies professionnelles des patients atteints de cancer du poumon pris en charge dans les centres recruteurs, de mettre en place et d'évaluer la démarche de repérage systématique et individuelles des expositions professionnelles, d'identifier le moment du repérage dans la

prise en charge et son impact sur la démarche de repérage et de reconnaissance en maladie professionnelle, d'identifier et de quantifier la précarité des patients et son impact sur la démarche de reconnaissance en maladie professionnelle et de contribuer à la vigilance des risques professionnels et à l'identification de risques émergents par l'enregistrement systématique des consultations dans la base de données RNV3P.

Le CLCC de Caen avait mis en place au préalable un autre dispositif de repérage des expositions professionnelles chez les patients avec un cancer du poumon dans son centre, basé sur un screening régulier des nouveaux patients éligibles puis d'un entretien semi-structuré conduit par un médecin pour identifier des expositions professionnelles et la nécessité ou non d'une consultation en pathologie professionnelle. Aussi, les patients inclus dans PROPOUMON national à Caen ont été randomisés pour bénéficier soit de leur dispositif interne soit du dispositif Propoumon. Une comparaison entre les deux dispositifs a été ensuite effectuée.

Par ailleurs, dans le cadre de PROPOUMON national, un partenariat a été mis en place avec la direction des risques professionnels de l'Assurance Maladie avec un double objectif : (i) avoir un retour sur les demandes de reconnaissance en maladie professionnelle déposées par les patients de l'étude, (ii) les sensibiliser à la démarche de repérage proposée afin de pouvoir faciliter son déploiement à l'issue de l'étude.

L'étude PROPOUMON national a reçu un financement de l'Institut National du Cancer (2016-102).

Cette étude a donc évalué le déploiement de notre dispositif dans plusieurs CLCC et structures apparentées et a fait l'objet d'une publication scientifique.

Pérol, O.; Lepage, N.; Noelle, H.; Lebailly, P.; de Labrusse, B.; Clin, B.; Boulanger, M.; Praud, D.; Fournié, F.; Galvaing, G.; et al. A Multicenter Study to Assess a Systematic Screening of Occupational Exposures in Lung Cancer Patients. Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 5068. <https://doi.org/10.3390/ijerph20065068>

B. Article n°4 : Propoumon national

A Multicenter Study to Assess a Systematic Screening of Occupational Exposures in Lung Cancer Patients

Olivia Pérol ^{1,2}, Nadège Lepage ^{3,4}, Hugo Noelle ^{1,5,6}, Pierre Lebailly ^{7,8}, Benoit de Labrusse ⁹, Bénédicte Clin ^{7,10}, Mathilde Boulanger ⁸, Delphine Praud^{1,2}, Françoise Fournié ¹¹, Géraud Galvaing ¹², Frédéric Dutheil ¹³, Brigitte Le Meur ⁹, Daniel Serin ⁹, Eric Dansin ¹⁴, Catherine Nisse ^{3,4}, Barbara Charbotel ^{15,16} and Beatrice Fervers ^{1,2}

1 Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon, France

2 INSERM U1296 Radiations: Défense, Santé, Environnement, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon, France

3 CHU Lille, Centre Régional de Pathologies Professionnelles et Environnementales, 59800 Lille, France

4 CHU Lille, ULR 4483-IMPECS-IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé Humaine, Université de Lille, 59000 Lille, France

5 Faculté de Médecine, Université Claude Bernard Lyon 1, 69373 Lyon, France

6 Service d'Évaluation Économique en Santé, Hospices Civils de Lyon, Pôle de Santé Publique, 69003 Lyon, France

7 INSERM U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Université de Caen Normandie, UFR Santé, 14032 Caen, France

8 Centre François Baclesse, 14076 Caen, France

9 Institut du Cancer Sainte Catherine, 84918 Avignon, France

10 Service de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle, CHRU de Caen, 14033 Caen, France

11 Département Interdisciplinaire des Soins de Support du Patient en Oncologie, Service Social, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon, France

12 Chirurgie Thoracique, Centre Jean Perrin, 63011 Clermont-Ferrand, France

13 Université Clermont Auvergne, CNRS, LaPSCo, Service Santé Travail Environnement, CHU Clermont Ferrand, 63011 Clermont-Ferrand, France

14 Département d'Oncologie Médicale, Centre Oscar Lambret, 59000 Lille, France

15 UMRESTTE (Unité Mixte IFSTTAR/UCBL), Université Lyon 1, 69373 Lyon, France

16 Service des Maladies Professionnelles, Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite, France.

Référence :

Pérol, O.; Lepage, N.; Noelle, H.; Lebailly, P.; de Labrusse, B.; Clin, B.; Boulanger, M.; Praud, D.; Fournié, F.; Galvaing, G.; et al. A Multicenter Study to Assess a Systematic Screening of Occupational Exposures in Lung Cancer Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 5068. <https://doi.org/10.3390/ijerph20065068>



Article

A Multicenter Study to Assess a Systematic Screening of Occupational Exposures in Lung Cancer Patients

Olivia Pérol ^{1,2,*}, Nadège Lepage ^{3,4}, Hugo Noelle ^{1,5,6}, Pierre Lebaillly ^{7,8}, Benoit de Labrusse ⁹,
Bénédicte Clin ^{7,10}, Mathilde Boulanger ⁸, Delphine Praud ^{1,2}, Françoise Fournié ¹¹, Géraud Galvaing ¹²,
Frédéric Dutheil ¹³, Brigitte Le Meur ⁹, Daniel Serin ⁹, Eric Dansin ¹⁴, Catherine Nisse ^{3,4},
Barbara Charbotel ^{15,16} and Beatrice Fervers ^{1,2}

- ¹ Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon, France
 - ² INSERM U1296 Radiations: Défense, Santé, Environnement, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon, France
 - ³ CHU Lille, Centre Régional de Pathologies Professionnelles et Environnementales, 59800 Lille, France
 - ⁴ CHU Lille, ULR 4483-IMPECS-IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé Humaine, University of Lille, 59000 Lille, France
 - ⁵ Faculté de Médecine, Université Claude Bernard Lyon 1, 69373 Lyon, France
 - ⁶ Service d'Evaluation Economique en Santé, Hospices Civils de Lyon, Pôle de Santé Publique, 69003 Lyon, France
 - ⁷ INSERM U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Université de Caen Normandie, UFR Santé, 14032 Caen, France
 - ⁸ Centre François Baclesse, 14076 Caen, France
 - ⁹ Institut du Cancer Sainte Catherine, 84918 Avignon, France
 - ¹⁰ Service de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle, CHRU de Caen, 14033 Caen, France
 - ¹¹ Département Interdisciplinaire des Soins de Support du Patient en Oncologie, Service Social, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon, France
 - ¹² Chirurgie Thoracique, Centre Jean Perrin, 63011 Clermont-Ferrand, France
 - ¹³ Université Clermont Auvergne, CNRS, LaPSCO, Service Santé Travail Environnement, CHU Clermont Ferrand, 63011 Clermont-Ferrand, France
 - ¹⁴ Département d'Oncologie Médicale, Centre Oscar Lambret, 59000 Lille, France
 - ¹⁵ UMRESTTE (Unité Mixte IPSTTAR/UCBL), Université Lyon 1, 69373 Lyon, France
 - ¹⁶ Service des Maladies Professionnelles, Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite, France
- * Correspondence: olivia.perol@lyon.unicancer.fr



Citation: Pérol, O.; Lepage, N.; Noelle, H.; Lebaillly, P.; de Labrusse, B.; Clin, B.; Boulanger, M.; Praud, D.; Fournié, F.; Galvaing, G.; et al.

A Multicenter Study to Assess a Systematic Screening of Occupational Exposures in Lung Cancer Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 5068. <https://doi.org/10.3390/ijerph20065068>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 24 February 2023
Revised: 10 March 2023
Accepted: 12 March 2023
Published: 13 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Occupational lung cancer cases remain largely under-reported and under-compensated worldwide. In order to improve the detection and compensation of work-related lung cancers, we implemented a systematic screening of occupational exposures, combining a validated self-administered questionnaire to assess occupational exposures and a specialized occupational cancer consultation. After a pilot study, the present prospective, open-label, scale-up study aimed to assess this systematic screening of occupational exposures in lung cancer patients in five sites in France by associating university hospitals with cancer centers. Patients with lung cancer were sent a self-administered questionnaire to collect their job history and potential exposure to lung carcinogens. The questionnaire was assessed by a physician to determine if a specialized occupational cancer consultation was required. During the consultation, a physician assessed if the lung cancer was occupation-related and, if it was, delivered a medical certificate to claim for compensation. Patients were offered help from a social worker for the administrative procedure. Over 15 months, 1251 patients received the questionnaire and 462 returned it (37%). Among them, 176 patients (38.1%) were convened to the occupational cancer consultation and 150 patients attended the consultation. An exposure to occupational lung carcinogen was identified in 133 patients and a claim for compensation was judged possible for 90 patients. A medical certificate was delivered to 88 patients and 38 patients received compensation. Our national study demonstrated that a systematic screening of occupational exposures is feasible and will bring a significant contribution to improve the detection of occupational exposures in lung cancer patients.

Keywords: occupational exposures; lung cancer; systematic screening; compensation

1. Introduction

Lung cancer is the second most common cancer after breast cancer, with 2,206,771 new cases (11.4% of all new cancers), and the leading cause of cancer death, accounting for nearly one in five cancer deaths (1,796,144 deaths reported in 2020 worldwide) [1]. Tobacco exposure is a well-known carcinogen, and more than 80% of lung cancers are estimated to be attributable to tobacco smoking [2]. However, numerous other well-established carcinogenic agents are causally associated with lung cancer etiology [3]. Overall, in 2017, the International Agency for Research on Cancer (IARC) identified 19 IARC Group 1 occupational lung cancer carcinogens (substances or mixtures) as well as eight occupations, industries, or work processes [3]. Lung cancer is by far the most common cancer associated with occupational carcinogenic exposures [4]. In France, almost 15% (i.e., close to 6000 cancer cases; 19.6% for men and 2.6% for women) have been estimated to be attributable to occupational exposures [5,6]. Similar population attributable fractions, estimated from the prevalence of occupational exposures to recognized lung carcinogens and corresponding risk estimates, have been reported for other countries, in particular Great Britain and Canada, where equally 15% of all lung cancers have an occupational contribution [7,8]. Moreover, in occupational populations, multiple lung cancer risk factors frequently coincide, and synergistic effects have been reported between tobacco and some occupational exposures [9–11].

Despite European regulations on occupational exposure limit values and workers protection for carcinogenic agents, there is a large diversity of national compensation systems and practices to compensate occupational cancers [12]. While asbestos-related lung cancers are predominant among compensated cancers [12], due to national reporting laws and social solidarity schemes in many industrialized countries [13], occupational lung cancer cases remain largely under-reported and under-compensated worldwide [14–19].

In France, while the number of recognized occupational cancers has tripled in 20 years and the ratio of recognized occupational cancers (i.e., 11.39) is the second highest in Europe after Germany [12], there are less than 2000 cancers recognized annually, 57% being lung cancers [20]. It has been estimated that 60% of occupational lung cancers are not compensated [21].

Under-reporting of occupational cancers can be explained by the lack of awareness and expertise of physicians to assess occupational exposures [16,22,23], as well as the time and effort required to collect the occupational history and to report, which are often difficult to reconcile with the clinical workload [14,23]. Moreover, the high prevalence of smoking in lung cancer patients has been identified as a barrier to the identification and reporting of occupational lung cancers [24,25]. Several studies assessing interventions in physician practices have reported that they did not substantially improve reporting of occupational diseases [14,16,24,26]. Furthermore, the long latency between exposures and lung cancer development, as well as the absence of impact of occupational exposures on cancer treatment, have been stressed as reasons for under-recognition and under-compensation of work-related lung cancers.

Under-compensation can be further explained by the complexity of administrative procedures [27–29], which is emphasized in the context of concomitant cancer treatments, fatigue, poor prognosis, and a limited knowledge of past occupational exposures in patients (often with a low education level) [27,30]. Studies have shown that some factors, such as being a man aged <65 years at diagnosis, have been found to be significant predictors of a higher probability to receive compensation [31].

To overcome these barriers and in order to improve the detection and compensation of work-related lung cancers, we implemented a systematic screening of occupational exposures, combining a validated self-administered questionnaire (SAQ) to assess occupational exposures and a specialized occupational cancer consultation [29,32]. We successfully completed a pilot study among 440 lung cancer patients in a comprehensive cancer center in France, demonstrating the feasibility and the capacity of the systematic screening to improve detection and compensation in this population with a limited cost (EUR 62 per

lung cancer patient) [29]. The proportion of occupational lung cancers identified was consistent with that expected from the literature [6,29].

The present scale-up study aimed to assess the implementation of this systematic screening of occupational exposures at a national level in order to confirm its feasibility and capacity to improve the detection of occupational exposures and the compensation of occupational lung cancers.

2. Materials and Methods

The study protocol was approved by the French ethics committee “CPP Ile de France X” (ID RCB: 2017-A00349-44) and the study database was reported to the National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL) (reference number: 2016181 v0).

2.1. Study Design

PROPOUMON national was a prospective, national, multicenter, open-label study promoted by the Léon Bérard regional comprehensive cancer center (Lyon, France).

Patients were recruited in five investigating cancer centers (Lyon, Caen, Lille, Clermont-Ferrand, and Avignon). This study was conducted in close collaboration with the occupational diseases consultation center in university hospitals in four sites (Lyon, Caen, Lille, and Clermont-Ferrand). In three sites (Caen, Lille, and Clermont-Ferrand), the occupational cancer consultation took place in the university hospital, and in the two remaining sites, the occupational cancer consultation took place in the cancer center. The study teams in each site further involved a clinical research assistant (in the cancer center) and a social worker (in the cancer center or the university hospital, depending on the local organization).

2.2. Study Population

Patients aged ≥ 18 years old with a histologically confirmed lung cancer and treated in one of the five investigating centers were eligible. Patients managed elsewhere, or managed in the investigating centers only for radiotherapy, diagnostic procedures, or medical second opinion, were not eligible. Patients who had already attended an occupational cancer consultation as well as patients who were not able to read, write, and understand French were also not eligible for this study.

2.3. Systematic Screening Procedure

The systematic screening procedure was identical to the pilot study [29]. Briefly, eligible patients were identified through the weekly multidisciplinary lung cancer board in each participating cancer center. They were sent an information letter, a self-administered questionnaire for occupational exposures screening (SAQ), and the Evaluation of Deprivation and Inequalities in Health Examination Centers (EPICES) questionnaire with a prepaid return envelope. The purpose of the SAQ was to collect information about the patients' education level, job history (job title, start and end dates, employer, sector of activity, and tasks performed for each occupation) as well as self-reported occupational exposures from a list of 25 lung carcinogens and corresponding occupation. The EPICES questionnaire (assessing marital status, health insurance status, economic status, family support, and leisure activity) was used to assess individual deprivation [33]. Patients not having returned the questionnaires were contacted by the clinical research assistant, who offered help to complete them. Considering the average delay for returning the SAQ experienced in the pilot study (i.e., 47 days), the time interval from sending the SAQ to the reminder call was extended to one month for the present study (compared to three weeks in the pilot study). At reception, the SAQ was assessed by a physician to determine if a specialized occupational cancer consultation was required, based on the jobs, tasks, and exposures reported by the patient. The evaluations were performed independently in each recruiting center by a physician with expertise in occupational health. When no occupational exposure was identified, the patients received a personalized letter informing them that their disease was assessed as not work-related.

2.4. Occupational Cancer Consultation

During the consultation, the physician collected data on the patient's job history, exposure to carcinogens, conditions, frequency, duration and level of exposure, means of protection, and non-work-related risk factors (i.e., smoking history and non-occupational exposure, in particular to asbestos). If the physician considered the lung cancer could be occupation-related, a medical certificate, required for compensation claims, was delivered. Patients exposed to asbestos were given a medical certificate to make a claim to the French asbestos victim compensation fund (FIVA). Patients who wanted to claim for compensation were offered help from a social worker for the administrative procedure. Unlike the pilot study, the social worker carried out a 6-month follow-up by phone to assess with the patient the state of progress of the compensation procedure and to provide further assistance if necessary.

2.5. National Multidisciplinary Occupational Cancer Board

Given the complex nature of occupational exposures, particularly in patients with numerous consecutive employments who were exposed to multiple carcinogens and the complexity of the administrative procedures, an occupational cancer board was set up to gather all participating centers for monthly meetings, with two main objectives: to exchange on professional practices, and to discuss in depth complex situations to facilitate compensation claims.

2.6. Data Collection

In addition to data collected through the questionnaires (SAQ and EPICES), the physician's assessment on the link between occupational exposure and the lung cancer was collected from the occupational cancer consultation, including the degree of imputability (i.e., the level of certainty that the lung cancer is related to occupational exposure) based on the occupations held and job activities, employment dates, type of exposures, and their intensity, frequency, and duration [34].

The imputability was classified by the physician according to three levels:

- “low” (exposure not substantial or difficult to quantify; not eligible for compensation);
- “moderate” (significant exposure that did not meet all the criteria of occupational lung cancer but eligible for compensation claim; presence of extra-professional risk factor (i.e., tobacco smoking));
- “high” (substantial exposure meeting the criteria for occupational-exposure-related lung cancer).

Demographic characteristics including birth date and gender, extra-professional lung cancer risk factors including smoking history, lung cancer history (date of diagnosis, patients' status: newly diagnosed/under follow-up/progressive disease), tumor characteristics (histology, cancer stage), and cancer treatments were also collected. All clinical data were extracted from the patients' electronic medical records.

Process data on the screening intervention itself were collected at every step (SAQ, reminder call, occupational cancer consultation, and compensation process).

2.7. Statistical Analysis

All enrolled patients were included in the analysis.

Participants' characteristics were described using means, standard deviations (SD), and minimum and maximum for quantitative data and were described with frequencies and percentages for qualitative data. Demographic characteristics and clinical data were compared between centers using t-tests or Wilcoxon rank sum test for quantitative data and chi-squared or Fisher's exact test for qualitative data. Patient characteristics related to participation of the screening process were also compared. For all statistical tests, p values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using R software (version 4.0.2).

3. Results

Between December 2017 and March 2019, 2900 patients were screened in the five participating comprehensive cancer centers. Overall, 1251 patients (43.1%) met the eligibility criteria and were included in this study. The proportion of non-eligible patients varied by center (42.5% in Caen, 23.8% in Lyon, 19.2% in Clermont-Ferrand, 14.3% in Lille, and 0.1% in Avignon). Reasons for non-eligibility are presented in the study flowchart (Figure 1).

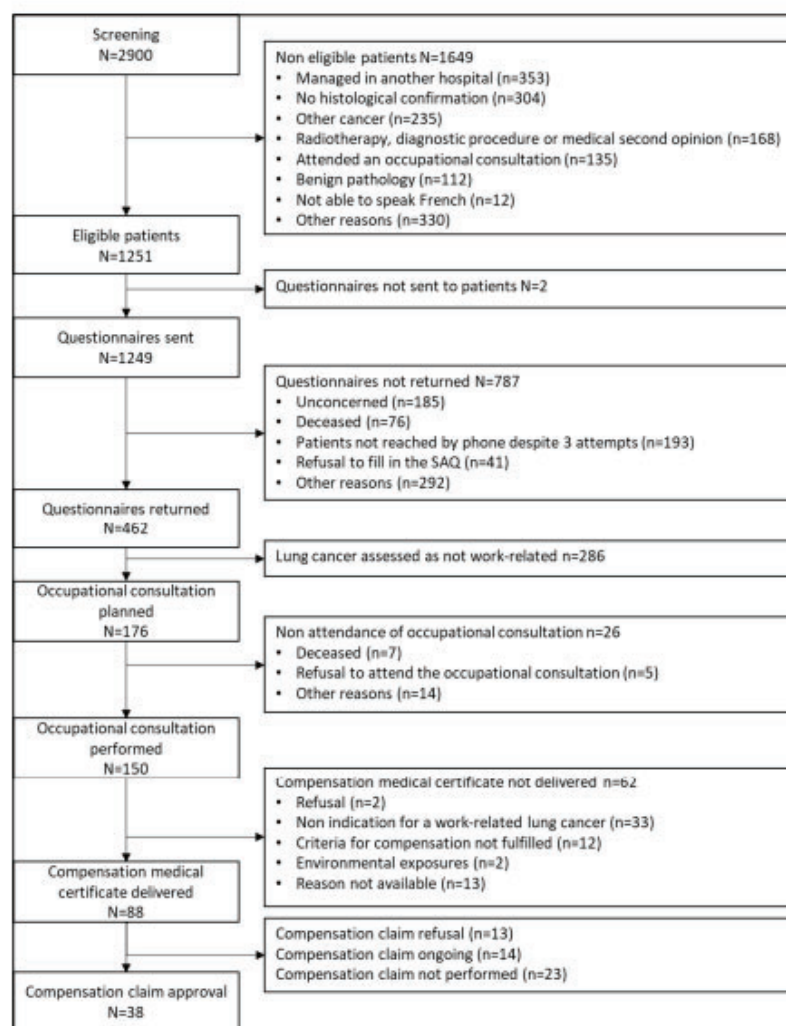


Figure 1. Study flowchart, 2017–2019, France.

3.1. Patients' Characteristics

Patients' characteristics are summarized in Table 1 (demographics) and Table 2 (clinical data). Patients in the study population were predominantly men (65%) with a mean age of 66 years (SD = 10.1) with no statistical differences between centers in demographic data. Low education level was frequent, with 26% of patients having no diploma, although disparities existed between centers. Concerning vulnerability, 36% of patients were identified as socially deprived, with a mean EPICES score of 26 (SD = 18.9). The proportion of

socially deprived patients differed statistically between centers ($p = 0.015$), with the lowest proportion in Clermont-Ferrand (23.3%) and the highest in Caen (54%). Most patients (85.1%) were active smokers (current and former smokers) with a mean tobacco consumption of 40.6 pack-years ($SD = 20.8$). The proportion of non-smokers differed between centers ($p < 0.001$) and ranged from 8.7% in Avignon to 19% in Lyon (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of PROPOUMON national patients, globally and per center, 2017–2019, France.

	Overall (N = 1251)	Lyon (N = 444)	Caen (N = 175)	Lille (N = 167)	Clermont- Ferrand (N = 166)	Avignon (N = 299)	p Value
Sex							
Female	443 (35.4%)	166 (37.4%)	57 (32.6%)	62 (37.1%)	69 (41.6%)	89 (29.8%)	0.075
Male	808 (64.6%)	278 (62.6%)	118 (67.4%)	105 (62.9%)	97 (58.4%)	210 (70.2%)	
Age							
Mean (SD)	66.48 ± 10.08	66.34 ± 10.56	67.83 ± 9.09	64.92 ± 9.80	66.64 ± 9.71	66.67 ± 10.22	0.1
[min-max]	[29–94]	[29–90]	[41–94]	[38–90]	[33–88]	[38–92]	
Diploma							
No diploma	115 (26.0%)	47 (25.5%)	17 (27.4%)	18 (23.1%)	12 (22.6%)	21 (32.3%)	
General Certificate of Secondary Education	24 (5.4%)	4 (2.2%)	9 (14.6%)	4 (5.1%)	1 (1.9%)	6 (9.2%)	
BTEC diploma	134 (30.3%)	52 (28.3%)	23 (37.1%)	22 (28.2%)	19 (35.9%)	18 (27.7%)	
2-year university degree	40 (9.1%)	21 (11.4%)	3 (4.8%)	7 (9.0%)	4 (7.5%)	5 (7.7%)	
High school diploma or equivalent	72 (16.3%)	28 (15.2%)	7 (11.3%)	18 (23.1%)	11 (20.8%)	8 (12.3%)	
>2-year university degree	57 (12.9%)	32 (17.4%)	3 (4.8%)	9 (11.5%)	6 (11.3%)	7 (10.8%)	
Unknown	809 (64.6%)	260 (58.6%)	113 (64.6%)	89 (53.3%)	113 (68.1%)	234 (78.3%)	
Tobacco							<0.001
Non-smokers	178 (14.8%)	84 (19.0%)	20 (12.3%)	21 (12.6%)	30 (18.4%)	23 (8.7%)	
Former smokers	690 (57.5%)	251 (56.8%)	94 (58.0%)	92 (55.1%)	74 (45.4%)	179 (67.5%)	
Current smokers	331 (27.6%)	107 (24.2%)	48 (29.6%)	54 (32.3%)	59 (36.2%)	63 (23.8%)	
Unknown	52 (4.2%)	2 (0.5%)	13 (7.4%)	0 (0.0%)	3 (1.8%)	34 (11.4%)	
Number of pack-years							0.072
mean (SD)	40.57 ± 20.85	38.30 ± 20.70	41.88 ± 20.23	40.55 ± 20.01	43.21 ± 20.97	45.32 ± 22.90	
[min-max]	[1–150]	[1–120]	[2–100]	[4–150]	[6–100]	[11–104]	
Unknown	470 (37.6%)	93 (20.9%)	72 (41.1%)	37 (22.2%)	37 (22.3%)	231 (77.3%)	
EPICES ¹ score							0.015
[0–30]	224 (63%)	102 (68%)	23 (46%)	33 (61%)	33 (77%)	33 (58%)	
[30–100]	129 (37%)	47 (32%)	27 (54%)	21 (39%)	10 (23%)	24 (42%)	
Unknown	898	295	125	113	123	242	

SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum; BTEC = Business and Technology Education Council.
¹ Evaluation of Deprivation and Inequalities in Health Examination Centers.

Table 2. Clinical characteristics of PROPOUMON national patients, globally and per center, 2017–2019, France.

	Overall (N = 1251)	Lyon (N = 444)	Caen (N = 175)	Lille (N = 167)	Clermont-Ferrand (N = 166)	Avignon (N = 299)	p Value
Time of enrollment							<0.001
Newly diagnosed	712 (57.1%)	299 (67.6%)	111 (63.4%)	69 (41.3%)	54 (32.5%)	179 (60.1%)	
Follow-up	318 (25.5%)	39 (8.8%)	23 (13.1%)	60 (35.9%)	103 (62.0%)	93 (31.2%)	
Progressive disease	218 (17.5%)	104 (23.5%)	41 (23.4%)	38 (22.8%)	9 (5.4%)	26 (8.7%)	
Unknown	3 (0.2%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	
Cancer stage ¹							<0.001
1	142 (12.0%)	68 (16.5%)	7 (4.3%)	20 (13.2%)	35 (21.5%)	12 (4.0%)	
2	77 (6.5%)	33 (8.0%)	10 (6.1%)	6 (4.0%)	18 (11.0%)	10 (3.4%)	
3	302 (25.4%)	98 (23.8%)	48 (29.3%)	36 (23.8%)	38 (23.3%)	82 (27.5%)	
4	667 (56.1%)	213 (51.7%)	99 (60.4%)	89 (58.9%)	72 (44.2%)	194 (65.1%)	
Unknown	63 (5.0%)	32 (7.2%)	11 (6.3%)	16 (9.6%)	3 (1.8%)	1 (0.3%)	

Table 2. Cont.

	Overall (N = 1251)	Lyon (N = 444)	Caen (N = 175)	Lille (N = 167)	Clermont-Ferrand (N = 166)	Avignon (N = 299)	p Value
Histology							
Adenocarcinoma	774 (62.2%)	282 (63.9%)	107 (61.5%)	104 (62.3%)	113 (68.1%)	168 (56.6%)	
Non-small cell lung carcinoma	93 (7.5%)	34 (7.7%)	6 (3.4%)	19 (11.4%)	13 (7.8%)	21 (7.1%)	
Small cell lung carcinoma	107 (8.6%)	33 (7.5%)	22 (12.6%)	13 (7.8%)	3 (1.8%)	36 (12.1%)	
Squamous cell carcinoma	246 (19.8%)	81 (18.4%)	39 (22.4%)	31 (18.6%)	30 (18.1%)	65 (21.9%)	
Other	25 (2%)	11 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (4.2%)	7 (2.4%)	
Unknown	6 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	
Previous cancer history	272 (21.8%)	121 (27.4%)	42 (24.0%)	61 (36.5%)	27 (16.3%)	21 (7.0%)	<0.001
Unknown	4 (0.3%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	

¹ TNM classification of malignant tumors 8th version; other = carcinoid, undifferentiated lung carcinoma.

The majority of patients were enrolled at lung cancer diagnosis (57%), especially in centers where an occupational consultation was in place prior to this study (Lyon, Caen, and Avignon). Overall, adenocarcinoma was the most prevalent histology (62.2%), and more than half of patients had metastatic lung cancer at diagnosis (56.1%) with a significant difference between centers ($p < 0.001$), ranging from 44% stage IV patients in Clermont-Ferrand to more than 60% in Avignon.

3.2. Systematic Screening of Occupational Exposures Process

Figure 1 details the screening process of occupational exposures with reasons for drop-out at each step. The SAQ was sent to 1249 patients (99.8% of study participants) and returned by 462 patients (37%). The questionnaire was not sent to two eligible patients who experienced a major clinical deterioration between the screening at the multidisciplinary lung board and the sending of the questionnaire. The response rate varied significantly ($p < 0.001$) between centers, from 23.1% in Avignon to 47.9% in Lille (Table 3). Patients aged ≥ 65 years and men returned the SAQ more than younger patients and women (Table 4). Smokers responded less to the SAQ than former smoking patients and non-smokers ($p < 0.001$). Patients with a localized disease returned the SAQ more frequently than metastatic patients ($p = 0.028$). The time of enrollment did not impact the SAQ return.

Table 3. Description of the systematic screening of occupational exposures, globally and per center, 2017–2019, France.

	Overall (N = 1251)	Lyon (N = 444)	Caen (N = 175)	Lille (N = 167)	Clermont-Ferrand (N = 166)	Avignon (N = 299)	p Value
SAQ ¹ shipping	1249 (99.8%)	444 (100.0%)	175 (100.0%)	166 (99.4%)	166 (100.0%)	298 (99.7%)	
SAQ ¹ return	462 (36.9%)	191 (43.0%)	64 (36.6%)	80 (47.9%)	58 (34.9%)	69 (23.1%)	<0.001
Occupational consultation proposed	176 (14.1%)	70 (15.8%)	24 (13.7%)	33 (19.8%)	11 (6.6%)	40 (55.1%)	0.001
Occupational consultation performed	150 (12.0%)	58 (13.1%)	17 (9.7%)	30 (18.0%)	9 (5.4%)	36 (13.4%)	0.3
Compensation medical certificate delivered	88 (7.0%)	24 (5.4%)	17 (9.7%)	15 (9.0%)	9 (5.4%)	23 (7.7%)	
Claim for compensation	65 (5.2%)	23 (5.2%)	9 (5.1%)	12 (7.2%)	8 (4.8%)	13 (4.3%)	
Compensation claim outcome							
Approval	38 (3.0%)	18 (4.0%)	4 (2.3%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)	9 (3.0%)	
Refusal	13 (1.0%)	1 (0.2%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	4 (1.3%)	
Ongoing	14 (1.1%)	4 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)	

¹ SAQ = self-administered questionnaire.

Table 4. Characteristics of the PROPOUMON national patients per SAQ¹ return status, 2017–2019, France.

	Overall (N = 1251)	SAQ Return		p Value
		Yes (N = 462)	No (N = 789)	
Age				0.001
<65 years	497 (40%)	340 (43%)	157 (34%)	
≥65 years	754 (60%)	449 (57%)	305 (66%)	
Sex				0.042
Female	443 (35%)	296 (38%)	147 (32%)	
Male	808 (65%)	493 (62%)	315 (68%)	
Time of enrollment				0.2
Newly diagnosed	712 (57%)	444 (56%)	268 (58%)	
Follow-up	318 (25%)	213 (27%)	105 (23%)	
Progressive disease	218 (17%)	131 (17%)	87 (19%)	
Unknown	3	1	2	
Cancer stage ²				0.028
I, II, III	521 (44%)	313 (41%)	208 (48%)	
IV	667 (56%)	442 (59%)	225 (52%)	
Unknown	63	34	29	
Histology				0.016
Adenocarcinoma	774 (62%)	504 (64%)	270 (59%)	
Non-small cell lung carcinoma	93 (7.5%)	55 (7%)	38 (8.3%)	
Small cell lung carcinoma	107 (8.6%)	73 (9.3)	34 (7.4%)	
Squamous cell carcinoma	246 (20%)	135 (17%)	111 (24%)	
Other	25 (2%)	19 (2.4%)	6 (1.3%)	
Unknown	6	3	3	
Tobacco				<0.001
Non-smokers	178 (14.8%)	94 (13%)	84 (19%)	
Former smokers	690 (57.5%)	416 (56%)	274 (61%)	
Current smokers	331 (27.6%)	238 (32%)	93 (21%)	
Unknown	52 (4.2%)	41	11	

¹ SAQ = self-administered questionnaire; ² TNM classification of malignant tumors 8th version; other = carcinoid, undifferentiated lung carcinoma.

The average delay for returning the SAQ was 40.9 days (SD = 38.8). Overall, 953 reminder calls were performed; 193 patients (24.5%) could not be contacted by phone despite three attempts. Among the 787 patients who did not complete the SAQ, 185 patients (23.4%) reported to feel unconcerned by occupational exposures, 76 were deceased at the time of the reminder call (9.6%), and 41 patients (5.2%) refused to fill in the SAQ; for the remaining 485 patients (61.6%), non-response reasons were not further specified.

Based on the SAQ assessment by a physician, 176 patients (38.1%) were convened to the occupational cancer consultation. The proportion of patients for whom an occupational cancer consultation was considered relevant differed substantially between sites ($p = 0.001$), ranging from 19% of patients having returned the SAQ in Clermont-Ferrand to 55% in Avignon (Table 3).

3.3. Occupational Cancer Consultation

Among the 176 patients invited for an occupational cancer consultation, 150 (86.2%) attended the consultation. The reasons for non-attendance were patient's death ($n = 7$), patient's refusal ($n = 5$), and other reasons not further specified ($n = 14$). The mean delay between the SAQ return and the occupational cancer consultation was 73 days (SD = 52.3) with important variations between sites, ranging from 48 days (SD = 37) in Avignon to 107 days (SD = 36) in Caen.

During the consultation, an exposure to at least one occupational nuisance was identified in 133 patients (89%), including 130 patients (87%) exposed to occupational lung

carcinogens (only the main occupational exposure was considered here for compensation purposes). The most prevalent main exposure was asbestos ($n = 95$); other exposures involved diesel fumes ($n = 6$), ionizing radiations ($n = 5$), coal and derivatives/polycyclic aromatic hydrocarbons ($n = 5$), welding fumes ($n = 4$), polymers ($n = 4$), second-hand smoke ($n = 3$), silica ($n = 2$), chromium ($n = 2$), and more marginally ($n = 1$), exposure to wood dust, arsenic, chromates, ether, radon, pesticides, and sulfuric acid. The level of imputability was considered high for 41 patients (30.8%), moderate for 59 patients (44.3%), and low for 26 patients (19.5%). The occupational exposures of the seven remaining patients (5.2%) were considered to be not related to lung cancer.

A claim for compensation was estimated possible under the French system for 90 patients (60%). A medical certificate, required for compensation claim, was delivered to 88 patients; two patients declined the deliverance of a medical certificate. The proportion of patients to whom the physician delivered a medical certificate at the end of the consultation varied considerably among study sites, ranging from 41% in Lyon to 100% in Caen and Clermont-Ferrand (Table 3). The main occupational exposure considered for compensation claim was asbestos (89.8%) (Table 5). The disease was considered as non-work-related for 33 patients (22%) and a compensation claim was judged impossible or unlikely to be successful under the French system for 12 patients (8%) (Figure 1).

Table 5. Main occupational exposure retained (number and proportion) by the physician and claim for compensation outcome, 2017–2019, France.

Occupational Exposure Retained for Compensation	Compensation Medical Certificate Delivered (N = 88)		Claim for Compensation Approval (N = 38)	
Asbestos	79	89.8%	36	94.8%
Ionizing radiations	3	3.4%	1	2.6%
Coal tar, coal-tar pitch, coal combustion soot	2	2.2%	0	0.0%
Chromic acid, alkali or alkaline earth chromates and dichromates, zinc chromate	2	2.2%	0	0.0%
Iron ore	2	1.1%	0	0.0%
Diesel fumes	1	1.1%	1	2.6%

Regarding compensation, 65 patients (73.9%) submitted a claim: 38 patients obtained compensation (36 related to asbestos exposure), 13 claims were rejected, and 14 were still under assessment by the relevant national bodies at the time of the analysis (Figure 1).

Concerning the national multidisciplinary occupational cancer board, 13 meetings were conducted throughout the study period, with the regular involvement of four centers and a total of 53 cases discussed.

4. Discussion

The objective of this study was to confirm our pilot study results in structures with a diversity of patients and different contexts of medical care to ensure its efficacy and reproducibility. The whole process was well-deployed in the participating centers (inclusions, management of SAQ, consultation, compensation process). The results confirmed the differences in the case mix and the disparities among patients regarding demographic and socio-economic characteristics. As our results show that participation in the screening process was statistically associated with the age and the sex of the patient, the lung cancer stage, and the smoking status, these disparities may have an impact on the level of patient information regarding occupational exposures and, thus, on patient acceptability to the screening process.

Our study confirmed the frequency of occupational exposures in lung cancer patients, as 19% of patients who returned the SAQ were eligible to claim for compensation under the French system (i.e., 7% of all enrolled patients). Our findings are similar to the results of the pilot study to assess the feasibility of a systematic screening for occupational exposures [29] and the current literature concerning estimates of the fraction of lung cancers attributable to occupational exposures [5]. Our systematic screening of occupational exposures in lung

cancer patients improves the identification of occupational lung cancers. Yet, we could have expected a higher rate of compensation for occupational lung cancers. Hence, only 3% of our overall population was compensated (i.e., 8% of patients who responded to the SAQ). While the ratio of recognized cases compared to the claims for recognition in France was 79% in 2016 [12], the ratio was 58.4% in the present study. In our results, we have focused only on the main occupational exposure. In the case of exposure to asbestos and other carcinogens simultaneously, the exposure to asbestos was systematically prioritized, as in France, compensation is more easily obtained for asbestos exposure due to the existence of the asbestos victim compensation fund.

Despite the wide acknowledgement of under-reporting and under-compensation of occupational lung cancers, few actions to improve this issue in the clinical setting have been conducted. An Italian team carried out a process involving physicians to refer incident lung cancer to an Occupational Health Unit, which then conducted an interview to assess occupational exposure [26]; a similar experiment was conducted in Spain for several occupational diseases, which helped to improve reporting and official recognition [35]. Morell et al. offered a systematic occupational consultation to all patients with lung cancer conducted by a trained physician [16], while in Norway, a team collected occupational histories from a register [36]. All these initiatives helped to improve the reporting of occupational lung cancers. Nevertheless, in order to replicate and generalize a method, it is important to consider a straightforward, reproducible process that is feasible given the often heavy clinical workload.

While the population of the present study was composed of 35% women, the compensation medical certificates were almost exclusively delivered to men (97%). Given the large difference between men and women regarding lung cancers attributable to occupational exposures (20% in men and less than 3% in women) [5,6], an effort might be particularly required for men.

The SAQ response rate (37%) was lower compared to the pilot study (53%), not only overall, but also for the cancer center in Lyon (43% vs. 53%). The data suggest a self-censorship from current smoking patients, more easily attributing the origin of their disease to smoking, stressing the importance of providing information on occupational exposures to lung cancer patients. One of the purposes of the call reminder is to bring appropriate information to patients on occupational exposures related to lung cancer. Nevertheless, this may raise ethical questions, as it is crucial not to impose any coercion on the patient and that this process remains voluntary. In a previous study, we pointed out that this process could be perceived as an additional burden, and some patients need to focus their energy only on therapies. The expected benefit of the process may seem abstract and faraway in a context where patients experience difficulties to project themselves into the future [30].

Variations were also observed at every step of the process involving the physician (i.e., SAQ assessment, occupational cancer consultation). As there are no specific diagnosis features for occupation-related lung cancers, the medical judgment necessarily includes a subjective dimension and may differ according to the health professional. Indeed, some physicians made a more drastic SAQ selection, which led to a greater number of occupational disease declarations at the end of the consultation, whereas other professionals preferred to propose the occupational consultation to more patients to evaluate the possibility of an occupational disease during this consultation and thus delivered a smaller number of medical certificates.

Despite these differences, the monthly national multidisciplinary occupational cancer board helped to limit the discrepancies and to standardize the process to obtain data comparable to the literature in terms of work-related lung cancers [5,37].

In our study, patients experienced the same barriers as those previously identified in the literature and in the pilot study at each step of the process [24,25,27,29,30]. Yet, we added a 6-month follow-up performed by the social worker for patients who claimed for compensation, and we observed an improvement in the proportion of patients who have carried out the process (74% vs. 60% in the pilot study). We have reported on barriers

to claim for compensation in previous studies [29,30]. The main barriers included the administrative burden and complexity of the process, patients' fatigue and short life expectancy, as well as a perceived conflict of loyalty to the employer and/or reluctance to seek financial compensation. In the present study, information was not collected systematically on why patients did not claim for compensation. The social worker is a valuable resource to assist the patient in this long and complex administrative process and should probably be involved earlier in the screening process. Fatigue, in the context of oncological treatment, is one of the barriers often mentioned by patients who do not respond to the SAQ and who do not attend the occupational disease consultation [30]. Following the evolution of medical practices, in particular with the COVID-19 pandemic, teleconsulting appears as an opportunity to be able to carry out this type of consultation, limiting the risk of drop-out.

The clinical workload of oncologists and lung cancer specialists, as well as the time required for collecting the occupational history, make the screening of occupational exposures a difficult pursuit in the oncology encounter [14,23]. This barrier has been widely described in the literature [14,16,22,23]. In addition to a lack of time, some physicians tend to pay little attention to occupational exposures as they do not affect the treatment process. Several interventions have been conducted to raise awareness among physicians on this issue, mainly through educational meetings [38–40]. Results were inconsistent and did not help to improve the reporting of occupational exposures, even with the introduction of mandatory requirements [39,40]. For these reasons, the present process relies on the identification of patients through the weekly multidisciplinary lung board and sending of the SAQ [27]. Of note, the process in place at the Centre Léon Bérard has led to enhanced collaboration between oncologists and occupational physicians, as well as increased awareness among oncologists, and to date numerous eligible patients have been directly addressed to the occupational cancer consultation prior to sending the SAQ.

In order to pursue the evaluation of the screening procedure in other medical situations, our process was also tested for other cancer sites (head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and lymphoma) [41].

Despite its prohibition in France since 1997, asbestos was the predominant occupational carcinogen identified in study patients. Even though this carcinogen has been banned in most countries around the world, these results can be explained by asbestos' long latency period [5,42] and an increased risk of lung cancer even with a low level of exposure [37]. A recent analysis in 702 patients enrolled in Lyon (i.e., participants from the pilot study and the present study) suggested a worse overall survival in lung cancer patients occupationally exposed to asbestos compared to patients non-exposed to asbestos [43]. If asbestos exposure negatively affects patient survival, the evaluation of occupational exposures becomes even more important in line with better understanding the impact of exposure on disease progression.

The widespread under-recognition of occupational causes of lung cancer is a significant barrier to lung cancer prevention. In the past few years, numerous lung cancer screening programs have been established in several industrialized countries [44]. Two large randomized controlled trials show that periodic low-dose chest CT scanning reduces lung cancer mortality [45,46], but to date, age and smoking are the main risk factors for lung cancer to be eligible for those programs. Nevertheless, studies were conducted to assess the efficiency of regular CT scan screening in asbestos-exposed workers. A French study demonstrated that this screening program is effective in detecting asymptomatic lung cancer in this population [47]. Another study has shown that screening of asbestos-exposed persons can be relevant but not in persons with no additional risk factors [48].

In 2017, a French working group made recommendations for the experimentation of low-dose scans for lung cancer screening in workers with a history of exposure to Group 1 IARC occupational lung carcinogens [49]. In France, the French National Authority for Health recommends a low-dose CT scan for workers exposed to asbestos for at least one year [50].

To date, the use of regular low-dose CT scans in the asbestos-exposed population has shown promising findings, but studies have mostly been modest in size, variable in design,

and short-term in follow-up. It seems currently relevant to offer a regular low-dose CT screening for lung cancers to workers aged ≥ 50 years who have a history of five or more years of asbestos exposure, and it is now required to consider how to identify such workers and to organize screening programs with the help of public policy makers who have a key role in encouraging screening on a national level [44]. Our systematic screening process will help to reduce the under-reporting of occupational exposures in lung cancer and thus emphasize the need for screening programs in asbestos-exposed workers.

5. Conclusions

Our national study demonstrated that a systematic screening of occupational exposures is feasible and brings a substantial contribution to improve the detection of occupational exposures in lung cancer patients. As barriers still exist at every step of the process, it is essential to assist patients until the end of the process with the help of social workers. Although not well known to patients and health professionals, the reporting and compensation of occupational diseases are included in patients' rights and contribute to the prevention of occupational risks. Given the estimation of the attributable fraction for lung cancer and considering that patients exposed to asbestos may have poorer survival, this systematic screening procedure for occupational exposures appears to be an effective opportunity to tackle this public health issue. Together with the cost assessment performed in a previous study [29], the results of the present study further provide important information of interest and of relevance to health policy actors to reduce occupational exposures, as well as to limit the complexity and administrative burden of the claim process in patients with work-related cancers.

Author Contributions: Conceptualization, O.P., B.C. (Barbara Charbotel), and B.F.; Methodology, O.P., B.C. (Barbara Charbotel), and B.F.; Formal Analysis, O.P., H.N., B.C. (Barbara Charbotel), and B.F.; Investigation, N.L., P.L., B.d.L., B.C. (Bénédicte Clin), M.B., F.F., G.G., F.D., B.L.M., D.S., E.D., C.N., B.C. (Barbara Charbotel), and B.F.; Writing—Original Draft Preparation, O.P.; Writing—Review and Editing, all co-authors; Supervision, B.C. (Barbara Charbotel) and B.F.; Project Administration, O.P.; Funding Acquisition, O.P. and B.F. All authors have contributed to this research. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study received funding from the French National Cancer Institute, INCa (grant number 2016-102).

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the French Institutional Review Board of "CPP Ile de France X" (ID RCB: 2017-A00349-44, date of approval: 05/09/2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy.

Acknowledgments: The authors acknowledge all those involved in this study, especially Philippe Petit, Pascal Jacquetin, Isabelle Gouot, Elodie Belladame, Céleste David, Anne-Sophie Lacauve, Margaux Marcoux, Alexia Giro, Edith Lesieu, Mandy Dumortier, Ariane Suc, Maurice Pérol, Aurélie Swalduz, Virginie Avrillon, Maxime Boussageon, Eve-Marie Neidhardt, Pierre Saintigny, and Jérôme Fayette.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. GLOBOCAN 2020. Lung Fact Sheet. 2021. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> (accessed on 1 January 2021).
2. Cao, B.; Hill, C.; Bonaldi, C.; León, M.E.; Menvielle, G.; Arwidson, P.; Bray, F.; Soerjomataram, I. Cancers attributable to tobacco smoking in France in 2015. *Eur. J. Public Health* **2018**, *28*, 707–712. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Loomis, D.; Guha, N.; Hall, A.L.; Straif, K. Identifying occupational carcinogens: An update from the IARC Monographs. *Occup. Environ. Med.* **2018**, *75*, 593–603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Markowitz, S.B.; Dickens, B. Screening for Occupational Lung Cancer. *Clin. Chest Med.* **2020**, *41*, 723–737. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5. Marant Micallef, C.; Shield, K.D.; Vignat, J.; Baldi, I.; Charbotel, B.; Fervers, B.; Gilg Soit Ilg, A.; Guénel, P.; Olsson, A.; Rushton, L.; et al. Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2019**, *222*, 22–29. [CrossRef] [PubMed]
6. Marant Micallef, C.; Charvat, H.; Houot, M.-T.; Vignat, J.; Straif, K.; Paul, A.; El Yamani, M.; Pilonnet, C.; Soerjomataram, I. Estimated number of cancers attributable to occupational exposures in France in 2017: An update using a new method for improved estimates. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2023**, *33*, 125–131. [CrossRef]
7. Brown, T.; Darnton, A.; Fortunato, L.; Rushton, L.; With the British Occupational Cancer Burden Study Group. Occupational cancer in Britain: Respiratory cancer sites: Larynx, lung and mesothelioma. *Br. J. Cancer* **2012**, *107*, S56–S70. [CrossRef]
8. Labrèche, P.; Kim, J.; Song, C.; Pahwa, M.; Ge, C.B.; Arrandale, V.H.; McLeod, C.B.; Peters, C.E.; Lavoué, J.; Davies, H.W.; et al. The current burden of cancer attributable to occupational exposures in Canada. *Prev. Med.* **2019**, *122*, 128–139. [CrossRef]
9. Delva, F.; Andujar, P.; Lacourt, A.; Brochard, P.; Pairon, J.-C. Occupational risk factors for lung cancer. *Rev. Mal. Respir.* **2016**, *33*, 444–459. [CrossRef]
10. Klebe, S.; Leigh, J.; Henderson, D.W.; Nurminen, M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *IJERPH* **2019**, *17*, 258. [CrossRef]
11. Marant Micallef, C.; Shield, K.D.; Baldi, I.; Charbotel, B.; Fervers, B.; Gilg Soit Ilg, A.; Guénel, P.; Olsson, A.; Rushton, L.; Hutchings, S.J.; et al. Occupational exposures and cancer: A review of agents and relative risk estimates. *Occup. Environ. Med.* **2018**, *75*, 604–614. [CrossRef]
12. Eurogip. Incidence and Detection of Occupational Cancers in nine European Countries Germany, Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Italy, Sweden and Switzerland. 2018. Available online: https://www.eurogip.fr/images/publications/2018/Eurogip-141E-incidence-detection_occupational_cancers_Europe.pdf (accessed on 20 December 2018).
13. Lee, K.M.; Godderis, L.; Furuya, S.; Kim, Y.J.; Kang, D. Comparison of Asbestos Victim Relief Available Outside of Conventional Occupational Compensation Schemes. *IJERPH* **2021**, *18*, 5236. [CrossRef]
14. Curti, S.; Sauni, R.; Spreeuwiers, D.; De Schryver, A.; Valenty, M.; Rivière, S.; Mattioli, S. Interventions to increase the reporting of occupational diseases by physicians. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, ahead of print. [CrossRef] [PubMed]
15. Meredith, S.K.; Taylor, V.M.; McDonald, J.C. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: A report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Occup. Environ. Med.* **1991**, *48*, 292–298. [CrossRef] [PubMed]
16. Morelle, I.; Berghmans, T.; CsToth, I.; Sculier, J.-P.; Meert, A.-P. Identification of occupational exposure in thoracic oncology: A Belgian experience. *Rev. Mal. Respir.* **2014**, *31*, 221–229. [CrossRef] [PubMed]
17. Orriols, R.; Isidro, I.; Abu-Shams, K.; Costa, R.; Boldu, J.; Rego, G.; Zock, J.-P. Reported occupational respiratory diseases in three spanish regions. *Am. J. Ind. Med.* **2010**, *53*, 922–930. [CrossRef] [PubMed]
18. European Commission. Report on the Current Situation in Relation to Occupational Diseases' Systems in EU Member States and EFTA/EEA Countries, in Particular Relative to Commission Recommendation 2003/670/EC concerning the European Schedule of Occupational Diseases and gathering of Data on Relevant Related Aspects. 2013. Available online: <https://osha.europa.eu/fr/legislation/guidelines/commission-recommendation-concerning-european-schedule-occupational-diseases> (accessed on 20 December 2021).
19. Eurogip. Reporting of Occupational Diseases: Issues and Good Practices in Five European Countries. (e-pub ahead of print 17 September 2015). Available online: http://www.eurogip.fr/images/publications/2015/Report_DeclarationMP_EUROGIP_10_2EN.pdf (accessed on 20 December 2021).
20. Assurance Maladie Risques Professionnels. Rapport Annuel 2020 de l'Assurance Maladie—Risques Professionnels. Éléments Statistiques et Financiers. 2021. Available online: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/publications-reference/assurance-maladie-risques-professionnels/rapports-annuels> (accessed on 20 December 2021).
21. Assurance Maladie. *Risques Professionnels—Rapport Annuel 2016*; Assurance Maladie: Montreal, QC, Canada.
22. Baur, X.; Woiwitz, H.-J. Lungenkrebs als Berufskrankheit. *Pneumologie* **2016**, *70*, 510–513. [CrossRef]
23. Sarfo, M.-C.; Bertels, L.; Frings-Dresen, M.H.W.; de Jong, F.; Blankenstein, A.H.; van Asselt, K.M.; de Boer, A.G.E.M. The role of general practitioners in the work guidance of cancer patients: Views of general practitioners and occupational physicians. *J. Cancer Surviv.* **2022**, 1–9. [CrossRef]
24. Verger, P.; Arnaud, S.; Ferrer, S.; Iarmarcovai, G.; Saliba, M.-L.; Viau, A.; Souville, M. Inequities in reporting asbestos-related lung cancer: Influence of smoking stigma and physician's specialty, workload and role perception. *Occup. Environ. Med.* **2008**, *65*, 392–397. [CrossRef]
25. Viau, A.; Arnaud, S.; Ferrer, S.; Iarmarcovai, G.; Saliba, M.-L.; Souville, M.; Verger, P. Factors associated with physicians' under-reporting of asbestos-related bronchopulmonary cancers. Telephone survey conducted among general practitioners and pulmonologists randomly selected in the French region of Provence-Alpes-Côte-d'Azur. *Rev. Prat.* **2008**, *58*, 9–16.
26. Porru, S.; Carta, A.; Toninelli, E.; Bozzola, G.; Arici, C. Reducing the underreporting of lung cancer attributable to occupation: Outcomes from a hospital-based systematic search in Northern Italy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **2016**, *89*, 981–989. [CrossRef]
27. Cellier, C.; Charbotel, B.; Carretier, J.; Rebattu, P.; Fayette, J.; Pérol, M.; Claude, L.; Philip, T.; Fervers, B. Identification of occupational exposures among patients with lung cancer. *Bull. Cancer* **2013**, *100*, 661–670. [CrossRef] [PubMed]

28. Gisquet, E.; Chamming's, S.; Pairon, J.-C.; Gilg Soit Ilg, A.; Imbernon, E.; Goldberg, M. Les déterminants de la sous-déclaration des maladies professionnelles. Le cas du mésothéliome. *Rev. D'épidémiologie St. Publique* **2011**, *59*, 393–400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Pérol, O.; Charbotel, B.; Perrier, L.; Bonnard, S.; Belladame, E.; Avrillon, V.; Rebattu, P.; Gomez, F.; Lauridant, G.; Pérol, M.; et al. Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Britel, M.; Pérol, O.; Blois Da Conceição, S.; Ficty, M.; Brunet, H.; Avrillon, V.; Charbotel, B.; Fervers, B. Motivations and obstacles to occupational disease claims in lung cancer patients: An exploratory psychosocial study. *Sante Publique* **2017**, *29*, 569–578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Marinaccio, A.; Gariazzo, C.; Di Marzio, D.; Iavicoli, S.; Verardo, M.; Migliore, E.; Gennaro, V.; Mensi, C.; Mazzoleni, G.; Schallemborg, G.; et al. Predictors of filing claims and receiving compensation in malignant mesothelioma patients. *Health Policy* **2020**, *124*, 1032–1040. [[CrossRef](#)]
32. Varin, M.; Charbotel, B.; Pérol, O.; Perrier, L.; Massardier-Pilonchéry, A.; Bonnard, S.; Belladame, E.; Fort, E.; Avrillon, V.; Rebattu, P.; et al. Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients. *Bull. Cancer* **2017**, *104*, 559–564. [[CrossRef](#)]
33. Labbe, E.; Blanquet, M.; Gerbaud, L.; Poirier, G.; Sass, C.; Vendittelli, F.; Moulin, J.-J. A new reliable index to measure individual deprivation: The EPICES score. *Eur. J. Public Health* **2015**, *25*, 604–609. [[CrossRef](#)]
34. Bonneterre, V.; Bicot, D.J.; Larabi, L.; Bernardet, C.; Maitre, A.; Tubert-Bitter, P.; de Gaudemaris, R. Detection of emerging diseases in occupational health: Usefulness and limitations of the application of pharmacosurveillance methods to the database of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup. Environ. Med.* **2008**, *65*, 32–37. [[CrossRef](#)]
35. Benavides, F.G.; Ramada, J.M.; Ubalde-López, M.; Delclos, G.L.; Serra, C. A hospital occupational diseases unit: An experience to increase the recognition of occupational disease. *Med. Lav.* **2019**, *110*, 278–284. [[CrossRef](#)]
36. Slåstad, S.; Leira, H.L.; Aas, O.; Amundsen, T.; Sørhaug, S.; Sundstrøm, S.; Grønberg, B.H.; Hilt, B. Arbeidsbetinget lungekreft i Sør-Trøndelag. *Tidsskriftet* **2014**, *134*, 1943–1947. [[CrossRef](#)]
37. De Matteis, S.; Consonni, D.; Lubin, J.H.; Tucker, M.; Peters, S.; Vermeulen, R.C.; Kromhout, H.; Bertazzi, P.A.; Caporaso, N.E.; Pesatori, A.C.; et al. Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. *Int. J. Epidemiol.* **2012**, *41*, 711–721. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Smits, P.B.A.; de Boer, A.G.E.M.; Kuijjer, P.P.F.M.; Braam, I.; Spreeuwers, D.; Lenderink, A.F.; Verbeek, J.H.A.M.; van Dijk, F.J.H. The effectiveness of an educational programme on occupational disease reporting. *Occup. Med.* **2008**, *58*, 373–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Brissette, L.; Gelberg, K.H.; Grey, A.J. The Effect of Message Type on Physician Compliance with Disease Reporting Requirements. *Public Health Rep.* **2006**, *121*, 703–709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Lenderink, A.F.; Spreeuwers, D.; van der Klink, J.J.L.; van Dijk, F.J.H. Information and feedback to improve occupational physicians' reporting of occupational diseases: A randomised controlled trial. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **2010**, *83*, 381–388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Deneuve, S.; Charbotel, B.; Massardier-Pilonchéry, A.; Fort, E.; Milliet-Baude, C.; Pérol, O.; Fayette, J.; Zrounba, P.; Fervers, B. Systematic screening for occupations and occupational exposures in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2019**, *276*, 857–864. [[CrossRef](#)]
42. Ahn, Y.S.; Jeong, K.S. Epidemiologic Characteristics of Compensated Occupational Lung Cancers among Korean Workers. *J. Korean Med. Sci.* **2014**, *29*, 1473–1481. [[CrossRef](#)]
43. Noelle, H.; Pérol, O.; Pérol, M.; Avrillon, V.; Belladame, E.; Fayette, J.; Fournié, F.; Swalduz, A.; Dessemon, J.; Blay, J.-Y.; et al. Occupational asbestos exposure and survival among lung cancer patients. *Lung Cancer*, **2023**; ahead of print.
44. Markowitz, S.B. Lung Cancer Screening in Asbestos-Exposed Populations. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 2688. [[CrossRef](#)]
45. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle, D.R.; Adams, A.M.; Berg, C.D.; Black, W.C.; Clapp, J.D.; Fagerstrom, R.M.; Gareen, I.F.; Gatsonis, C.; Marcus, P.M.; et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 395–409. [[CrossRef](#)]
46. de Koning, H.J.; van der Aalst, C.M.; de Jong, P.A.; Scholten, E.T.; Nackaerts, K.; Heuvelmans, M.A.; Lammers, J.-W.J.; Weenink, C.; Youssaf-Khan, U.; Horeweg, N.; et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 503–513. [[CrossRef](#)]
47. Ollier, M.; Chamoux, A.; Naughton, G.; Pereira, B.; Dutheil, F. Chest CT Scan Screening for Lung Cancer in Asbestos Occupational Exposure. *Chest* **2014**, *145*, 1339–1346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Maisonneuve, P.; Rampinelli, C.; Bertolotti, R.; Misotti, A.; Lococo, F.; Casiraghi, M.; Spaggiari, L.; Bellomi, M.; Novellis, P.; Solinas, M.; et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer in people with workplace exposure to asbestos. *Lung Cancer* **2019**, *131*, 23–30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

49. Delva, F.; Margery, J.; Laurent, F.; Petitprez, K.; Paireon, J.-C.; RecoCancerProf Working Group. Medical follow-up of workers exposed to lung carcinogens: French evidence-based and pragmatic recommendations. *BMC Public Health* **2017**, *17*, 191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Haute Autorité de Santé. Suivi Post-Professionnel des Personnes exposées à l'amiante—Mise à jour du Protocole et de la Grille de Lecture d'imagerie Médicale. 2019. Available online: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/reco294_protocole_maj_tdm_amiante.pdf (accessed on 20 August 2019).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

C. Résultats complémentaires

Comparaison du dispositif de repérage avec celui du CLCC de Caen

L'étude a également permis de comparer le dispositif de repérage avec celui réalisé par Caen (données non présentées dans la publication). Au total, l'étude a permis de comparer les données de 175 patients ayant reçu l'AQREP avec 159 patients sollicités pour un entretien en face à face avec un médecin (les patients ont été randomisés à l'inclusion dans l'étude). Parmi eux, 64 patients ont complété l'AQREP (36%) et 75 patients ont accepté l'entretien en face à face (47%). L'évaluation de l'AQREP a permis d'identifier un besoin de consultation en maladie professionnelle pour 24 patients (37%) contre 22 pour le dispositif local (29%). Sur les 24 patients du dispositif PROPOUMON national, un CMI a été établi pour 17 d'entre eux (10% de la population) alors que 14 CMI ont été rédigés pour les patients du dispositif interne (9%).

Les résultats de cette étude ancillaire confirment la pertinence du dispositif PROPOUMON, qui, s'il mobilise moins de temps humain pour le repérage (pas d'entretien en face à face mais remplissage d'un auto-questionnaire par le patient), permet néanmoins d'obtenir les mêmes résultats en termes de déclaration en maladie professionnelle.

Ces résultats sont en conformité avec ceux que nous avons obtenus lors de la validation de l'AQREP en comparaison avec le questionnaire de la SPLF qui était administré par un médecin. En effet, l'AQREP, directement complété par les patients et permettant ainsi un gain de temps pour les professionnels de santé, détecte de manière efficace et fiable les patients susceptibles d'avoir été exposés professionnellement à des cancérogènes et pouvant prétendre à une reconnaissance en maladie professionnelle de leur cancer.

D. Conclusion

L'étude PROPOUMON national a permis de tester notre dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles dans d'autres structures hospitalières tenant compte ainsi d'organisations diverses et de patients avec des profils variés.

Sur les sept centres initialement prévus, l'étude a finalement été déployée dans cinq centres uniquement puisque les CLCC de Marseille et de Dijon ne disposaient finalement pas des ressources humaines nécessaires pour mener à bien le dispositif.

Comme pour l'étude pilote, cette étude a permis de confirmer l'importance des expositions professionnelles dans notre population d'intérêt puisque 19% des patients ayant retourné l'AQREP pouvait prétendre à une reconnaissance en maladie professionnelle.

Le nombre de patients recrutés a permis d'évaluer statistiquement les profils de patients répondeurs à la démarche, mettant en évidence que les patients jeunes et les hommes étaient les plus répondeurs. Le moment du repérage ne semblait pas avoir un impact sur la démarche, les résultats de cette étude confirmant ceux obtenus dans PROPOUMON. Malgré des disparités entre les centres concernant le taux de réponse à l'AQREP, les données ont confirmé les barrières précédemment identifiées dès cette étape du dispositif avec moins de la moitié des patients répondeurs dans tous les centres, renforçant l'idée déjà soulignée précédemment que le rôle du médecin oncologue dans cette démarche semble indispensable auprès du patient notamment en termes d'information.

De la même manière que pour l'étude pilote, les ressources humaines impliquées dans ce dispositif ont à nouveau joué un rôle majeur pour limiter les barrières à plusieurs étapes de la démarche, que ce soit avec l'attaché de recherche clinique pour la relance téléphonique pour compléter le questionnaire (953 relances téléphoniques effectuées), ou avec l'assistante sociale pour la constitution du dossier ou le suivi des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle, celles-ci durant souvent de nombreux mois et pouvant également être un frein pour les patients. L'intégration du suivi des dossiers dans les missions de l'assistante sociale a permis d'augmenter le nombre de patients ayant été au bout de la démarche de reconnaissance par rapport à l'étude pilote.

Les données relatives à l'évaluation du dispositif ont mis en évidence des différences de fonctionnement entre les centres, avec une sélection plus ou moins restrictive des patients à

voir en consultation de maladie professionnelle mais avec un résultat final (i.e. issue de la demande de reconnaissance) assez similaire. La RCP mise en place dans cette étude a également permis d'échanger sur les pratiques, notamment pour les cas complexes et d'homogénéiser les évaluations et a confirmé toute son utilité puisque celle-ci perdure à l'issue de l'étude.

Les résultats de l'étude randomisée ont permis au centre de Caen de maintenir le dispositif PROPOUMON dans sa pratique habituelle, au détriment du dispositif local utilisé auparavant. Dans un contexte de pénurie croissante du personnel de santé, l'intérêt d'un dispositif ne nécessitant pas un temps humain trop important apparaît indispensable pour le pérenniser à long terme.

Le partenariat avec l'Assurance Maladie tout au long de cette étude nous a permis d'avoir un retour plus direct sur l'issue des déclarations, évitant ainsi de solliciter les patients ou leurs ayants-droits dans des situations souvent éprouvantes et complexes. Cela nous a également permis de les alerter sur la complexité des démarches et les nombreuses difficultés rencontrées par les patients, les ayants-droits et/ou les assistantes sociales pour arriver au bout du processus de reconnaissance en maladie professionnelle, avec la volonté de pouvoir faire remonter cette problématique et nos résultats aux décideurs.

Pour conclure, le déploiement du dispositif de repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints d'un cancer du poumon dans d'autres structures nous a permis de confirmer la faisabilité de ce dispositif à l'échelle nationale et son efficacité pour repérer de manière simple et rapide les expositions professionnelles dans cette population.

Chapitre IV : Evaluation de l'association entre l'exposition à l'amiante et la survie

A. Introduction

Le présent chapitre porte sur le 4^{ème} objectif de la thèse :

Objectif 4 : Evaluer l'association entre l'exposition à l'amiante et la survie

La proportion des cancers du poumon attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante est estimée à 7,1% en France en 2015, soit 2 862 cas et concerne principalement les hommes (2 715 cas) (4). Il n'existe pas de caractéristique clinique, radiologique ou pathologique permettant de distinguer les cancers du poumon attribuables à une exposition à l'amiante de ceux des patients non exposés à l'amiante. Il n'y a pas non plus de différence notable en termes de type histologique (90). Concernant les profils moléculaires, des études ont mis en évidence une fréquence plus élevée des mutations P53 et KRAS chez les patients ayant un cancer du poumon avec une exposition à l'amiante, mais ces résultats restent discutés (91–94).

Très peu de données sont disponibles sur l'impact d'une exposition professionnelle à l'amiante sur la survie dans les cancers du poumon (95–97). Les quelques études disponibles sur ce sujet rapportent des résultats contradictoires et nécessitent de mener des recherches complémentaires.

Ce travail de recherche a été mené à partir de la cohorte de patients constituée au CLB, par le dispositif de repérage PROPOUMON. Ainsi, dans cette étude ont été inclus l'ensemble des patients suivis au CLB pour un cancer du poumon et ayant complété l'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles ou ayant bénéficié directement d'une consultation spécialisée cancers professionnels pendant la période 2014-2019. L'exposition à l'amiante a été évaluée à partir des données des consultations et des auto-questionnaires. Une mise à jour des données de survie a été réalisée au moment de l'analyse des données.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'association entre une exposition professionnelle à l'amiante et la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique.

Noelle H, Pérol O, Pérol M, Avrillon V, Belladame E, Fayette J, Fournié F, Swalduz A, Dessemon J, Blay JY, Neidhardt EM, Saintigny P, Tabutin M, Boussageon M, Praud D, Charbotel B, Fervers B. Occupational asbestos exposure and survival among lung cancer patients. Lung cancer May 2023, 179; 107182. Online ahead of print.

B. Article n° 5 : association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la survie

Occupational asbestos exposure and survival among lung cancer patients

Hugo Noelle^{1,2,3}, **Olivia Pérol**^{1,4}, Maurice Pérol⁵, Virginie Avrillon⁵, Elodie Belladame¹, Jérôme Fayette⁵, Françoise Fournié⁶, Aurélie Swalduz⁵, Juliette Dessemon¹, Jean-Yves Blay⁷, Eve-Marie Neidhardt⁵, Pierre Saintigny⁵, Mayeul Tabutin⁷, Maxime Bousageon⁵, Delphine Praud^{1,4}, Barbara Charbotel^{8,9} and Beatrice Fervers^{1,4}

1. Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon, France
2. Faculté de médecine, Université Claude Bernard Lyon 1, 8 Avenue Rockefeller, 69003 Lyon
3. Service d'évaluation économique en santé, Pôle de Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, 69003 Lyon
4. Inserm U1296 Radiations: Défense, Santé, Environnement ; Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008, Lyon, France
5. Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France;
6. Département interdisciplinaire de soins de support du patient en oncologie, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France;
7. Département de chirurgie cancérologique, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France;
8. Université Lyon 1, IFSTTAR - Université Eiffel, UMRESTTE, UMR t 9405, 69373 Lyon CEDEX 03, France;
9. Hospices Civils de Lyon, Service des Maladies Professionnelles, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite, France

Référence :

Noelle H, **Pérol O**, Pérol M, Avrillon V, Belladame E, Fayette J, Fournié F, Swalduz A, Dessemon J, Blay JY, Neidhardt EM, Saintigny P, Tabutin M, Bousageon M, Praud D, Charbotel B, Fervers B. Occupational asbestos exposure and survival among lung cancer patients. Lung cancer May 2023, 179; 107182. Online ahead of print.



Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan

Occupational asbestos exposure and survival among lung cancer patients

Hugo Noelle^{a,b,c,*}, Olivia Pérol^{a,d}, Maurice Pérol^e, Virginie Avrillon^e, Elodie Belladame^a, Jérôme Fayette^e, Françoise Fournié^f, Aurélie Swalduz^e, Juliette Dessemon^a, Jean-Yves Blay^g, Eve-Marie Neidhardt^e, Pierre Saintigny^e, Mayeul Tabutin^g, Maxime Boussageon^e, Delphine Praud^{a,d}, Barbara Charbotel^{h,i}, Beatrice Fervers^{a,d}

^a Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon, France

^b Faculté de médecine, Université Claude Bernard Lyon 1, 8 Avenue Rockefeller, 69003 Lyon, France

^c Service d'évaluation économique en santé, Pôle de Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, 69003 Lyon, France

^d Inserm U1296 Radiations: Défense, Santé, Environnement, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France

^e Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France

^f Département interdisciplinaire de soins de support du patient en oncologie, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France

^g Département de chirurgie cancérologique, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon CEDEX 08, France

^h Université Lyon 1, IFSTTAR – Université Eiffel, UMRESTTE, UMR t 9405, 69373 Lyon CEDEX 03, France

ⁱ Hospices Civils de Lyon, Service des Maladies Professionnelles, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Asbestos exposure
Lung cancer
Survival
Prognosis
Tobacco smoking
Occupational exposure

ABSTRACT

Objective: This study investigated the association between occupational asbestos exposure (OAE) and survival in patients with histologically confirmed lung cancer (LC).

Methods: This monocentric study was conducted in the Comprehensive Cancer Centre Léon Bérard, Lyon, France. A systematic screening has been in place since 2014 for occupational exposure to carcinogens using a self-assessment questionnaire sent to all patients newly diagnosed with histologically confirmed LC identified through the multidisciplinary LC board from 2014 to 2019. When the physician suspected a work-related exposure from the questionnaire including job history, an occupational cancer consultation was carried out to detail carcinogen exposures and assess if the LC was work-related. Demographics, clinical characteristics and survival data were extracted from medical records. The association between asbestos exposure and overall survival (hazard ratio and 95% confidence intervals) was estimated by Cox proportional hazards regression.

Results: Overall, 702 patients were eligible to the present study, including 180 patients with OAE. In the crude analysis, LCs assessed as moderately or highly attributable to OAE were associated with decreased overall survival (HR = 1.32, 95% CI 1.04–1.67) compared to LC without OAE or with a low degree of imputability to OAE (median follow-up 28.8 months). After adjustment for confounding (age at diagnosis, smoking status, stage, brain metastasis at diagnosis, and histology), the association of OAE with overall survival was no longer statistically significant (HR = 1.21, 95% CI 0.94–1.56).

Conclusion: Overall survival in occupationally asbestos exposed LC patients may be decreased in comparison with non-exposed LC patients, warranting further investigations in larger studies.

1. Introduction

Lung cancer (LC) is the second most common cancer worldwide with 2,206,771 new cases in 2020 (11.4% of all new cancer cases), and the leading cause of cancer death. [1] Tobacco and occupational exposure to asbestos fibres are two well-known carcinogens and etiological factors of LC, and synergistic effects have been reported. [2–4] In France in 2015,

81% of all new LC cases were attributable to tobacco smoking. [5] Overall, occupational exposures caused 14.6% of new LCs, [5] with asbestos accounting for 7.1% of all new LCs (2862 cases). [6].

Whereas asbestos has been banned in most countries over the world, health issues related to asbestos exposure remain an important public health concern due to an estimated 20 to 40 years latency period. [7] Asbestos are natural fibrous silicates, with a high biological persistence

* Corresponding author at: Pôle de Santé Publique, SEES, 162 avenue Lacassagne, 69003 Lyon, France.

E-mail address: hnoelle.contact@gmail.com (H. Noelle).

<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107182>

Received 2 August 2022; Received in revised form 21 February 2023; Accepted 21 March 2023

Available online 23 March 2023

0169-5002/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

in tissues. When inhaled, the impaired clearance of these mineral fibres is responsible for chronic inflammation in lung tissues mediated by macrophage activation and generation of reactive oxygen and nitrogen species. Asbestos persistence in lung tissues also leads to genotoxicity, with mutagenicity, aneuploidy, polyploidy and epigenetic alterations. [8–9] These modifications have been shown to activate signalling pathways and resistance to apoptosis. [10–11] These mechanisms may further increase tumours proliferation, resistance to chemotherapy, and poorer prognosis. [12] However, while it is increasingly being recognized that low socioeconomic status and tobacco smoking are associated with poor outcome in LC, [13–15] the potential role of asbestos on LC prognosis remains under-investigated. [16–17].

The present study investigated the association between occupational asbestos exposure and survival among patients with histologically confirmed LC.

2. Material and methods

The study database was reported to the National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL) (reference number: 2016177 v0).

2.1. Study population

This monocentric study was conducted in the Regional Comprehensive Cancer Centre Léon Bérard (CLB), Lyon, France.

A systematic screening has been in place since 2014 for occupational exposure to carcinogens (Propoumon screening). Patients with histologically confirmed LC were identified through the multidisciplinary LC board from 2014 to 2019. To identify potential occupational exposure to carcinogens, including asbestos, these patients received at home an information letter, a self-administered questionnaire (SAQ) and a prepaid return envelope. [18] The SAQ had been previously validated in a sub-sample of 89 patients from the CLB and implemented for the systematic screening of occupational exposures in LC patients. [19] The SAQ collects information on the patients' education level, job history (job title, start and end dates, employer and sector of activity, tasks performed) and self-declared exposure among a list of 25 established occupational lung carcinogens (yes/no; job period(s) concerned). When the patients had not returned the SAQ after three weeks, a research technician called the patient and offered help to complete it.

At reception, the SAQ was assessed by a physician (BC, BF) to determine if a specialized occupational cancer consultation was required, based on the job history, tasks and exposures reported by the patient. Patients who did not return the SAQ were excluded from the present analysis.

When an occupational carcinogen exposure was suspected from the SAQ, the patient was conveyed to a specialized occupational cancer consultation. During the consultation, the physician collected additional information on the patient's job history, tasks performed, exposure to carcinogens, conditions, frequency, duration and level of exposures, as well as means of protection, and information on non-work-related LC risk factors.

Patients managed at the CLB for a LC and who were directly referred to the occupational cancer consultation upon suspicion of occupational exposure by the oncologist (prior to the SAQ screening) between 2014 and 2019, were also included in the study.

2.2. Data collection

Data from the occupational consultation (i.e. patient demographics, job sectors and occupations, occupational exposures, physician's assessment on the link between occupational exposure and the disease, referred to as the degree of imputability (see below)) were systematically recorded in the French National Network for Surveillance and Prevention of Occupational Diseases database (RNV3P). [20] In addition to data collected through the SAQ and the occupational cancer

consultation, clinical and tumour characteristics, smoking history, and date of last follow up or date of death were collected from the patients' medical record.

2.3. Assessment of asbestos exposure

The evaluation of asbestos exposure was based on the information collected through the SAQ and the occupational cancer consultation. If no asbestos exposure was identified by the occupational physician from the SAQ, patients were considered as non-asbestos-exposed. For patients who attended the occupational cancer consultation, the physician (BF, BC) assessed the degree of imputability (i.e. the level of certainty that the LC is related to asbestos exposure) based on the job activities, employment dates, type of exposures, their intensity, frequency and duration. [20] The criteria for occupational asbestos-related LCs include the duration of exposure and the delay between the end of exposure and the diagnosis of LC. The degree of imputability was classified as low (asbestos exposure not substantial or difficult to quantify, not eligible to compensation); moderate (significant asbestos exposure that does not meet all the criteria of asbestos related LC but eligible to compensation, LC with extraprofessional factor, i.e. tobacco smoking) or high (substantial asbestos exposure meeting the criteria for occupational asbestos-related LC). Patients with moderate and high degree of imputability were considered to have occupational-related LC and eligible for compensation claim as occupational disease under the French conventional occupational compensation system.

SAQ from patients with indication of occupational cancer consultation (based on analysis of SAQ) who did not attend the consultation were reviewed by a physician to assess asbestos exposure when information provided in the SAQ was sufficient. When information provided in the SAQ was incomplete to assess occupational asbestos exposure, patients were excluded from the study.

3. Statistical analysis

3.1. Overall survival

Overall survival was measured from the date of LC diagnosis to the date of death from any cause. Patients still alive at the time of the analysis were censored at the date of the last follow-up (right truncation). An effort has been made to update the vital status for all patients.

3.2. Covariates

Statistical analyses were adjusted for a priori defined covariates (known to be prognostic factors for LCs) using a directed acyclic graph (DAG): patients' characteristics (age, sex, smoking status, smoking pack-years, education level), and clinical and tumour characteristics (diagnosis date, tumour histology, TNM cancer stage at diagnosis, genetic mutations) (Fig. 1).

TNM staging was based on the 8th edition of the UICC/AJCC TNM staging system. [21–22] TNM stages at diagnosis were grouped into four categories (stage I and II, stage III, stage IV without brain metastasis and stage IV with brain metastasis). [23] Tobacco consumption was defined based on smoking status (never, former, current) and the number of pack years (number of cigarettes per day multiplied by the number of years of active smoking). Histologic types were grouped into Non-Small Cell lung cancers (NSCLC) including non-squamous NSCLC (NonSQ-NSCLC, with adenocarcinoma and not otherwise specified carcinoma), Squamous Cell Lung Cancers (SQ NSCLC), Small Cell Lung Cancers (SCLC) and others neuro-endocrine Lung Cancers. Educational level was categorised into no diploma or certificate of secondary education, high school degree, vocational qualification and bachelor or higher.

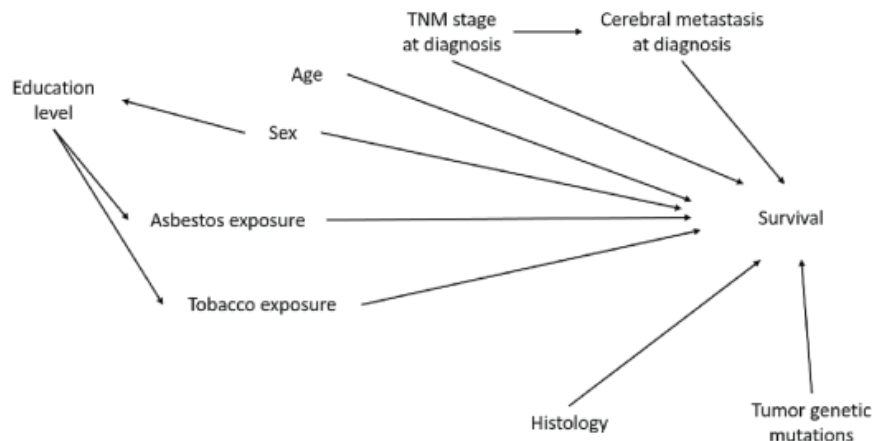


Fig. 1. Directed Acyclic Graphic for the causal relation between asbestos exposure and survival among Lung cancer patients.

3.3. Statistical analyses

Statistical analyses included all patients with an assessed level of occupational exposure to asbestos. Patients with moderate and high degree of imputability were grouped into one category in the analyses.

The association between asbestos exposure and OS was estimated by Cox proportional hazards regression models with 95% confidence intervals (CI). Multivariable statistical analyses were adjusted for age, sex, smoking status, histology, cancer stage and brain metastasis at diagnosis.

In secondary analyses, multivariable statistical analyses were further adjusted for education level and oncogenic mutations. Moreover, a subgroup analysis was conducted in men adjusted for age, smoking status, histology and cancer stage and brain metastases at diagnosis.

For patients not responding to the SAQ, the 2-year and 5-year overall survival were estimated.

All statistical analyses were performed using R (4.0.2) software.

4. Results

4.1. Patients' characteristics

Between 2014 and 2019, 1,447 patients were sent the SAQ, and 650 patients returned the completed SAQ. (Fig. 2) Based on the SAQ, 226 patients were convened to an occupational cancer consultation. A specialized occupational cancer consultation was performed to further assess occupational carcinogen exposure for 257 patients, including 205 patients with a suspicion of occupational exposure based on the SAQ, and 52 patients directly addressed by their oncologist upon suspicion of work-related LC. A total of 702 patients (i.e. 650 responders to the SAQ and 52 patients directly addressed to the occupational cancer consultation) were included in the analyses, with a median follow-up of 28.8 months. At 2-year and 5-year follow-up time, 2% and 5% of the patients were lost to follow-up, respectively. The patients' characteristics are summarized in Table 1. The mean age at diagnosis was 64.3 years, and 473 (67.4%) were men. Ever smokers represented 78.9% of the patients including 334 (48.2%) former smokers and 213 (30.7%) current smokers. Half of the patients had locally advanced or metastatic LC, 352 patients (50.1%) had a stage IV LC and 107 patients (15.2%) presented brain metastasis at diagnosis. The most common histology was NSCLC (480 patients; 68.2%). Among patients with available oncogenic status, KRAS mutation was found in 120/364 patients (33%), and EGFR mutation in 82/381 patients (21.5%). A history of second primary cancer was found in 68/384 patients (18%). No patient had a history of

mesothelioma (0/384).

Patients not responding to the SAQ were aged 62.4 years on average at diagnosis, mostly men (60.3%) and ever smokers (83.7%). Half of them had a stage IV at diagnosis (53.4%).

Overall, 180 patients (25.6%) had been assessed as occupationally exposed to asbestos prior to their LC diagnosis. Among them, the degree of imputability was assessed as low in 32 patients (17.7%), moderate in 73 patients (40.5%) and high in 75 patients (41.7%). Other occupational exposures assessed for patients who benefited from a specialized occupational cancer consultation (supplementary data, Table S1) were welding smoke and gases (44patients), diesel exhaust gases (40patients), silica dust (36patients), paints and derivatives (20patients) and ionic radiations (16patients). Frequencies of occupational exposures to welding smoke, gases, diesel exhaust gases, silica dust and paints and derivatives were significantly different depending on the degree of imputability to asbestos exposure, with higher frequencies observed in patients exposed to asbestos (Supplementary data, Table S2).

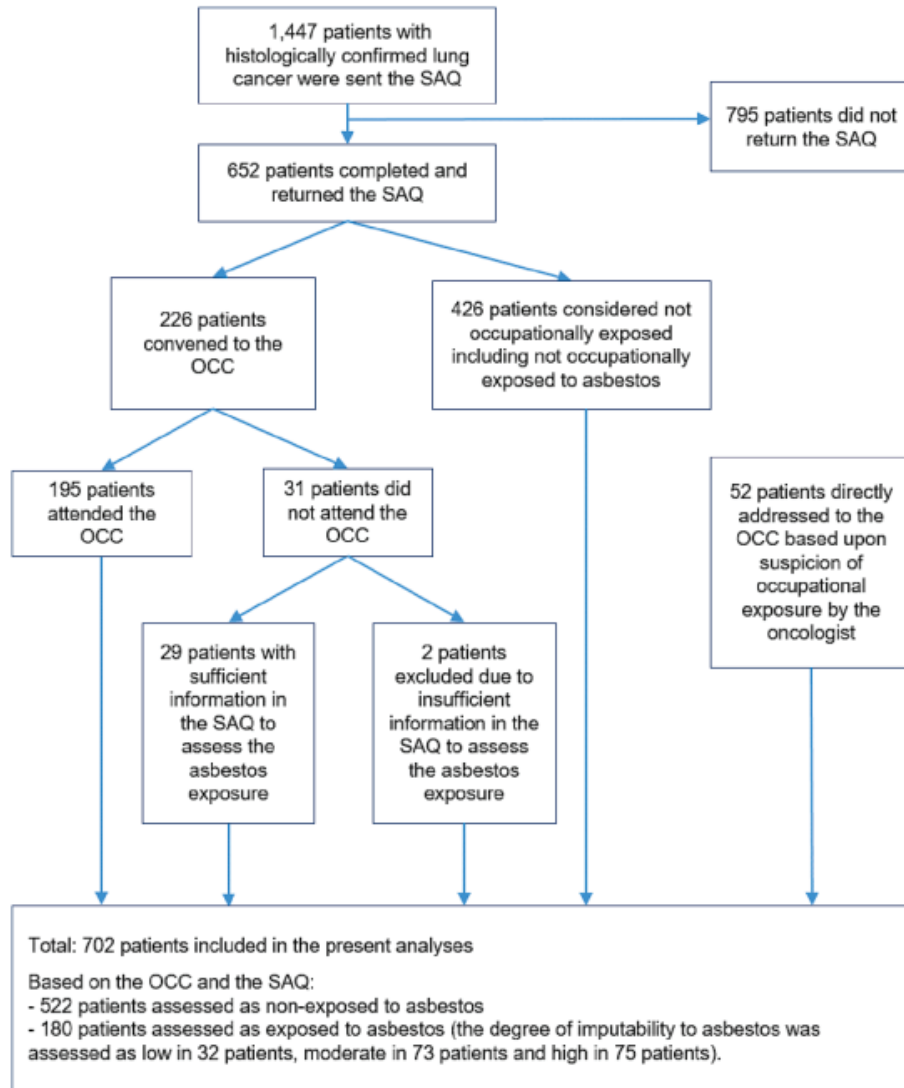
Patients exposed to asbestos were mostly men (95% compared to 57.9% in non-exposed patients, $p < 0.001$), with a smoking history (86.5% compared to 76.3% in non-exposed, $p = 0.02$). The education level was a vocational qualification for half of them (50.1% compared to 25% in non-exposed, $p < 0.001$). There were no differences in age, histology, stage, and brain metastasis at diagnosis between patients exposed to asbestos and patients without asbestos exposure. Statistically non-significant differences were observed in the frequency of EGFR and KRAS mutations between asbestos exposed and non-exposed patients. Treatments (i.e. proportions of patients receiving surgery, chemotherapy, targeted therapy, radiotherapy) were similar in patients exposed to asbestos and patients without asbestos exposure, including after stratifying on lung cancer stage at diagnosis (Supplementary data, Table S3a and S3b).

4.2. Overall survival analysis

The 2-year and 5-year overall survival observed in patients included in the analyses were respectively 64.4% (CI 60.9%–68.1%) and 37.1% (CI 32.9%–41.7%).

Among patients who did not respond to the SAQ (not included in the analyses), the 2-year and 5-year overall survival were respectively 57.0% (CI 53.6%–60.6%) and 32.6% (CI 28.6%–37.1%).

In univariate analyses, decreased OS was associated with age at diagnosis (HR = 1.01, CI 1.00–1.02), sex (HR for Male = 1.35, CI 1.09–1.67), smoking status (HR for former smokers = 1.48, CI 1.13–1.93; HR for current smoker = 1.71, CI 1.29–2.28), small cell



OCC: Occupational Cancer Consultation; SAQ: Self-Administered Questionnaire

Fig. 2. Flowchart.

histology (HR for SCLC = 1.78 CI 1.28–2.48), stage and brain metastasis at diagnosis (HR for Stage III = 1.75, CI 1.27–2.41; HR for stage IV = 2.92 CI 2.19–3.89; HR for stage IV with brain metastasis = 3.72 CI 2.68–5.17), KRAS mutations (HR = 1.51, CI 1.15–1.97). Increased OS was associated with EGFR mutations (HR = 0.66, CI 0.48–0.90) and ALK rearrangement (HR = 0.34, CI 0.18–0.67). BRAF, ROS1 and HER 2 mutations were not associated with survival (Table 2). Education level was not associated with survival in univariate analyses (HR for Vocational qualification 1.10 CI 0.85–1.41; HR for Bachelor and higher 0.92 CI 0.71–1.20; HR for High school degree 0.97 CI 0.69–1.36). As education level is known to be associated with survival, we further included education level as a covariate in the adjusted Cox model (Model 2, Table 2).

In the multivariable analyses, age at diagnosis, smoking status, TNM

stage III and IV, brain metastasis at diagnosis, and small cell histology were significantly associated with decreased OS (Model 1, Table 2).

When included in the adjusted cox model, KRAS mutations were associated with decreased survival and ALK rearrangement was associated with increased survival (Model 3, Supplementary data, Table S4).

4.3. Asbestos exposure and overall survival

Kaplan Meier curves are presented in the Fig. 3, and HR from crude and adjusted models are presented in the Table 3.

In the crude model, LCs with a moderate or high degree of imputability to occupational asbestos were associated with significantly decreased survival (HR = 1.32, CI 1.04–1.67, $p = 0.02$). After adjustment for confounding (age at diagnosis, sex, smoking status and pack

Table 1
Patients characteristics.

	LC's degree of imputability to asbestos exposure			All
	Not exposed	Low	Moderate or high	
	(N = 522)	(N = 32)	(N = 148)	(N = 702)
Age at diagnosis (years)				
Minimum	34.1	34.3	39.2	34.1
Maximum	92.5	82.4	84.9	92.5
mean (sd)	64.11 ± 10.50	61.37 ± 10.60	65.66 ± 9.66	64.32 ± 10.36
Sex				
F	220/522 (42.1%)	3/32 (9.4%)	6/148 (4.1%)	229/702 (32.6%)
M	302/522 (57.9%)	29/32 (90.6%)	142/148 (95.9%)	473/702 (67.4%)
Smoking status, n (%)				
Never smoker	122/515 (23.7%)	5/32 (15.6%)	19/146 (13.0%)	146/693 (21.1%)
Former smoker	239/515 (46.4%)	17/32 (53.1%)	78/146 (53.4%)	334/693 (48.2%)
Current smoker	154/515 (29.9%)	10/32 (31.2%)	49/146 (33.6%)	213/693 (30.7%)
Missing	7 (1.34%)	0 (0.00%)	2 (1.35%)	9 (1.28%)
Smoking Pack Years, n				
Minimum	0	0	0	0
Maximum	120	70	100	120
mean (sd)	28.97 ± 24.37	32.50 ± 20.00	36.09 ± 21.95	30.62 ± 23.85
Missing	8 (1.53%)	0 (0.00%)	4 (2.70%)	12 (1.71%)
Education level, n (%)				
Certificate of Secondary Education, no diploma	141/519 (27.2%)	7/31 (22.6%)	48/145 (33.1%)	196/695 (28.2%)
High school degree	78/519 (15.0%)	1/31 (3.2%)	9/145 (6.2%)	88/695 (12.7%)
Vocational qualification	130/519 (25.0%)	16/31 (51.6%)	73/145 (50.3%)	219/695 (31.5%)
Bachelor and higher	170/519 (32.8%)	7/31 (22.6%)	15/145 (10.3%)	192/695 (27.6%)
Missing	3 (0.57%)	1 (3.12%)	3 (2.03%)	7 (1.00%)
Histology, n (%)				
NSQ NSCLC (ref)	369/522 (70.7%)	23/32 (71.9%)	89/148 (60.1%)	481/702 (68.5%)
SQ NSCLC	102/522 (19.5%)	5/32 (15.6%)	43/148 (29.1%)	150/702 (21.4%)
SCLC	42/522 (8.0%)	1/32 (3.1%)	13/148 (8.8%)	56/702 (8.0%)
Neuroendocrine except SCLC	9/522 (1.7%)	3/32 (9.4%)	3/148 (2.0%)	15/702 (2.1%)
TNM Stage at diagnosis, n (%)				
I and II (ref)	131/522 (25.1%)	6/32 (18.8%)	45/148 (30.4%)	182/702 (25.9%)
III	131/522 (25.1%)	12/32 (37.5%)	25/148 (16.9%)	168/702 (23.9%)
IV	176/522 (33.7%)	13/32 (40.6%)	56/148 (37.8%)	245/702 (34.9%)
IV with brain metastasis	84/522 (16.1%)	1/32 (3.1%)	22/148 (14.9%)	107/702 (15.2%)
EGFR mutation, n (%)				
No	219/288 (76.0%)	21/21 (100.0%)	59/72 (81.9%)	299/381 (78.5%)
Yes	69/288 (24.0%)	0/21 (0.0%)	13/72 (18.1%)	82/381 (21.5%)
Not assessed	234 (44.8%)	11 (34.4%)	76 (51.4%)	321 (45.7%)
KRAS mutation, n (%)				
No	192/277 (69.3%)	13/19 (68.4%)	39/68 (57.4%)	244/364 (67.0%)
Yes	85/277 (30.7%)	6/19 (31.6%)	29/68 (42.6%)	120/364 (33.0%)
Not assessed	245 (46.9%)	13 (40.6%)	80 (54.1%)	338 (48.2%)
BRAF mutation, n (%)				

Table 1 (continued)

	LC's degree of imputability to asbestos exposure			
	Not exposed	Low	Moderate or high	All
No	247/266 (92.9%)	17/18 (94.4%)	60/64 (93.8%)	324/348 (93.1%)
Yes	19/266 (7.1%)	1/18 (5.6%)	4/64 (6.2%)	24/348 (6.9%)
Not assessed	256 (49.0%)	14 (43.8%)	84 (56.8%)	354 (50.4%)
HER2 mutation, n (%)				
No	213/220 (96.8%)	14/14 (100.0%)	54/54 (100.0%)	281/288 (97.6%)
Yes	7/220 (3.2%)	0/14 (0.0%)	0/54 (0.0%)	7/288 (2.4%)
Not assessed	302 (57.9%)	18 (56.3%)	94 (63.5%)	414 (59.0%)
ROS1 rearrangement, n (%)				
No	178/183 (97.3%)	16/16 (100.0%)	50/50 (100.0%)	244/249 (98.0%)
Yes	5/183 (2.7%)	0/16 (0.0%)	0/50 (0.0%)	5/249 (2.0%)
Not assessed	339 (64.9%)	16 (50.0%)	98 (66.2%)	453 (64.5%)
ALK rearrangement, n (%)				
No	243/262 (92.7%)	18/20 (90.0%)	66/70 (94.3%)	327/352 (92.9%)
Yes	19/262 (7.3%)	2/20 (10.0%)	4/70 (5.7%)	25/352 (7.1%)
Not assessed	260 (49.8%)	12 (37.5%)	78 (52.7%)	350 (49.9%)
Surgery, n (%)				
No	208/303 (69%)	13/17 (76%)	42/65 (65%)	263/385 (68%)
Yes	95/303 (31%)	4/17 (24%)	23/65 (35%)	122/385 (32%)
Missing	219	15	83	317
Chemotherapy				
No	103/303 (34%)	3/17 (18%)	19/65 (29%)	125/385 (32%)
Yes	200/303 (66%)	14/17 (82%)	46/65 (71%)	260/385 (68%)
Missing	219	15	83	317
Radiotherapy				
No	213/303 (70%)	8/17 (47%)	45/65 (69%)	266/385 (69%)
Yes	90/303 (30%)	9/17 (53%)	20/65 (31%)	116/385 (31%)
Missing	219	15	83	317
Targeted therapy				
No	215/303 (71%)	14/17 (82%)	51/65 (78%)	280/385 (73%)
Yes	88/303 (29%)	3/17 (18%)	14/65 (22%)	105/385 (27%)
Missing	219	15	83	317
Second primary cancer				
No	247/302 (82%)	14/17 (82%)	55/65 (85%)	316/384 (82%)
Yes	55/302 (18%)	3/17 (18%)	10/65 (15%)	68/384 (18%)
Missing	220	15	83	318
Vital status at end of follow up, n (%)				
Alive	222/522 (42.5%)	12/32 (37.5%)	58/148 (39.2%)	292/702 (41.6%)
Deceased	300/522 (57.5%)	20/32 (62.5%)	90/148 (60.8%)	410/702 (58.4%)
Follow up length (months)				
Minimum	1.5	1.5	0.6	0.6
Maximum	172.5	151	113.2	172.5
Mean (SD)	35.65 ± 25.51	35.38 ± 34.92	28.69 ± 24.16	34.17 ± 25.84

LC: Lung cancer; NSCLC: Non-small cell lung cancer (including adenocarcinomas); SQCLC: Squamous Cell Lung Cancer; SCLC: Small cell lung cancer; SD: Standard Deviation.

years, stage at diagnosis and histology; Model 1), the association was no longer statistically significant (HR = 1.21 CI 0.94–1.56, p = 0.14). (Table 3).

Table 2
Covariates Hazard Ratios in crude analysis and cox model.

Variables	Crude analyses (Overall survival)		Cox model 1* (Overall survival)		Cox model 2** (Overall survival)	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age at diagnosis (per year)	1.01 (1.00, 1.02)	0.03	1.02 (1.01, 1.03)	<0.001	1.02 (1.01, 1.03)	0.001
Sex						
F (ref)	–	–	–	–	–	–
M	1.35 (1.09, 1.67)	0.005	1.29 (1.01, 1.65)	0.04	1.31 (1.02, 1.68)	0.03
Smoking status						
Never smoker (ref)	–	–	–	–	–	–
Former smoker	1.48 (1.13, 1.93)	0.004	1.53 (1.15, 2.04)	0.003	1.52 (1.14, 2.02)	0.004
Current smoker	1.71 (1.29, 2.28)	<0.001	2.08 (1.52, 2.84)	<0.001	2.05 (1.50, 2.80)	<0.001
Stage at diagnosis						
I and II (ref)	–	–	–	–	–	–
III	1.75 (1.27, 2.41)	<0.001	1.76 (1.26, 2.44)	<0.001	1.75 (1.25, 2.43)	0.001
IV	2.92 (2.19, 3.89)	<0.001	3.58 (2.65, 4.85)	<0.001	3.62 (2.67, 4.91)	<0.001
IV with brain metastasis	3.72 (2.68, 5.17)	<0.001	4.99 (3.52, 7.07)	<0.001	5.04 (3.54, 7.16)	<0.001
Histology						
NSQ NSCLC (ref)	–	–	–	–	–	–
SQ NSCLC	1.10 (0.86, 1.40)	0.46	1.26 (0.59, 2.69)	0.55	1.12 (0.49, 2.55)	0.79
SCLC	1.78 (1.28, 2.48)	<0.001	1.64 (1.17, 2.31)	0.004	1.66 (1.18, 2.33)	0.004
Neuroendocrine except SCLC	0.84 (0.40, 1.79)	0.66	1.25 (0.96, 1.62)	0.10	1.21 (0.92, 1.58)	0.17
Education level						
CSE or no diplomas (ref)	–	–	–	–	–	–
High school degree	0.97 (0.69, 1.36)	0.87	–	–	0.92 (0.65, 1.30)	0.65
Vocational qualification	1.10 (0.85, 1.41)	0.48	–	–	0.99 (0.76, 1.28)	0.92
Bachelor and higher	0.92 (0.71, 1.20)	0.54	–	–	0.87 (0.66, 1.14)	0.31

CSE: Certificate of Secondary Education; NSQ NSCLC: Non squamous non-small cell lung cancer (including adenocarcinomas); SQ NSCLC: Squamous non-small Cell Lung Cancer; SCLC: Small cell lung cancer.

*Model 1: Cox proportional hazards regression model with 95% confidence intervals adjusted for age, sex, smoking status, histology, cancer stage and brain metastases at diagnosis.

**Model 2: Cox proportional hazards regression model with 95% confidence intervals adjusted for age, sex, smoking status, histology, cancer stage and brain metastases at diagnosis and education level.

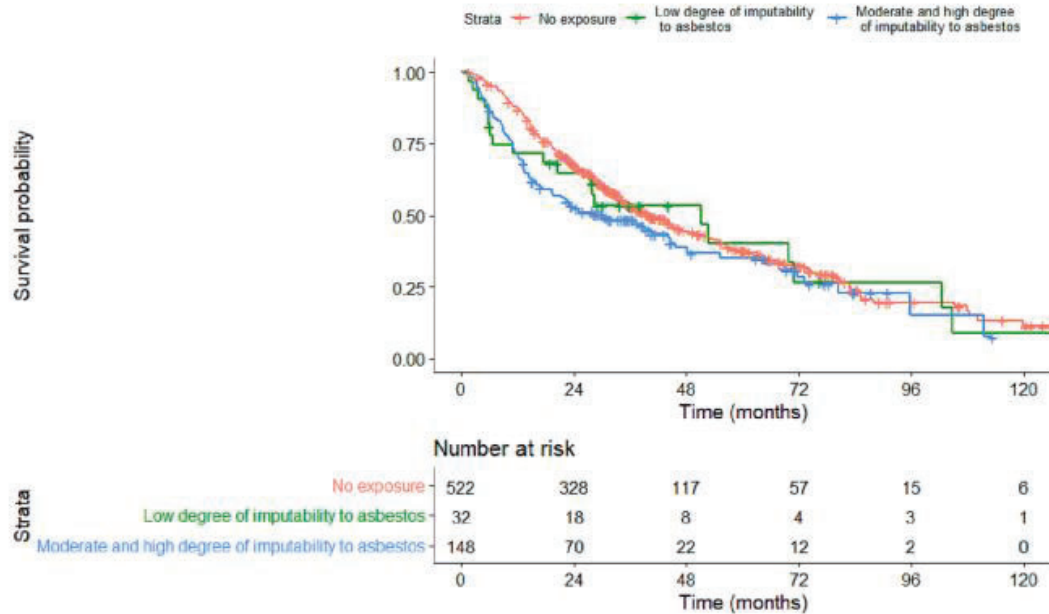


Fig. 3. Kaplan-Meier curves for overall survival by degree of imputability to asbestos exposure (color in print).

Similar HRs for asbestos exposure were obtained in the Cox model adjusted on education level (HR = 1.18, CI 0.91–1.54) (Model 2, Table 3) and in the Cox model adjusted on oncogenic mutations (HR = 1.15, CI 0.85–1.57) (Supplementary data, Table S4).

When running the adjusted model in the subgroup of men, the strength of the association was comparable (HR = 1.19, CI 0.91–1.54). (Supplementary data, Table S5).

Stratification on smoking status showed that occupational asbestos exposure crude HRs were not significantly different in current, former or never smokers. Moreover, in the adjusted Cox model (model 1) there was no benefit from adding an interaction term between asbestos exposure and smoking status.

5. Discussion

This is to the best of our knowledge, the largest study investigating the impact of occupational asbestos exposure on survival in LC patients. While the causal relationship between occupation and LC risk is well established [4,10], the present study investigate the hypothesis that occupation may also be related to adverse outcomes after diagnosis. The role of asbestos on LC tumorigenesis, with chronic inflammation in lung tissues (mediated by macrophage activation and generation of reactive oxygen and nitrogen species) and genotoxicity (mutagenicity, aneuploidy, polyploidy and epigenetic alteration) is implicated both in initiation and tumor proliferation. [24,9–11] These mechanisms may also negatively affect LC survival. [12] After adjusting for confounding, the association of occupational asbestos exposure with a poorer overall survival in LC patients with a median follow-up time of 29 months, was not statistically significant.

To date, evidence regarding the effect of asbestos exposure on survival is very limited. Two previous studies investigating prognostic factors in operable non-small cells lung cancers (NSCLC), reported divergent results on the impact of occupational asbestos exposure on survival in patients with LC. [16–17] A Chinese study, including 1,000 NSCLC patients, reported a significantly reduced median survival in NSCLC patients with asbestos exposure compared to non-exposed patients (3 vs. 13 months; non adjusted HR = 1.61, 95% CI: 1.11–2.33). An adjusted Cox model including age, stage and pack year smoked, resulted in a positive but statistically non-significant association between asbestos and survival similar to the result of the present study (HR = 1.23 CI: 0.95–1.60). [16] In a Finish case control study of 100 operable

NSCLC patients, asbestos exposure was neither associated with overall survival nor cancer-related survival in squamous-cell carcinoma or adenocarcinoma in the multivariable model. Of note, smoking status was not associated with survival in this study. [17] While the mean age of patients in this study was comparable with the present study, the majority of patients were diagnosed at stage I and II, and only one third of patients were considered unexposed.

Moreover, a cohort study based on 5,402 asbestos-exposed workers showed a significant association between pleural plaques and LC overall survival after adjustment for smoking status and level of asbestos exposure (HR = 2.41, CI: 1.21–4.85), suggesting pleural plaques may be an independent prognostic factor. In the present study, pleural plaques were not considered in the analyses, because only 6 patients presented pleural plaques. [25].

In the present study, the smoking status was an independent prognostic factor, with a decreased survival for former and current smokers in accordance with previous publications on LC risk and survival. [26,13–15] The joint effect of associated tobacco smoking and asbestos exposure on the risk of developing LC has been investigated by several studies. Some studies described a multiplicative effect of tobacco and asbestos co-exposure [27–29], while other studies, including 3 meta-analyses, found an additive or supra additive effect. [3,30–31] A recent meta-analysis, including 10 case-control studies and 7 cohort studies, reported a supra additive synergism for combined exposure to tobacco smoking and asbestos. [3] To date, no published study explored a potential interaction between tobacco, asbestos and LC survival. In the present study, there was no argument for an interaction between tobacco smoking and asbestos exposures and their relation to OS. The number of non-smokers exposed to asbestos was not sufficient to conduct stratified analyses adjusted on other prognostic factors in the present study and further investigations should be conducted to explore potential interaction between tobacco smoking and asbestos exposure.

In the present study, the higher frequency of squamous cell LC observed in patients with a medium or high degree of imputability to asbestos may partially be due to a higher prevalence of tobacco smoking in this subgroup. The number of women and non-smokers exposed to asbestos were not sufficient to conduct stratified analyses in the present study and further investigations should be conducted to explore potential associations between histology and asbestos exposure.

This study found associations between clinical characteristics known to be prognostic factors, such as age at diagnosis, TNM stage III and IV at diagnosis, current or former smoking, small cells histology, and overall survival. These associations remained significant after multi-adjusted survival analyses and are consistent with current knowledge and previous publications. [32–33].

Our study has several strengths. Studies investigating the relation between occupational exposures and cancer survival, or treatment failure remain sparse [34–35]. In two recent studies based on cancer registers, air pollution exposure was associated with a decreased survival in LC patients. [36–37] The present study contributes to the evidence on the role of work-related and environmental exposures to carcinogens on cancer outcomes.

The present study was based on a systematic screening of patients diagnosed with LC in a Regional Comprehensive Cancer Center, resulting in an important cohort of 702 patients including 148 patients with LC moderately or highly attributable to asbestos with a median follow-up of 28.8 months.

The moderate response rate to the SAQ (45%) may be a limitation in our study, as non-responders may have had held jobs with potential exposure to occupational carcinogens, including asbestos. Also, barriers, such as literacy, associated with lower education level, may have contributed to the moderate response rate. Conversely, patients, who identified themselves as unexposed, for example in white collar positions, may not have responded to the SAQ. [38] Also, patients with severe prognosis may feel less concerned by the occupational exposure screening, or suffer from cancer and treatment related fatigue and

Table 3
Association between asbestos exposure and overall survival (crude analyses and cox model).

Variable	Univariate analyses		Cox model 1*		Cox model 2**	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Asbestos exposure						
Non occupationally exposed to asbestos (ref)	–	–	–	–	–	–
Low degree of imputability to asbestos	1.13 (0.72, 1.79)	0.58	1.14 (0.72, 1.83)	0.57	1.09 (0.67, 1.76)	0.73
Moderate or high degree of imputability to asbestos	1.32 (1.04, 1.67)	0.02	1.21 (0.94, 1.56)	0.14	1.18 (0.91, 1.54)	0.22

*Model 1: Cox proportional hazards regression model with 95% confidence intervals adjusted for age, sex, smoking status, number of pack-year, histology, cancer stage and brain metastases at diagnosis.

**Model 2: Cox proportional hazards regression model with 95% confidence intervals adjusted for age, sex, smoking status, number of pack-year, histology, cancer stage and brain metastases at diagnosis and education level.

asthenia. The latter may partly explain the lower survival in non-respondents to the SAQ. Of note, while age distribution, histology and stage at diagnosis were similar to national data, the 1-year and 5-year survival in both groups exceeded LC survival at the French national level (83.1% and 74% versus 47% survival at 1 year; and 37.1% and 33% versus 20% at 5 years in SAQ respondents, SAQ non respondents and at the national level respectively). [39] The Comprehensive Cancer Centre Léon Bérard is a regional oncology reference centre with an important recruitment of patients for relapse and later-line treatments, which may also have contributed to the increased OS observed. Also, treatment at institutions with high accrual volume and clinical trial recruitment has been associated with improved overall LC survival despite similar baseline patient characteristics. [40].

Retrospective collection and assessment of asbestos exposure, based on patient job history could be responsible of some misclassifications difficult to evaluate.

Due to the retrospective collection of the data, performance status at diagnosis was not available, mainly in patients diagnosed in other hospitals and referred to the CLB for second or third line treatment. Performance status at diagnosis is a determinant for treatment's choice and hence for lung cancer prognosis. However, in this study, treatments were similar in patients with and without OAE, even after stratification on lung cancer stage. This is in favour of a risk of bias due to imbalance in performance status on the survival outcomes and its association with OAE. Similarly, lung function has not been assessed systematically in routine care and was not available for most patients.

Most of the patients with asbestos exposure were men with smoking history, while sex and smoking status were considered as confounding factors in the adjusted Cox models. The number of non-smokers was too small to conduct additional stratified analyses in these subgroups. It would be interesting to conduct analyses in these populations to evaluate the link between asbestos exposure and survival.

The adjusted Cox model including mutation status suffered from a lack of power because molecular profiles were only available for half of the patients (only metastatic patients were tested in routine). The molecular profile has implications, both in tumour malignancy and prognosis and for the use of targeted treatments with significant impact on survival. A French observational study conducted in never-smokers NSCLC patients suggested the incidence of EGFR and HER2 mutations may be different in patients exposed to asbestos. However, smoking status was a major confounder in this study and there was no significant difference after adjusting on confounders. [41] In order to take into account potential specificities of asbestos related lung cancers, systematic molecular profiling should be considered in future investigations regarding the survival of asbestos exposed patients.

6. Conclusion

After adjusting on confounding factors, there was a statistically non-significant decrease of overall survival in occupationally asbestos exposed LC patients compared to non-exposed LC patients. The wide confidence intervals suggest this non-significant result may be due to a lack of power. Further investigation in larger studies should be considered to investigate the effect of asbestos exposure on survival and a potential interaction of asbestos exposure with tobacco smoking on survival.

CRediT authorship contribution statement

Hugo Noelle: Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Visualization. **Olivia Pérol:** Conceptualization, Writing – original draft, Validation, Data curation. **Maurice Pérol:** Methodology, Investigation, Resources, Writing – review & editing, Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Virginie Avrillon:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Elodie Belladame:** Data curation, Writing – review & editing.

Jérôme Fayette: Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Françoise Fournié:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Aurélié Swalduz:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Juliette Dessemon:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Jean-Yves Blay:** . **Eve-Marie Neidhardt:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Pierre Saintigny:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Mayeul Tabutin:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Maxime Boussegon:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Delphine Praud:** Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Barbara Charbotel:** Validation, Conceptualization, Investigation, Resources, Writing – review & editing. **Beatrice Fervers:** Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Validation, Supervision.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We acknowledge the financial support provided by the French national institute (Institut National du Cancer) to the Département Prévention Cancer et Environnement of the Centre Léon Bérard to implement and evaluate the screening of occupational carcinogen exposure including the self-administered questionnaire and the occupational cancer consultations.

References

- [1] Lung Fact Sheet - GLOBOCAN 2020 [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
- [2] F. Delva, P. Andujar, A. Lacourt, P. Brochard, J.C. Pairen, Occupational risk factors for lung cancer, *Rev. Mal. Respir.* 33 (6) (2016) 444–459.
- [3] Y. Ngamwong, W. Tangamornsukan, O. Lohitnavy, N. Chaiyakunapruk, C. N. Scholfield, B. Reisfeld, et al., Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 10 (8) (2015) e0135798.
- [4] C. Marant Micallef, K.D. Shield, I. Baldi, B. Charbotel, B. Fervers, A. Gig Sot Ilg, et al., Occupational exposures and cancer: a review of agents and relative risk estimates, *Occup. Environ. Med.* 75 (8) (2018) 604–614.
- [5] B. Cao, C. Hill, C. Bonaldi, M.E. Leon, G. Menvielle, P. Arwidson, et al., Cancers attributable to tobacco smoking in France in 2015, *Eur. J. Pub. Health* 28 (4) (2018) 707–712.
- [6] C. Marant Micallef, K.D. Shield, J. Vignat, I. Baldi, B. Charbotel, B. Fervers, et al., Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures, *Int. J. Hyg. Environ. Health* 222 (1) (2019) 22–29.
- [7] L.J. Selikoff, E.C. Hammond, H. Seidman, Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada, *Cancer* 46 (12) (1980) 2736–2740.
- [8] R. Hubsux, D.D. Becker-Santos, K.S. Enfield, S. Lam, W.L. Lam, V.D. Martinez, Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis, *Environ. Health* 11 (1) (2012) 1–12.
- [9] P. Nymark, H. Wilkman, T. Hienonen-Kempas, S. Anttila, Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer, *Cancer Lett.* 265 (1) (2008) 1–15.
- [10] IARC. A review of human carcinogens. Part C: Arsenic, metals, fibres, and dusts/ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2009: Lyon, France) (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; v. 100C) [Internet]. [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Arsenic-Metals-Fibres-And-Dusts-2012>.
- [11] D. Ospina, V.E. Villegas, G. Rodríguez-Leguizamón, M. Rondón-Lagos, Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos, *Cancer Manag. Res.* 11 (2019) 4997–5012.
- [12] N.H. Heintz, Y.M.W. Janssen-Heininger, B.T. Mossman, Asbestos, lung cancers, and mesotheliomas: from molecular approaches to targeting tumor survival pathways, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 42 (2) (2010) 133–139.
- [13] L. Löffling, A. Karimi, F. Sandin, S. Bahumanyar, H. Kieler, M. Lambe, et al., Clinical characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients by smoking history: a population-based cohort study, *Acta Oncol.* 58 (11) (2019) 1618–1627.
- [14] A.K. Ferretich, J.C. Niland, R. Mamet, C. Zornosa, T.A. D'Amico, D.S. Ettinger, et al., Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort, *Cancer* 119 (4) (2013) 847–853.

- [15] S.H.I. Ou, A. Zizog, J.A. Zell, Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): the importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity, *J. Thorac. Oncol.* 4 (1) (2009) 37–43.
- [16] S. Chen, L. Lu, J. Xian, C. Shi, J. Chen, B. Rao, et al., Prognostic value of germline copy number variants and environmental exposures in non-small cell lung cancer, *Front. Genet.* 12 (2021), 681857.
- [17] T. Siiris, K. Hingarfvel-Pursiainen, A. Karjalainen, S. Anttila, A. Kannio, J.A. Salo, et al., Survival in operable non-small-cell lung cancer: Role of p53 mutations, tobacco smoking and asbestos exposure, *Int. J. Cancer* 86 (4) (2000) 590–594.
- [18] O. Pérol, B. Charbotel, L. Perrier, S. Bonnard, E. Belladame, V. Avrillon, et al., Systematic screening for occupational exposures in lung cancer patients: a prospective French cohort, *IJERPH* 15 (1) (2018) 65.
- [19] M. Varin, B. Charbotel, O. Pérol, L. Perrier, A. Massardier-Pilonchery, S. Bonnard, et al., Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients, *Bull. Cancer* 104 (6) (2017) 559–564.
- [20] V. Bonnetiere, D.J. Bicot, L. Larabi, C. Bernardet, A. Maitre, P. Tubert-Bitter, et al., Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of the application of pharmaco-surveillance methods to the database of the French National Occupational Disease Surveillance and Prevention network (RMV3P), *Occup. Environ. Med.* 65 (1) (2008) 32–37.
- [21] J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind, TNM Classification of Malignant Tumours, John Wiley & Sons, 2017, p. 272 p.
- [22] Dettlerbeck PC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. **The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification.** *Chest.* 2017;151(1):193–203.
- [23] R.M. Bremnes, S. Sundstrom, U. Aasebo, S. Kaasa, R. Hatlevoll, S. Aamdal, et al., The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up, *Lung Cancer* 39 (3) (2003) 303–313.
- [24] S.X.L. Huang, M.C. Jaurand, D.W. Kamp, J. Whysner, T.K. Hei, Role of mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases, *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 14 (1–4) (2011) 179–245.
- [25] J.C. Peiron, P. Andujar, M. Rinaldo, J. Ameille, P. Brochard, S. Chamming's, et al., Asbestos exposure, pleural plaques, and the risk of death from lung cancer, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190 (12) (2014) 1413–1420.
- [26] N.S. Godtfredsen, E. Prescott, M. Osler, Effect of smoking reduction on lung cancer risk, *J. Am. Med. Assoc.* 294 (12) (2005) 1505–1510.
- [27] X. Wang, E. Yano, H. Qiu, I. Yu, M.N. Courtice, L.A. Tse, et al., A 37-year observation of mortality in Chinese chrysotile asbestos workers, *Thorax* 67 (2) (2012) 106–110.
- [28] N.S.M. Offermans, R. Vermeulen, A. Burdorf, R.A. Goldbohm, T. Kauppinen, H. Kromhout, et al., Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the prospective Netherlands cohort study, *J. Occup. Environ. Med.* 56 (1) (2014) 6–19.
- [29] A. Reid, N.H. de Klerk, G.L. Ambrosini, G. Berry, A.W. Musk, The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking, *Occup. Environ. Med.* 63 (8) (2006) 509–512.
- [30] D. Wraith, K. Mengersen, A Bayesian approach to assess interaction between known risk factors: the risk of lung cancer from exposure to asbestos and smoking, *Stat. Methods Med. Res.* 17 (2) (2008) 171–189.
- [31] T.C. Erren, M. Jacobsen, C. Piskorski, Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks, *Epidemiology* 10 (4) (1999) 405–411.
- [32] F. Tas, R. Gifci, L. Kilic, S. Karabulut, Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients, *Oncol. Lett.* 6 (5) (2013) 1507–1513.
- [33] A.L. Visbal, B.A. Williams, F.C. Nichols, R.S. Marks, J.B. Jett, M.C. Aubry, et al., Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002, *Ann. Thoracic Surgery.* 78 (1) (2004) 209–215.
- [34] S. Lamure, C. Carles, Q. Aquereburu, P. Quittet, E. Tchernonog, F. Paul, et al., Association of occupational pesticide exposure with immunotherapy response and survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma, *JAMA Netw. Open* 2 (4) (2019) e192093.
- [35] A.N. Wilcox, D.T. Silverman, M.C. Friesen, S.J. Locke, D.E. Ruts, N. Hyun, et al., Smoking status, usual adult occupation, and risk of recurrent urothelial bladder carcinoma: data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) Project, *Cancer Causes Control* 27 (12) (2016) 1429–1435.
- [36] S.P. Eckel, M. Cockburn, Y.H. Shu, H. Deng, F.W. Lurmann, L. Liu, et al., Air pollution affects lung cancer survival, *Thorax* 71 (10) (2016 Oct) 891–898.
- [37] X. Xu, S. Ha, H. Kan, H. Hu, B.A. Carbow, C.T.K. Lisaker, Health effects of air pollution on length of respiratory cancer survival, *BMC Public Health* 3 (13) (2013) 800.
- [38] O. Pérol, B. Charbotel, L. Perrier, S. Bonnard, E. Belladame, V. Avrillon, et al., Systematic screening for occupational exposures in lung cancer patients: a prospective French cohort, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15 (1) (2018) E65.
- [39] **SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Synthèse des résultats : tumeurs solides et hématopathies malignes [Internet].** [cited 2021 Sep 5]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-synthese-des-resultats-tumeurs-solides-et-hematopathies-malignes>.
- [40] S. Amin, M. Baine, J. Meza, C. Lin, The impact of treatment facility type on the survival of brain metastases patients regardless of the primary cancer type, *BMC Cancer* 21 (1) (2021) 387.
- [41] C. Paris, P. Do, B. Mastroianni, A. Dixmier, P. Dumont, E. Plehon, et al., Association between lung cancer somatic mutations and occupational exposure in never-smokers, *Eur. Respir. J.* 50 (4) (2017) 1700716.

C. Conclusion

Le présent travail réalisé à partir des données des patients inclus dans le dispositif PROPOUMON a permis d'évaluer l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

Bien que les cancers du poumon moyennement ou fortement imputables à une exposition professionnelle à l'amiante étaient significativement associés à une diminution de la survie globale dans le modèle statistique brut, l'association avec la survie n'était plus significative dans le modèle multivarié, après ajustement sur les facteurs pronostics. Néanmoins, nos résultats ont mis en évidence une diminution de la survie globale à deux ans chez les patients avec un cancer du poumon exposés à l'amiante en comparaison avec les patients non exposés professionnellement.

Au total, 702 patients ont été inclus dans l'analyse et 180 d'entre eux étaient exposés à l'amiante. Le suivi médian de 28,9 mois est conséquent et permet d'avoir un recul suffisant pour une analyse de la survie globale dans cette population.

Notre étude ayant été réalisée à partir de la cohorte PROPOUMON, le taux de réponse, bien que variable entre 2014 et 2019 oscillait autour de 50%, ce qui amène à considérer un nombre important de patients non répondeurs et pouvant avoir introduit un biais dans nos résultats. En effet, les patients ayant un pronostic plus engagé à court terme ont pu ne pas répondre au questionnaire pour cette raison, ce qui pourrait expliquer le taux de survie à 5 ans relativement élevé observé dans notre cohorte (37,1%) par rapport aux données nationales (20%). De plus, le fait de ne pas se sentir concerné par les expositions professionnelles était un argument fréquent de non réponse dans notre cohorte.

L'évaluation de l'exposition à l'amiante a été réalisée rétrospectivement à partir des comptes-rendus de consultations cancers professionnels et des auto-questionnaires complétés par les patients et a pu être source d'un potentiel biais de classification.

Pour conclure, les résultats de notre étude suggèrent un possible effet de l'exposition professionnelle à l'amiante sur la survie après un cancer du poumon. Aussi, la question de l'impact de l'exposition professionnelle à l'amiante sur la survie chez les patients ayant un cancer du poumon nécessite d'être approfondie dans d'autres études avec des effectifs plus importants.

De plus, l'implication potentielle des expositions professionnelles au-delà du risque de cancer avec un impact sur le pronostic des cancers, est un argument supplémentaire pour prévenir les expositions aux cancérogènes connus ou suspectés, et pour sensibiliser les professionnels de santé et les patients à l'importance de repérer ces expositions le plus en amont possible du parcours de soins.

Chapitre V : Discussion et perspectives

A. Discussion

Ce travail de thèse a permis d'étudier les expositions professionnelles en lien avec les cancers du poumon à travers plusieurs dimensions : 1) le repérage systématique des expositions professionnelles dans cette population pour améliorer la reconnaissance en maladie professionnelle des cancers d'origine professionnelle et 2) l'impact d'une exposition professionnelle à l'amiante sur la survie.

Le repérage systématique des expositions professionnelles a été mené à travers une recherche en implémentation. Ainsi, les quatre premières étapes du modèle théorique RE-AIM (reach, effectiveness, adoption, implementation) (84) ont été mises en œuvre.

Ce travail a tout d'abord permis la mise en place d'une étude d'implémentation, le dispositif PROPOUMON, pour réaliser un repérage systématique des expositions professionnelles chez les patients atteints d'un cancer du poumon. Ce dispositif, formalisé et mis en place avec les acteurs impliqués et en tenant compte du contexte et de l'environnement, a été validé localement en termes de faisabilité. L'auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles a également été validé dans l'étude PROPOUMON, permettant ainsi de disposer d'un outil de repérage simple et fiable pour identifier les patients exposés professionnellement et susceptibles de pouvoir bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle (*1^{ère} étape du modèle : reach*). Bien que ce questionnaire soit rempli directement par les patients, la relance téléphonique effectuée plusieurs semaines après l'envoi du questionnaire s'est avérée indispensable pour la majorité des patients, confirmant ainsi l'accompagnement nécessaire au dispositif, dans cette population où la vulnérabilité sociale est élevée.

L'évaluation qualitative des moteurs et des freins à la démarche de reconnaissance a permis d'apporter des éléments complémentaires sur la faisabilité du dispositif en étudiant les mécanismes psychologiques pouvant inciter les patients à s'engager dans la démarche et à aller au bout, ou à l'arrêter. Si les motivations peuvent diverger en fonction des contextes, il en ressort néanmoins que l'information sur les droits des patients reste largement méconnue et sa délivrance par un professionnel de santé impliqué dans le parcours de soins du patient, permettrait de renforcer l'adhésion (*2^{ème} étape du modèle : effectiveness*).

Préalablement à un déploiement à plus grande échelle, nous avons ensuite évalué l'intervention dans d'autres CLCC et structures apparentées. Les résultats de l'étude PROPOUMON national montrent l'adoption de notre dispositif de repérage systématique dans d'autres contextes d'utilisation (*3^{ème} étape du modèle : adoption*). Malgré les différences de fonctionnement observées entre les centres à chaque étape du dispositif, les résultats finaux sont assez similaires, soulignant ainsi la pertinence de l'intervention proposée. Ce déploiement dans plusieurs structures a permis de développer et/ou de renforcer les collaborations entre CLCC et CHU sur la question des expositions professionnelles et de santé au travail et de permettre aux patients pris en charge dans les CLCC de pouvoir bénéficier des mêmes droits.

La taille de l'échantillon de cette seconde étude a également permis d'évaluer les profils des patients répondeurs à la démarche, soulignant notamment l'adhésion des hommes jeunes (*2^{ème} étape du modèle : effectiveness*). Ce déploiement multicentrique a également permis de renforcer la collaboration entre les oncologues et les médecins du travail à travers une RCP pour échanger sur les cas complexes et souligne l'importance des échanges entre les professionnels de santé dans un contexte où il n'existe pas de critère diagnostique strict des expositions professionnelles (*4^{ème} étape du modèle : implementation*).

Les travaux menés ont également permis d'évaluer le coût de ce dispositif de repérage systématique, qui représente un coût moyen par patient de 62 euros (*4^{ème} étape du modèle : implementation*).

L'étude de l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la survie représente l'étude la plus large réalisée à ce jour sur cette question. Bien que les résultats ne permettent pas de mettre en évidence de différence en termes de survie globale chez les patients exposés et non exposés professionnellement à l'amiante, nos résultats soulignent une différence de survie globale à deux ans entre ces deux populations et amènent à confirmer toute la pertinence de cette question pour laquelle de nouvelles recherches sont nécessaires.

Plusieurs forces sont à souligner dans ce travail de thèse. Tout d'abord, la mise en place et le déploiement du dispositif de repérage systématique des expositions professionnelles ont été réalisés de manière méthodologiquement rigoureuse, en suivant les étapes du modèle RE-AIM (84). Ainsi, pour le dispositif PROPOUMON, les quatre premières étapes ont été réalisées et la cinquième (maintenance) est en cours de discussion auprès des politiques de santé, afin

de pouvoir garantir l'efficacité et la pérennité du dispositif. Ensuite, il est important de souligner que ce dispositif a été co-construit avec les acteurs impliqués et en les associant tout au long du processus de déploiement et d'évaluation. La participation de l'Assurance Maladie dès l'étude pilote a permis de leur faire connaître le dispositif et pouvoir ainsi les sensibiliser de manière plus efficace en vue d'une adoption par les politiques de santé.

Néanmoins, certaines limites sont également à noter dans ces travaux. En effet, bien que les études PROPOUMON et PROPOUMON national aient permis de confirmer la fréquence des expositions professionnelles chez les patients atteints d'un cancer du poumon, les taux de réponse au questionnaire de repérage restent limités avec près de la moitié des patients qui n'ont pas participé au dispositif. Ce taux de réponse est une barrière majeure à notre dispositif, car bien que les motifs de non-participation étaient variés, il a été identifié que près de 25% de ces patients ont exercé des métiers à risque d'exposition professionnelle. De plus, la proportion de patients vulnérables est particulièrement élevée dans cette population et ce facteur a pu contribuer à la non-participation des patients. Les expositions professionnelles concernant très largement les populations vulnérables, des progrès doivent être faits sur cette question. Le taux de réponse limité a pu également entraîner un biais dans notre analyse de survie, par la non-réponse de patients ayant un pronostic plus grave.

Malgré le soutien des professionnels impliqués, l'auto-questionnaire n'a pas toujours permis de prendre en compte la difficulté pour certains patients de retracer les tâches réalisées et les produits utilisés sur l'ensemble de la carrière professionnelle. Cette difficulté a pu d'une part contribuer à l'absence de participation à la démarche et d'autre part à être un frein pour identifier de potentielles expositions professionnelles. Cela souligne l'importance et la nécessité de la mise en place d'une traçabilité tout au long de la carrière professionnelle. Bien qu'il existe aujourd'hui des fiches de traçabilité pour certaines expositions dont l'amiante, les professionnels de santé au travail ne disposent pas d'une traçabilité pour l'exposition à l'ensemble des cancérogènes. Etant donné la longue durée des carrières professionnelles, la traçabilité de l'exposition aux cancérogènes semble primordiale pour améliorer la prévention des cancers professionnels et pour faciliter les futures démarches de reconnaissance en maladie professionnelle.

B. Perspectives

1. Pérennisation du dispositif

Les résultats de l'étude PROPOUMON national ont été présentés aux parties prenantes du projet, incluant la Direction des Risques Professionnels de l'Assurance Maladie et au financeur (Institut National du Cancer). Suite à cette présentation, l'Assurance Maladie a souhaité que les résultats du dispositif PROPOUMON leur soient présentés plus largement. Ainsi, nous avons présenté les résultats de nos travaux lors d'une réunion de la commission « sous-déclaration AT-MP » en avril 2021. Ces données ont été intégrées au rapport « Estimation du coût réel, pour la branche maladie, de la sous-déclaration des accidents du travail et des maladies professionnelles » transmis au parlement et au gouvernement par la commission instituée par l'article L176-2 du code de la Sécurité Sociale. Dans ce rapport, la commission soulignait la pertinence et la capacité de l'approche PROPOUMON, à répondre à la problématique de sous-déclaration des cancers d'origine professionnelle. Les décideurs disposent à présent de l'ensemble des informations nécessaires pour une éventuelle intégration systématique dans le parcours de soins des patients atteints d'un cancer du poumon, dont le coût reste largement acceptable au regard du coût de prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon en France (annexe 2). Néanmoins, à ce jour, malgré la réalisation de ces différentes étapes d'implémentation et la connaissance de l'ensemble de ces informations par les décideurs, notre dispositif n'a pas été implémenté plus largement. De plus, il n'existe pas aujourd'hui de financement dédié à sa mise en œuvre, ce qui freine sa pérennisation dans les centres impliqués et son déploiement plus large. Comparé au coût de la prise en charge des cancers du poumon en France, le coût du dispositif pour le déploiement national d'un repérage systématique (62 euros par patient soit 2,9 millions d'euros par an) semble relativement limité et pourrait s'intégrer dans la branche accidents du travail / maladie professionnelle de l'Assurance Maladie.

L'Institut National du Cancer, qui a financé les deux études PROPOUMON a pourtant mis cette problématique au cœur de la stratégie décennale de lutte contre les cancers, puisque l'une des actions de l'axe de prévention est « mieux reconnaître les expositions professionnelles pour mieux prévenir les cancers professionnels » (98).

Dans ces travaux de thèse, nous avons mené une analyse qualitative auprès des patients sur les barrières rencontrées. Ce dispositif a été pérennisé dans plusieurs des structures l'ayant testé (Lyon, Caen, Avignon) mais malgré son efficacité, certaines barrières persistent à toutes les étapes de la démarche. Il serait intéressant de poursuivre nos recherches en questionnant les barrières rencontrées par les professionnels de santé impliqués, mais également auprès des décideurs sur le déploiement du dispositif.

Ces travaux nous ont permis de construire une intervention, d'en évaluer sa faisabilité, sa reproductibilité et son coût. Avec toutes ces données disponibles, la perspective de ce travail est de voir s'il est désormais possible de la faire approprier par les différents acteurs, notamment par les décideurs et comment. Sachant que nos résultats ont montré que l'exposition professionnelle à l'amiante pourrait avoir un impact sur la survie des patients atteints d'un cancer du poumon et donc sur la prise en charge, l'intégration du repérage des expositions professionnelles s'inscrit directement dans un enjeu de santé publique.

2. Déploiement du dispositif de repérage à d'autres pathologies

Un repérage des expositions professionnelles a été testé pour d'autres localisations cancéreuses concernées par les expositions professionnelles, à savoir les hémopathies malignes et les cancers ORL.

Concernant les hémopathies malignes, un dispositif de repérage similaire à PROPOUMON a été testé dans trois hôpitaux de la Région Rhône-Alpes (Centre Léon Bérard, Centre Hospitalier Lyon Sud, Centre Hospitalier de Valence) entre 2016 et 2017. Au total, 753 patients ont été inclus dans le dispositif et 47% d'entre eux ont retourné le questionnaire de repérage complété. Sur les 122 patients à qui une consultation a été proposée, 97 l'ont réalisée et une déclaration de reconnaissance en maladie professionnelle a été proposée à 20 d'entre eux. Sur les 17 patients ayant finalement reçu un CMI, 14 ont obtenu une reconnaissance en maladie professionnelle et trois n'ont finalement pas réalisé la demande de reconnaissance. Ce dispositif de repérage a montré sa faisabilité dans ce contexte. Cependant, il est nécessaire de mettre en perspective le temps humain nécessaire à la mise en œuvre du dispositif avec le nombre de patients pouvant bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle. La fréquence des expositions professionnelles étant moins élevée chez les patients atteints

d'hémopathie maligne que pour les cancers du poumon, et les expositions étant également moins diversifiées (principalement les pesticides et les solvants), un repérage systématique mais plus ciblé semble plus approprié dans cette population.

Concernant les cancers ORL, une étude a été menée pour repérer et caractériser les expositions professionnelles dans cette population (99)(annexe 3). Une consultation spécialisée cancers professionnels a été proposée de manière systématique à tous les patients ayant eu un diagnostic de cancer ORL entre janvier 2009 et juillet 2011. Au total, 154 patients ont participé à l'étude. Une exposition professionnelle a été identifiée chez 102 patients (66,2%) pour un total de 54 expositions différentes. Le cancer ORL a été évalué comme attribuable aux expositions professionnelles pour 37 patients et une reconnaissance en maladie professionnelle possible pour quatre patients. Un CMI a finalement été remis à deux patients et l'un d'entre eux a obtenu une reconnaissance en maladie professionnelle. Le processus de repérage différait de PROPOUMON pour cette étude. En raison du statut socio-économique souvent faible dans les cancers ORL, un adressage direct à la consultation a été privilégié. Les patients ont ainsi été adressés par leur chirurgien à la consultation. Le taux de participation de 100% à cette consultation cancers professionnels confirme l'importance d'inclure le médecin référent du patient à la démarche pour favoriser son adhésion. Les possibilités de reconnaissance en maladie professionnelle étant limitées pour les cancers ORL (imputabilité du cancer ORL aux expositions professionnelles pour 24% des patients et reconnaissance obtenue pour un seul patient), une démarche de repérage systématique des expositions professionnelles ne semble pas pertinente dans cette population.

Si l'usage de notre méthode de repérage systématique doit être pondéré entre le temps humain nécessaire et le nombre de personnes pouvant en bénéficier, il est important de considérer que ce dispositif permet d'informer tous les patients potentiellement concernés par une origine professionnelle de leur maladie de manière systématique.

Nous avons également réalisé des travaux sur les cancers de l'ovaire attribuables à une exposition à l'amiante. En effet, le CIRC a classé l'amiante comme cancérogène certain pour le cancer de l'ovaire en 2009. Peu de données sont disponibles sur la prévalence de l'exposition à l'amiante dans cette population. Nous avons conduit l'étude multicentrique

EVAMOVAIRE (2010-2013 et 2016-2018) afin de caractériser l'exposition à l'amiante chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et d'évaluer l'association de cette exposition avec différents sous-types histologiques (100)(annexe 4). Cette étude a permis d'inclure 254 patientes. Une exposition professionnelle à l'amiante directe a été identifiée pour 34 d'entre elles et une exposition via un membre de la famille a été retrouvée pour 98 patientes, dont 86 avec une probabilité certaine ou probable. Les analyses statistiques réalisées n'ont pas permis de mettre en évidence une association entre l'exposition à l'amiante et un sous-type histologique. Nos résultats confirment l'importance de l'exposition à l'amiante dans le cancer de l'ovaire, qu'elle soit professionnelle ou non et de sensibiliser les cliniciens et les patientes sur cette problématique pour les repérer précocement et qu'elles puissent également bénéficier d'une reconnaissance et/ou d'une indemnisation au titre de cette exposition.

Enfin, la création récente de tableaux de maladie professionnelle, à la fois pour le cancer du rein en lien avec une exposition professionnelle au trichloréthylène (tableau 101 du Régime Général) et pour le cancer de la prostate pour une exposition professionnelle aux pesticides et notamment au chlordécone (tableaux 61 du Régime Agricole et 102 du Régime Général) nous amènent à réfléchir et à envisager de nouveaux dispositifs pour informer et accompagner les patients concernés dans le repérage de ces expositions professionnelles.

Conclusion

La mise en œuvre de toutes les étapes de l'implémentation d'un dispositif de repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints d'un cancer du poumon permet d'envisager son intégration dans le parcours de soins de ces patients. Ce processus permet d'améliorer le repérage et la reconnaissance en maladie professionnelle des cancers du poumon d'origine professionnelle. Bien qu'elles aient été prises en compte, certaines barrières déjà identifiées dans la littérature subsistent à toutes les étapes de la démarche. Il apparaît que les professionnels de santé ont un rôle à jouer en termes d'information pour faciliter l'adhésion des patients à la démarche. La complexité des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle, d'autant plus dans un contexte de traitements oncologiques lourds chez des patients ayant un pronostic pouvant être engagé à moyen terme reste un frein majeur pour aller au bout de ces démarches. De plus, l'exposition professionnelle à l'amiante pourrait avoir un impact sur la survie globale des patients atteints d'un cancer du poumon. Cette question nécessite d'être évaluée dans d'autres cohortes de patients. En effet, l'implication potentielle des expositions professionnelles sur le pronostic des cancers renforce la nécessité d'un repérage systématique.

Références

1. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France. 2022.
2. Centre International de Recherche sur le Cancer. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Centre International de Recherche sur le Cancer. 2018;
3. Cao B, Hill C, Bonaldi C, León ME, Menvielle G, Arwidson P, et al. Cancers attributable to tobacco smoking in France in 2015. *European Journal of Public Health*. 1 août 2018;28(4):707-12.
4. Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, Baldi I, Charbotel B, Fervers B, et al. Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. janv 2019;222(1):22-9.
5. Ministère du travail. La surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels (2016-2017). Enquête SUMER [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/enquete-source/la-surveillance-medicale-des-expositions-des-salaries-aux-risques-professionnels-2>
6. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, et al. Night work and breast cancer: A population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer*. 15 févr 2013;132(4):924-31.
7. INSERM (Expertise Collective). Cancer et environnement [Internet]. Les éditions Inserm; 2008. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/102>
8. Assurance Maladie Risques professionnels. Activité des CRRMP - Année 2021. 2021.
9. Assurance Maladie Risques professionnels. Cancers reconnus d'origine professionnelle : évolution statistique, actions de prévention et d'accompagnement des salariés exposés [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2019-04_cancers-professionnels_enjeux-et-actions_assurance-maladie.pdf
10. Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante. Rapport d'activité 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: http://www.fiva.fr/documents/Rapport_FIVA_2021.PDF
11. CIVEN. COMITÉ D'INDEMNISATION DES VICTIMES DES ESSAIS NUCLÉAIRES RAPPORT D'ACTIVITE 2020 [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://aven.org/wp-content/uploads/2021/03/3.-Rapport-activite-CIVEN.pdf>
12. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt C):11-465.
13. FIVP. Fonds d'indemnisation des victimes de pesticides (FIVP) - Rapport d'activité 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://fonds-indemnisation-pesticides.fr/wp-content/uploads/2022/10/Rapport-dactivite-2021-FIVP.pdf>

14. Sécurité Sociale. Rapport d'évaluation des politiques de sécurité sociale. Synthèse. Accidents du travail - Maladies professionnelles [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2021/PLFSS-2021-REPSS-SYNTHESE-ATMP.pdf>
15. Assurance Maladie Risques professionnels. Rapport annuel 2020 de l'Assurance Maladie - Risques professionnels. Eléments statistiques et financiers. [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/publications-referance/assurance-maladie-risques-professionnels/rapports-annuels>
16. eurogip. Incidence and detection of occupational cancers in nine European countries Germany, Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Italy, Sweden and Switzerland [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.eurogip.fr/images/publications/2018/Eurogip-141E-incidence-detection_occupational_cancers_Europe.pdf
17. Morelle I, Berghmans T, CsToth I, Sculier JP, Meert AP. [Identification of occupational exposure in thoracic oncology: a Belgian experience]. *Rev Mal Respir.* mars 2014;31(3):221-9.
18. Baur X, Woitowitz HJ. Lungenkrebs als Berufskrankheit. *Pneumologie.* 11 août 2016;70(08):510-3.
19. Sarfo MC, Bertels L, Frings-Dresen MHW, de Jong F, Blankenstein AH, van Asselt KM, et al. The role of general practitioners in the work guidance of cancer patients: views of general practitioners and occupational physicians. *J Cancer Surviv* [Internet]. 25 avr 2022 [cité 11 juill 2022]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11764-022-01211-1>
20. Curti S, Sauni R, Spreeuwiers D, De Schryver A, Valenty M, Rivière S, et al. Interventions to increase the reporting of occupational diseases by physicians. *Cochrane Work Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 25 mars 2015 [cité 9 juin 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010305.pub2>
21. Verger P, Arnaud S, Ferrer S, Iarmarcovai G, Saliba ML, Viau A, et al. Inequities in reporting asbestos-related lung cancer: influence of smoking stigma and physician's specialty, workload and role perception. *Occup Environ Med.* juin 2008;65(6):392-7.
22. Porru S, Carta A, Toninelli E, Bozzola G, Arici C. Reducing the underreporting of lung cancer attributable to occupation: outcomes from a hospital-based systematic search in Northern Italy. *Int Arch Occup Environ Health.* août 2016;89(6):981-9.
23. Cellier C, Charbotel B, Carretier J, Rebattu P, Fayette J, Pérol M, et al. [Identification of occupational exposures among patients with lung cancer]. *Bull Cancer.* août 2013;100(7-8):661-70.
24. Faller H, Schilling S, Lang H. Causal attribution and adaptation among lung cancer patients. *J Psychosom Res.* juill 1995;39(5):619-27.

25. Richards TB, Henley SJ, Puckett MC, Weir HK, Huang B, Tucker TC, et al. Lung cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study: Lung Cancer Survival by Race and Stage. *Cancer*. 15 déc 2017;123:5079-99.
26. GLOBOCAN 2020. Lung Fact Sheet [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
27. Gautier Defossez, Sandra Le Guyader-Peyrou, Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Marc Colonna, Emmanuelle Dantony, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 - Tumeurs solides. juill 2019;
28. Patricia Delafosse, Gautier Defossez, Florence Molinié, Tania D'Almeida, Camille Lecoffre, Lionel Lafay, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Poumon. 2020.
29. INCa. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Synthèse [Internet]. 2019 juill. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>
30. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Cancers broncho-pulmonaires [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf
31. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 10 mai 2020;38(14):1505-17.
32. Denton EJ, Hart D, Wainer Z, Wright G, Russell PA, Conron M. Changing trends in diagnosis, staging, treatment and survival in lung cancer: comparison of three consecutive cohorts in an Australian lung cancer centre: Changing trends in lung cancer. *Intern Med J*. août 2016;46(8):946-54.
33. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. mars 2022;17(3):362-87.
34. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1971;Volumes 1 to 116.
35. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology*. nov 2009;10(11):1033-4.
36. national toxicology program. Report on Carcinogens. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. 2005;

37. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. Drogues et addictions, chiffres clés. Paris; 2022.
38. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Les cancers du poumon. 2018.
39. Kulhánová I, Forman D, Vignat J, Espina C, Brenner H, Storm HH, et al. Tobacco-related cancers in Europe: The scale of the epidemic in 2018. *European Journal of Cancer*. nov 2020;139:27-36.
40. Peto R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 5 août 2000;321(7257):323-9.
41. Ruppert AM, Amrioui F, Fallet V. [Risk factors and prevention of lung cancer]. *Rev Prat*. oct 2020;70(8):852-6.
42. Hackshaw AK. Lung cancer and passive smoking. *Stat Methods Med Res*. juin 1998;7(2):119-36.
43. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to Secondhand Smoke and Risk of Cancer in Never Smokers: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *IJERPH*. 11 sept 2018;15(9):1981.
44. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. Fontenay-aux-Roses, France: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire Contract No: 2015-00001. 2006;
45. Ajrouche R, Roudier C, Cléro E, Ielsch G, Gay D, Guillevic J, et al. Quantitative health impact of indoor radon in France. *Radiat Environ Biophys*. août 2018;57(3):205-14.
46. National research council. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon. National Academy Press. 1999;
47. IARC. Outdoor air pollution. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2016;109:1-448.
48. Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *The Lancet Oncology*. juill 2012;13(7):663-4.
49. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*. sept 2015;525(7569):367-71.
50. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA A Cancer J Clin*. nov 2020;70(6):460-79.
51. Doll R. Mortality from Lung Cancer in Asbestos Workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 avr 1955;12(2):81-6.

52. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, et al. Exposure–Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case–Control Studies: *Epidemiology*. mars 2017;28(2):288-99.
53. IARC. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. Lyon, France: IARC; 1997 p. 506 pp.
54. Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, Stayner L, Attfield M, Chen J, et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes and Control*. 2001;12(9):773-84.
55. Steenland K, Ward E. Silica: A lung carcinogen: Silica: A Lung Carcinogen. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. janv 2014;64(1):63-9.
56. Nasirzadeh N, Soltanpour Z, Mohammadian Y, Mohammadian F. Risk Assessment of Silicosis and Lung Cancer Mortality associated with Occupational Exposure to Crystalline Silica in Iran. *J Res Health Sci*. 31 oct 2021;22(2):e00550-e00550.
57. IARC. HAP. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. Lyon, France; 2006.
58. Zmirou D, Masclat P, Boudet C, Dor F, D??chenaux J. Personal Exposure to Atmospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in a General Adult Population and Lung Cancer Risk Assessment: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. févr 2000;42(2):121-6.
59. Singh A, Kamal R, Ahamed I, Wagh M, Bihari V, Sathian B, et al. PAH exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis. *Occupational Medicine*. 23 mai 2018;68(4):255-61.
60. IARC. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry - IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 58. 1993.
61. Kazantzis G, Lam TH, Sullivan KR. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health*. août 1988;14(4):220-3.
62. Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, et al. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *The Lancet Oncology*. févr 2006;7(2):119-26.
63. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt F):9-562.
64. Beveridge R, Pintos J, Parent MÉ, Asselin J, Siemiatycki J. Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *Am J Ind Med*. 2010;n/a-n/a.
65. Goldberg M, Goldberg P, Leclerc A, Chastang JF, Marne MJ, Dubourdieu D. A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Control*. janv 1994;5(1):15-25.

66. Pang D, Burges DC, Sorahan T. Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 oct 1996;53(10):714-7.
67. Sorahan T. Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 févr 2005;62(2):80-5.
68. Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 oct 1996;53(10):708-13.
69. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004;84:1-477.
70. Gibb H, Haver C, Gaylor D, Ramasamy S, Lee JS, Lobdell D, et al. Utility of Recent Studies to Assess the National Research Council 2001 Estimates of Cancer Risk from Ingested Arsenic. *Environmental Health Perspectives*. mars 2011;119(3):284-90.
71. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations. *The Lancet Oncology*. déc 2009;10(12):1143-4.
72. INERIS. Expositions au Chrome hexavalent – synthèse des données disponibles : sources, émissions, exposition et toxicité pour l’homme [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/expositions-chrome-hexavalent-synthese-donnees-disponibles-sources-emissions-exposition-toxicite>
73. Chromium, Nickel and Welding IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 49 [Internet]. Vol. 49. 1990. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Chromium-Nickel-And-Welding-1990>
74. IARC. Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 47. Vol. 47. 1989.
75. Painting, Firefighting, and Shiftwork IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 98 [Internet]. Vol. 98. 2010. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/116>
76. Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Coglianò V, Straif K. Lung Cancer Risk in Painters: A Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives*. mars 2010;118(3):303-12.
77. Macciotta A, Catalano A, Giraudo MT, Weiderpass E, Ferrari P, Freisling H, et al. Mediating Role of Lifestyle Behaviors in the Association between Education and Cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 9 janv 2023;32(1):132-40.

78. Anne Pasquereau, Raphaël Andler, Romain Guignard, Arnaud Gautier, Noémie Soullier, Jean-Baptiste Richard, et al. Prévalence nationale et régionale du tabagisme en France en 2021 parmi les 18-75 ans, d'après le baromètre de Santé Publique France. *Santé Publique France*; 2021.
79. Collatuzzo G, Teglia F, Boffetta P. Role of Occupation in Shaping Cancer Disparities. *Cancers*. 31 août 2022;14(17):4259.
80. Vaccarella S, Georges D, Bray F, Ginsburg O, Charvat H, Martikainen P, et al. Socioeconomic inequalities in cancer mortality between and within countries in Europe: a population-based study. *The Lancet Regional Health - Europe*. févr 2023;25:100551.
81. Mihor A, Tomsic S, Zagar T, Lokar K, Zadnik V. Socioeconomic inequalities in cancer incidence in Europe: a comprehensive review of population-based epidemiological studies. *Radiology and Oncology*. 19 févr 2020;54(1):1-13.
82. Sætre LMS, Rasmussen S, Balasubramaniam K, Søndergaard J, Jarbøl DE. A population-based study on social inequality and barriers to healthcare-seeking with lung cancer symptoms. *npj Prim Care Respir Med*. 5 nov 2022;32(1):48.
83. Moullin JC, Dickson KS, Stadnick NA, Albers B, Nilsen P, Broder-Fingert S, et al. Ten recommendations for using implementation frameworks in research and practice. *Implement Sci Commun*. 2020;1:42.
84. Glasgow RE, Harden SM, Gaglio B, Rabin B, Smith ML, Porter GC, et al. RE-AIM Planning and Evaluation Framework: Adapting to New Science and Practice With a 20-Year Review. *Front Public Health*. 29 mars 2019;7:64.
85. Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, et al. Lost in knowledge translation: Time for a map? *Journal of Continuing Education in the Health Professions*. 2006;26(1):13-24.
86. Moullin JC, Sabater-Hernández D, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI. A systematic review of implementation frameworks of innovations in healthcare and resulting generic implementation framework. *Health Res Policy Sys*. déc 2015;13(1):16.
87. Nilsen P. Making sense of implementation theories, models and frameworks. *Implementation Sci*. déc 2015;10(1):53.
88. Varin M, Charbotel B, Pérol O, Perrier L, Massardier-Pilonchéry A, Bonnand S, et al. [Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients]. *Bull Cancer*. juin 2017;104(6):559-64.
89. Pérol O, Charbotel B, Perrier L, Bonnand S, Belladame E, Avrillon V, et al. Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 04 2018;15(1).
90. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):191-206.

91. Andujar P, Pairon JC, Renier A, Descatha A, Hysi I, Abd-Alsamad I, et al. Differential mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and pleural mesothelioma. *Mutagenesis*. mai 2013;28(3):323-31.
92. 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*. 15 sept 1999;59(18):4570-3.
93. Wang X, Christiani DC, Wiencke JK, Fischbein M, Xu X, Cheng TJ, et al. Mutations in the p53 gene in lung cancer are associated with cigarette smoking and asbestos exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(5):543-8.
94. Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, Kannio A, Anttila S, Partanen T, Ojajärvi A, et al. Lung cancer and past occupational exposure to asbestos. Role of p53 and K-ras mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol*. avr 1999;20(4):667-74.
95. Sioris T, Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, Anttila S, Kannio A, Salo JA, et al. Survival in operable non-small-cell lung cancer: role of p53 mutations, tobacco smoking and asbestos exposure. *Int J Cancer*. 15 mai 2000;86(4):590-4.
96. Harris EC, D'Angelo S, Darnton A, Coggon D. Relative burden of lung and pleural cancers from exposure to asbestos: a cross-sectional analysis of occupational mortality in England and Wales. *BMJ Open*. 8 avr 2020;10(4):e036319.
97. Darnton AJ, McElvenny DM, Hodgson JT. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. *Ann Occup Hyg*. janv 2006;50(1):29-38.
98. INCa. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2023 [Internet]. 2021 [cité 13 mars 2023]. 250 p. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf
99. Deneuve S, Charbotel B, Massardier-Pilonchéry A, Fort E, Milliet-Baude C, Pérol O, et al. Systematic screening for occupations and occupational exposures in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. mars 2019;276(3):857-64.
100. Vidican P, Perol O, Fevotte J, Fort E, Treilleux I, Belladame E, et al. Frequency of Asbestos Exposure and Histological Subtype of Ovarian Carcinoma. *Int J Environ Res Public Health*. 28 avr 2022;19(9):5383.

Annexes

Annexe 1 : Auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles

Annexe 2 : Extrait du rapport de la CNAMTS au parlement et au gouvernement

Annexe 3 : Systematic screening for occupations and occupational exposures in head and neck squamous cell carcinoma patients

Annexe 4 : Frequency of Asbestos Exposure and Histological Subtype of Ovarian Carcinoma

PROPOUMON

Evaluation d'un dispositif de recherche systématique de l'origine professionnelle des cancers broncho-pulmonaires

Questionnaire de repérage des expositions professionnelles

Dans le cadre de la prise en charge globale, notamment médico-sociale de votre maladie du poumon, ce questionnaire vise à retracer votre parcours professionnel et identifier les expositions professionnelles susceptibles d'être en lien avec votre maladie. Prenez votre temps pour y répondre, et assurez-vous d'apporter les réponses les plus complètes possibles.

Si vous en disposez, joignez votre relevé de carrière de votre caisse de retraite qui permettra d'identifier vos anciens employeurs. Une consultation pourra vous être proposée, permettant au médecin de déterminer s'il existe un lien entre votre maladie et votre travail pouvant relever d'une déclaration en maladie professionnelle.

Une fois complété, nous vous remercions de retourner le questionnaire dans l'enveloppe T fournie (il n'est pas nécessaire d'affranchir cette enveloppe).

- N° de dossier à l'hôpital:
- Nom : Prénom :
- Numéro de téléphone personnel : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
- Date de naissance (mois et année) : |_|_| / |_|_|_|_|
- Quel est votre lieu de naissance ? France, commune :
Etranger, pays :
- Si vous êtes né à l'étranger, depuis combien de temps vivez-vous en France ?
- Quel diplôme le plus élevé avez-vous obtenu ?
 - Aucun diplôme, CEP
 - Brevet des collèges
 - CAP, BEP
 - Baccalauréat, brevet professionnel ou équivalent
 - Bac + 2
 - Supérieur à Bac + 2
- Quel est votre statut professionnel actuel ? Salarié/fonctionnaire
 - Employeur salarié
 - Indépendant
 - Invalidité
 - Chômeur
 - Retraité
 - Autre :

Lister l'ensemble des métiers que vous avez exercé depuis que vous avez quitté l'école, jusqu'à aujourd'hui, en y incluant les temps d'apprentissage et d'enseignement technique, votre service militaire, les emplois dans la famille, etc. Pour chaque période professionnelle, précisez les dates de début et de fin, le nom, l'activité et l'adresse de l'employeur ainsi que le poste que vous occupiez. Si vous avez occupé plusieurs postes dans la même entreprise, merci de les distinguer en remplissant un emploi par poste occupé.

Emploi 1 (le plus ancien)

Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nombre d'heures travaillées par semaine : _____

Nom de l'entreprise : _____ Commune : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

☞ *Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7*

Emploi 2

Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

☞ *Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7*

Emploi 3Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

⚠ Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7

Emploi 4Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

⚠ Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7

Emploi 5Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

⚡ Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7

Emploi 6Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

⚡ Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7

Emploi 7Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

⚠ *Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7*

Emploi 8Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

⚠ *Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7*

Emploi 9Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

☞ Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7

Emploi 10Début (mois/année) : / Fin (mois/année) : /

Poste de travail occupé : _____

Nom de l'entreprise : _____

Activité ou production de l'entreprise : _____

Combien de personnes travaillaient dans cette entreprise ? _____

Nombre d'heures par semaine : _____

Description détaillée de votre emploi : tâches effectuées, façons de faire et produits utilisés :

- Tâche habituelle (celle qui vous prenait le plus de temps) ? : _____

- Autres tâches effectuées : _____

☞ Si vous pensez avoir été exposé(e) à des produits toxiques ou à des nuisances dans cet emploi, merci de les indiquer dans le tableau en page 7

Si vous avez exercé plus de 10 emplois, merci d'indiquer les renseignements relatifs à vos derniers emplois sur papier libre et de le joindre au questionnaire.

Au cours de votre carrière professionnelle, pensez-vous avoir été exposé(e) aux nuisances suivantes ?

Types d'expositions	Si oui, précisez dans quel(s) emploi(s)
<input type="checkbox"/> Acide sulfurique	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Amiante	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Arsenic et ses composés minéraux	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Béryllium	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Bis (chlorométhyle) éther	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Bitume, asphalte	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Brais de houille, fabrication d'aluminium par électrolyse	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Cadmium	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Cobalt et carbure de tungstène (fabrication ou affutage d'outils)	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Composés du chrome (acide chromique, (bi)chromates...)	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Fumées de soudage	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Gaz d'échappement de moteurs diesel	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Goudrons, Huiles de houille	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Nickel et/ou ses composés	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Radon	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Rayonnements ionisants	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Silice cristalline	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Suies de combustion du charbon	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Tabagisme passif	Emploi(s) n°
<input type="checkbox"/> Autres, préciser :	Emploi(s) n°

▪ Avez-vous déjà effectué une activité de peintre ? Oui Non

☛ Si oui, précisez à quelle(s) occasion(s) :

▪ Avez-vous déjà travaillé dans les mines ? Oui Non

Si oui préciser :

☛ Le type de minéral :

☛ A quelle(s) occasion(s) :

▪ Avez-vous déjà effectué des travaux de démolition ? Oui Non

☛ Si oui, précisez à quelle(s) occasion(s) :

▪ Pensez-vous avoir été en contact avec de l'amiante en dehors de votre travail ? Oui Non

☛ Si oui, précisez à quelle(s) occasion(s) :

▪ Avez-vous conservé des "attestations ou fiches d'exposition" délivrées par un employeur ou un service de santé au travail ? Oui Non

QUESTIONS COMPLEMENTAIRES

▪ Etes-vous : Fumeur Ex-fumeur Non-fumeur

• **Si vous êtes fumeur ou ancien fumeur, préciser :**

○ L'année de début : |_|_|_|_| | ○ L'année de fin : |_|_|_|_| | En cours

○ Le nombre de cigarettes fumées par jour : |_|_| |

○ Autre consommation (pipe, cigares, narguilé...) : _____

▪ Consommation de cannabis : Jamais fumé/expérimentation
 Fumeur occasionnel (< 10 joints par mois)
 Fumeur régulier (> 10 joints par mois)
 Fumeur quotidien

▪ Nombre de verres d'alcool par semaine en moyenne : |_|_| | verres

QUESTIONS PORTANT SUR VOTRE ENVIRONNEMENT SOCIAL

▪ Rencontrez-vous parfois un travailleur social ? oui non

▪ Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ? oui non

▪ Vivez-vous en couple ? oui non

▪ Etes-vous propriétaire de votre logement ? oui non

▪ Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF, etc.) ? oui non

▪ Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ? oui non

▪ Etes-vous allé au spectacle au cours des 12 derniers mois ? oui non

▪ Etes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ? oui non

▪ Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ? oui non

▪ En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ? oui non

▪ En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ? oui non

▪ Depuis combien d'années vivez-vous dans votre logement actuel ? |_|_| | ans

Merci de votre participation

Cadre réservé – Ne pas remplir

Identifiant du patient : |_|_|_|_|_| |

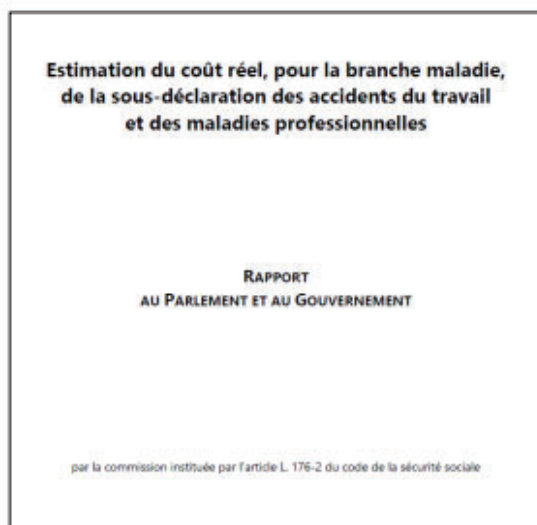
Date de réception questionnaire : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_| |

Indication de consultation : Oui Non

Nom de l'évaluateur :

Si oui, motif :

Annexe 2 : Extrait du rapport de la CNAMTS au parlement et au gouvernement



1.4.3.2 – Les initiatives engagées par certains établissements hospitaliers

Comme mentionné supra (en partie 1.2.3.2), des actions spécifiques ont été engagées par certains établissements hospitaliers et centres de lutte contre le cancer (CLCC), en lien avec les CRPPE, pour améliorer la détection de certains cancers d'origine professionnelle. En particulier, le CLCC Léon Bérard de Lyon a mis en place à partir de 2014, grâce aux financements de l'Institut national du cancer (Inca), un dispositif de repérage systématique des cancers broncho-pulmonaires, dénommé Propoumon, qui repose sur un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles. En fonction des réponses au questionnaire, une consultation « cancers professionnels » est proposée au patient, afin d'approfondir les circonstances d'une éventuelle exposition professionnelle ; le cas échéant, il lui est proposé d'engager les démarches de reconnaissance de maladie professionnelle, un certificat médical initial est alors établi. Une évaluation médico-économique a été réalisée, permettant d'estimer le coût du dispositif à 62 euros par patient. Compte tenu de son premier bilan positif, le dispositif a été étendu à partir de 2017 à d'autres CLCC (Caen, Lille, Clermont-Ferrand) ainsi qu'à l'institut Sainte-Catherine d'Avignon.

Sur la période 2014-2019, le déploiement du dispositif Propoumon a permis à un nombre significatif de patients de formuler une demande de reconnaissance de maladie professionnelle, et de voir in fine leur pathologie reconnue d'origine professionnelle – même si les coordonnateurs de la phase pilote à Lyon ont souligné les taux d'abandon non négligeables à chacune des étapes de la procédure. Plus précisément, 1 251 personnes ont été suivies dans le cadre du dispositif ; parmi elles, 462 (soit 37%) ont répondu au questionnaire qui leur a été adressé. Après analyse de ces questionnaires, 174 consultations « cancers professionnels » ont été proposées – et 150 effectivement réalisées. 88 de ces consultations, soit 59% d'entre elles, ont débouché sur la rédaction d'un certificat médical initial – qui a ainsi concerné 19% des personnes ayant répondu au questionnaire. Sur les 65 demandes effectivement déposées par les victimes auprès des CPAM (soit 74% des certificats médicaux initiaux), le taux de reconnaissance de la maladie professionnelle est de 75% (soit 38 reconnaissances, sur les 51 décisions rendues à la date de l'étude) – ce qui tend à montrer l'efficacité du ciblage des démarches de reconnaissance sur les pathologies effectivement susceptibles d'être reconnues et indemnisées au titre de la législation sur les AT-MP.

Au global, ces résultats montrent que des dispositifs tels que Propoumon contribuent à améliorer la déclaration des affections, en l'occurrence cancéreuses, d'origine professionnelle. Il convient de souligner l'accompagnement important dont ont pu bénéficier les patients dans le cadre de ce dispositif, en particulier de la part des assistantes sociales qui ont été mobilisées pour les aider à constituer le dossier de demande de reconnaissance en maladie professionnelle – accompagnement qui s'avère indispensable pour expliquer aux victimes les démarches, et leur permettre de les réaliser effectivement.

4.3. – Préconisations relatives aux victimes

La commission réitère le constat d'une très forte complexité de la réglementation relative à l'invalidité (Assurance maladie) et à la réparation (AT-MP). Les règles d'articulation entre les deux prestations ainsi que les règles de cumul sont complexes. Les victimes optent souvent pour l'une ou l'autre des deux prestations sans être pleinement informées des conséquences financières – mais aussi en matière de droits connexes – que leur choix implique.

- ⇒ Réexaminer les règles d'articulation/de cumul entre pensions d'invalidité et rentes AT-MP, et mieux informer les assurés sur Ameli.

La détection des pathologies d'origine potentiellement professionnelle constitue un enjeu majeur dans la lutte contre la sous-déclaration des AT-MP, en particulier s'agissant des pathologies à long effet de latence, notamment les cancers. Dans ce cadre, le suivi post-professionnel des travailleurs ayant été exposés à certains facteurs de risques professionnels, qui poursuit deux objectifs (favoriser le dépistage précoce de pathologies susceptibles d'apparaître après la fin de l'activité professionnelle et sensibiliser les victimes à leur origine potentiellement professionnelle) doit être renforcé. De plus, les initiatives relevées dans le rapport, tel que le dispositif Propoumon, qui permet une collaboration efficace entre les centres de lutte contre le cancer et les centres régionaux de pathologies professionnelles et environnementales, doivent être encouragées. Enfin, s'agissant des centres régionaux de pathologies professionnelles, dont la commission a noté qu'ils étaient parfois difficilement accessibles aux victimes, il convient d'engager une réflexion sur la densification de leur implantation et la création d'antennes au-delà des CHU (comme cela est d'ailleurs déjà possible, d'un point de vue juridique).

- ⇒ Mesurer annuellement le nombre de bénéficiaires du suivi post-professionnel.

Rapport remis sur le fondement de l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale

108

- ⇒ Financer via les agences régionales de santé des initiatives telles que Propoumon visant à favoriser la détection des pathologies d'origine professionnelle, via notamment le rapprochement entre les centres de lutte contre le cancer et les centres régionaux de pathologies professionnelles et environnementales. Dans ce cadre, il pourrait être systématiquement demandé aux patients qui effectuent une consultation dans un CLCC de renseigner leur parcours professionnel.
- ⇒ Densifier l'implantation territoriale des CRPPE, en fonction de l'évolution des effectifs de médecins du travail sur la période à venir et compte tenu par ailleurs des modalités de financement envisageables, en réexaminant notamment leur articulation avec l'ensemble des établissements de santé (établissements publics, établissement privés d'intérêt collectif, cliniques) et le réseau des centres régionaux de lutte contre le cancer (CLCC).

La commission a pu noter que l'information des assurés, qui a déjà fait l'objet d'importants progrès depuis 2017, devait être poursuivie, afin d'améliorer la sensibilisation du grand public à la question des risques professionnels.

- ⇒ Mettre en place une campagne d'information destinée au grand public sur la thématique des risques professionnels, s'agissant des maladies professionnelles liées aux pesticides dans les Antilles, et potentiellement, en fonction du bilan de cette campagne, concernant d'autres pathologies et/ou territoires.

Annexe 3 : Systematic screening for occupations and occupational exposures in head and neck squamous cell carcinoma patients

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology
https://doi.org/10.1007/s00405-018-05275-7

HEAD & NECK



Systematic screening for occupations and occupational exposures in head and neck squamous cell carcinoma patients

Sophie Deneuve^{1,6} · Barbara Charbotel^{2,3} · Amélie Massardier-Pilonchéry^{2,3} · Emmanuel Fort² · Charlotte Milliet-Baude² · Olivia Pérol⁴ · Jérôme Fayette⁵ · Philippe Zrounba¹ · Béatrice Fervers^{4,6,7}

Received: 19 September 2018 / Accepted: 27 December 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose The importance of occupational exposures in patients with head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) has received little attention.

Methods In a single-center study, we prospectively characterized occupational exposures in 154 HNSCC cancer patients in a systematic occupational consultation and examined the association between most frequent exposures, HNSCC stage and localization.

Results Patients occupied a mean of 3.3 different positions during their working life. The prevalence of asbestos, the most frequent exposure (46 patients; 29.9%) was higher than in the French population > 50 years. Other frequent exposures were solvents ($n = 26$; 16.9%) and silica ($n = 19$; 12.3%). For 37 patients (24%) a possible link was identified between occupational exposures and HNSCC. Duration of asbestos exposure was significantly higher ($p = 0.04$) in patients with hypopharyngeal and laryngeal cancer compared to other localizations.

Conclusions Occupational exposures are frequent in patients with HNSCC and should receive increased attention by physicians.

Keywords Head and neck squamous cell carcinoma · Occupational exposure · Environmental exposure · Asbestos · Professional disease

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) represent the sixth most common cancer type resulting in near 360,000 annual deaths worldwide [1]. Tobacco smoking and alcohol consumption are well established major risk factors for these cancers [2], with an increased risk of developing a HNSCC for combined use of tobacco and alcohol³. Second hand smoking is also an established risk factor [3]. Furthermore, infection with high-risk human papillomaviruses (HPVs) has recently been implicated in the pathogenesis of HNSCC [4]. In France, tobacco and alcohol consumption are highest among deprived patients [5], and low socioeconomic level of income and education are associated with more than two-fold increased risk of head and neck cancer [6]. Yet, HNSCC risk is not completely explained by differences in the distributions of behavioral risk factors for these cancers [6].

Several studies have investigated the role of occupational exposures in the occurrence of head and neck cancers.

✉ Sophie Deneuve
sophie.deneuve@lyon.unicancer.fr

¹ Oncologic Surgery Department, Léon Bérard Center, 28 Rue Laennec, 69008 Lyon, France

² Université Lyon 1, UMRESTTE (Unité Mixte IFSTTAR/UCBL), 69373 Lyon, France

³ Service des Maladies Professionnelles, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre Bénite, France

⁴ Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon, France

⁵ Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, 69373 Lyon, France

⁶ Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, UMR INSERM 1052-CNRS 5286, 69008 Lyon, France

⁷ Université Lyon 1, Faculté Lyon Est, Université de Lyon, 69008 Lyon, France

Asbestos has been shown to increase the risk of upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma [7], in particular laryngeal and pharyngeal carcinomas as reported by recent meta analyses [8, 9]. Nickel exposure during smelting operations also has been associated with laryngeal cancer [10], as well as several other carcinogens, such as wood dust [11], sulfuric acid [12], coal products [13] or solvents [8, 14].

Occupational cancers are largely under-reported and under-compensated due to limited knowledge about occupational exposures among physicians [15] and generally, there is a lack of interest and time to collect occupational history in cancer patients [16]. The stigma associated with smoking [16], the long latency and changes in exposure patterns over time, are barriers both at physician and patient levels. Furthermore, patients in the most frequently-exposed socio-professional categories often overlook job-related exposures [17, 18].

In France, HNSCC are not covered by the list of occupational diseases assumed to be work-related when the patient meets the required medical, occupational and administrative conditions [19]. Outside the list of occupational diseases, patients' compensation claims are examined by a regional committee for recognition of occupational disease (CRRMP), who bases its assessment on the list of IARC (International Agency for Research on Cancer) Group 1 carcinogens and sufficient evidence for a causal link with disease. The CRRMP further takes into account non-occupational factors, in particular smoking [20]. In addition, patients with asbestos-related cancers, including laryngeal cancers, exposed to asbestos can make a claim to the asbestos victim compensation fund [French Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante, FIVA (<http://www.fiva.fr/>)].

Thus far, little is known on the prevalence of occupational exposures, in particular asbestos exposure in HNSCC cancer patients from the general population. The aim of this prospective cohort of HNSCC patients was to assess the prevalence and features of occupational exposures in HNSCC cancer patients and to examine whether the prevalence of exposure to carcinogens differed between primary tumour sites.

Materials and methods

The present research was a prospective study to investigate the prevalence and features of occupational exposures in patients with head and neck squamous cell carcinomas prior to the implementation of a systematic screening of occupational exposures in this population in the Léon Bérard cancer center [18].

The study was declared to the National Committee for Protection of Personal Data (n°2,062,434) and was approved by the Ethics Committee of the Regional Comprehensive Cancer Center Léon Bérard (CLB), Lyon, France.

Study population

Patients (male and female with no age limitation) referred to the CLB for their first head and neck squamous cell carcinoma between the 1st of January 2009 and the 1st of July 2011, speaking French language, and without previous personal medical cancer history were eligible. All eligible patients were offered by their head and neck surgeon to benefit from a supplementary occupational cancer consultation during the consultation to announce the diagnosis. After giving their consent, patients were given an appointment that did not delay the diagnostic or therapeutic process. Patients managed elsewhere or referred only for radiotherapy, diagnostic procedures, or second medical opinion were not eligible.

Occupational cancer consultation

During the consultation, one of the two physicians specialised in occupational and environmental health, collected data on the patient's job history, exposure to carcinogens, conditions, frequency, duration and level of exposure, means of protection and non-work-related risk factors (i.e. smoking history and non-occupational exposure, in particular to asbestos).

Data collection

For each patient, the complete job history (job-title, start and end dates for each job held (work period), employer and sector of activity, and tasks performed), exposure to carcinogens (conditions, frequency, duration and level of exposure; means of protection) as well as non-work-related risk factors (i.e., smoking history, alcohol consumption, non-occupational exposure, in particular to asbestos) were collected by the physician. All consultations were registered in the database of the National Network for Monitoring and Prevention of Occupational Diseases [21].

Assessment of occupational exposure

Work periods (WP), defined as a time interval during which the patient has occupied the same job in the same sector, were collected for every patient.

The jobs and sectors were encoded by an occupational health physician using the International Standard Classification of Occupations (ISCO-08) of the International Labour Organisation (ILO) [22], the French Classification of Occupations and Socio-professional categories (PCS 2003) [23] and the French Nomenclature of Activities classification (NAF 2008) [24].

The level of imputability was assessed taking into account the patient's personal history of occupational

exposures and estimation of the level and duration of exposures, the latency period, the scientific evidence from the literature and the IARC classification, and the existence of non-occupational factors related to the disease. The imputability was classified: 0 (very unlikely, no imputability); 1 low imputability; 2 medium imputability or 3 high imputability.

Statistical analysis

Data were analysed using descriptive statistics, t-tests and Mann–Whitney tests for comparisons of quantitative data and Chi-square and Fisher exact tests for qualitative data. All enrolled patients were included in the analysis.

Results

Between January 2009 and July 2011, 154 patients with HNSCC were referred to our institution, including 125 men (81.2%) and 29 women (18.8%). No patient refused to participate in the present study.

Table 1 Patients' characteristics

	<i>N</i>	%
Gender		
Men	125	81.2
Women	29	18.8
Current/former smoker		
No	19	12.6
Yes	132	87.4
1 to <20 pack-years	18	11.9
20 to <40 pack years	32	21.2
≥40	82	54.3
Current/former alcohol drinker		
No	21	13.6
Yes	133	86.4
Occasional (0–5 units/week)	19	12.4
Excessive (>5 units/week)	114	74

Table 2 Tumour characteristics

Primary tumour site	TOTAL <i>N</i>	Stage 0/1 (<i>n</i> = 33)		Stage 2 (<i>n</i> = 31)		Stage 3 (<i>n</i> = 23)		Stage 4 (<i>n</i> = 70)	
		<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%
Oral cavity	67	17	51.5	10	32.3	12	52.2	28	40
Oropharynx	33	3	9.1	6	19.3	4	17.4	20	28.6
Hypopharynx	21	1	3	3	9.7	3	13	14	20
Larynx	36	12	36.4	12	38.7	4	17.4	8	11.4
Total	157	33	100	31	100	23	100	70	100

Three patients presented with two synchronous HNSCC tumours leading to an overall number of 157 tumours.

Characteristics of the patients and the tumours

The patients' characteristics are summarized in Table 1. Most patients (87.4%) were smokers (current/ex-smokers), and only 13.6% of patients had no daily alcohol consumption. The majority of patients were diagnosed with a stage IV disease (45.4%) (Table 2). Mean age at diagnosis was 62 (standard deviation 10.25) years. Primary tumours sites and tumour stages are presented in Table 2.

Socio-professional categories

All patients attended the consultation. Most patients reported several successive occupations (Table 3) and socioprofessional categories (Table 4) during their career. Therefore, the total is superior to the number of patients. All patients reported at least 1 work period (WP), with a mean of 3.3 (std. 1.4) WPs. Most patients reported several successive occupations and socioprofessional categories during their career. Therefore, the total is superior to the number of patients. The mean total work duration was 27.2 (std. 12.0) years. Distribution of occupational sectors are presented in Table 3. Manufacturing (87 WPs overall), automobile retail and repair (47 WPs) and construction (42 WPs) were the most frequent occupational sectors. Craft and related trades workers (75 WPs) and plant and machine operators and assemblers (49 WPs) were the most frequent socioprofessional categories. Overall, 75 patients (48.7%) were artisans or craft workers, with a mean work duration of 22.2 years. There was no difference in the distribution of tumour stage at diagnosis among socio-professional categories (Mann–Whitney test).

There was a significant difference in the distribution of primary tumour sites among “services and sales workers” and among “craft and related trades workers” (Table 5), for several occupational sectors although tobacco and alcohol consumption in those groups was not different from other groups.

Table 3 occupational sector for 154 patients

Occupational sector (NAF 2008)	N (%)
Agriculture, fishing and forestry	13 (8.4)
Mining and quarrying	1 (0.6)
Manufacturing	79 (51.3)
Electricity, gas supply	2 (1.3)
Water supply	1 (0.6)
Construction	40 (26)
Retail, automobile repair and domestic appliances	42 (27.3)
Hotels et restaurants	22 (14.3)
Transportation	27 (17.5)
Communication information	3 (1.9)
Financial activities	4 (2.6)
Realty, rental, and business services	3 (1.9)
Public Administration	8 (5.2)
Education	8 (5.2)
Human health and social work	29 (18.8)
Collective, social, and personal services	6 (3.9)
Activities of households as employers of domestic staff	9 (5.8)
Art, entertainment and leisure	2 (1.3)
Other services activity	7 (4.5)
Activities of households as employers; undifferentiated goods- and services-producing activities of households for own use	3 (1.9)
Occupational sectors, total*	309 (100%)

*Frequencies of occupational sectors and socio professional categories exceed 100% because patients reported several successive occupations and socioprofessional categories during their career

Table 4 Socio professional categories for 154 patients

Socio professional categories (ISCO 08)	N (%)
1. Managers	28 (18.8%)
2. Professionals	23 (15.9%)
3. Technicians and associate professionals	32 (20.8%)
4. Clerical support workers	20 (13%)
5. Services and sales workers	31 (20.1%)
6. Skilled agricultural, forestry and fishery workers	9 (5.8%)
7. Craft and related trades workers	75 (48.7%)
8. Plant and machine operators and assemblers	49 (31.8%)
9. Elementary occupations	30 (19.5%)
10. Armed forces occupations	6 (30.9%)
Socio professional categories, total*	303 (100%)

*Frequencies of occupational sectors and socio professional categories exceed 100% because patients reported several successive occupations and socioprofessional categories during their career

Occupational exposures

Overall, at least one occupational exposure was identified

Table 5 Occupational characteristics according to primary tumour site

ISCO 08 Major Groups	All n=157			Oral cavity (C0-C08) n=67			Oropharynx (C09-C10) n=33			Hypopharynx (C12-C14) n=21			Larynx (C32) n=36			p value (Mann-Whitney)
	n	Mean (std)	Sum	n	Mean (std)	Sum	n	Mean (std)	Sum	n	Mean (std)	Sum	n	Mean (std)	Sum	
1 Managers	28	17.6 (12.1)	491.5	15	15.3 (11.7)	230	7	21.6 (13.4)	151	2	22.3 (17.3)	44.5	4	16.5 (12)	66	0.7
2 Professionals	23	21.1 (13.6)	484.5	10	28.2 (11.2)	281.5	8	17.1 (12.6)	136.5	1	40 (0)	40	4	6.6 (2.9)	26.5	-
3 Technicians and associate professionals	33	19 (13.3)	627.5	17	21.5 (13.2)	366	10	15.9 (14.4)	158.5	2	14.3 (15.9)	28.5	4	18.6 (12.8)	74.5	0.6
4 Clerical support workers	20	22.4 (15.7)	448.5	9	29.1 (12.5)	261.5	6	18.8 (19.2)	113	1	15.5 (0)	15.5	4	14.6 (16.2)	58.5	-
5 Services and sales workers	31	15.7 (13.3)	486	15	18.7 (13.6)	280.5	7	4.9 (2.3)	34.5	3	20.3 (19.3)	61	6	18.3 (13.6)	110	0.02
6 Skilled agricultural, forestry and fishery workers	11	21.4 (16.3)	235.5	6	25.6 (17.7)	153.5	2	12.3 (1.1)	24.5	2	7.8 (3.2)	15.5	1	42 (0)	42	-
7 Craft and Related trades workers	77	21.7 (14.4)	1670.25	26	15.8 (13.3)	410.25	16	19.5 (13.4)	312.5	15	26.5 (16.6)	397.5	20	27.5 (12.1)	550	0.02
8 Plant and machine operators and assemblers	49	15.7 (14)	768.5	17	12.4 (14.4)	210.5	10	17.4 (12.2)	174	6	25.7 (16.5)	154	16	14.4 (13.3)	230	0.2
9 Elementary occupations	30	13.9 (10.8)	415.5	14	13.3 (8.1)	186	3	10.7 (13.7)	32	4	17.1 (15.8)	68.5	9	14.3 (12.9)	129	0.8
0 Armed forces occupations	6	2.2 (0.9)	13	3	2 (1)	6	2	2.5 (1.4)	5	0	0 (0)	0	1	2 (0)	2	-

in 102 patients (66.2%) and a total of 54 different exposures were identified in our population (Table 6). The mean number of occupational exposures per patient was 1.9 (std. 2.0). The mean number of occupational exposures among patients with at least 1 exposure was 2.9 (std. 1.9). The three most frequently reported occupational exposures (Table 6) were asbestos, identified for 46 patients (29.9%) with a mean exposure duration of 15.7 years (std. 12.1), solvents (26 patients; 16.9%); mean exposure duration 8.9 years, and silica (19 patients; 12.3% ;mean exposure duration 15.9 years). Occupational exposures according to the primary tumour site are presented in Table 5.

Occupational asbestos exposure

Overall, 46 patients (29.9%), corresponding to 47 primary tumour sites, had an occupational exposure to asbestos; 98% were men. There was no significant difference in tumour stage between asbestos-exposed patients and patients without asbestos exposure. There was no difference in tobacco consumption between patients exposed to asbestos and other patients, however, alcohol consumption was significantly higher in asbestos-exposed patients. Also, the average number of occupational exposures was higher in patients exposed to asbestos compared to non-exposed patients (mean = 3.74, std = 2.34) and 3.12 occupational exposures (std = 1.66) respectively ($p = 0.06$). Furthermore, patients exposed to asbestos were significantly more often exposed to acids (10.9 vs. 2.8, $p = 0.04$), glues (6 vs. 0, $p = 0.007$), welding fumes (17.4 vs. 2.8, $p = 0.003$) and silica (28.3 vs. 4.6, $p < 0.0001$). Duration of asbestos exposure was significantly higher ($p = 0.04$) in patients with hypopharyngeal and laryngeal cancer compared to other localizations. In the hypopharyngeal SCC group, the prevalence of asbestos exposure was significantly higher (12/21 patients = 60, $p = 0.02$), with a longer mean exposure duration (18.2 years) compared to all other primary tumour sites. Among them, one patient had no alcohol consumption and little tobacco exposure (10 pack-years).

Non-smoker and non-drinker patients

Overall, 9 patients (5.8%, 6 women and 3 men) were non-smokers and non-drinkers. The proportion of women was higher than in the overall population. Three of the 9 patients were exposed to solvents and one patient was exposed to asbestos.

Level of imputability

Taking into account scientific evidence and the IARC classification of carcinogens, the disease was considered imputable to occupational exposures in 37 patients (24%), and for 2 patients (1.3%) a possible environmental origin of the disease was identified; among them the level of imputability was found low in 31 patients (20.1%) medium in 6 patients (3.9%) and strong in 2 patients (1.3%) the remaining 115 (74.7%) patients were considered to have neither work- nor environmentally related HNSCC.

A claim for compensation was judged possible under the French system for 4 patients (2.6%) and the mandatory medical certificate was delivered to 2 patients. Finally, 1 patient had his disease recognized as a professional disease.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to characterize occupational exposures in HNSCC patients from the general population attending a comprehensive cancer center in France. The strength of this study includes the systematic occupational cancer consultation with a specialised physician for all patients newly referred to the center. Because patients with a low socio-economic status are known to experience greater difficulties with administrative processes [16, 25], all patients were given the appointment by their surgeon after an explanation about its purpose, without having to go through any particular formalities. All patients accepted to meet the occupational health practitioner.

Data collected on HNSCC patient's job history reflect the low socio economic status usually associated with HNSCC patients, despite patients attending the French comprehensive cancer centers may have a higher socio-economic status compared to the general population. Compared to data for the French active population in 2010 [26], economic sectors such as agriculture, construction and industry are over-represented in our HNSCC population. This number may be linked to the social fragility of these patients who often held and may accumulate precarious employments. Finally, occupational status was not associated with the stage or the primary tumour site of HNSCC in our study, which is concordant with other observations made by Adrien and al [27].

The proportion of exposed patients in our study largely exceeded the proportion of 13,7% and 10,4% of employees estimated to be exposed to occupational carcinogens respectively in 2003 and 2010 in the French general population [28]. On average, our study population was exposed to 1.91 hazardous substances, and 2.88 in patients with at least one occupational exposure, which is higher than what is observed in the general working population at the same period [29]. However, while our study allowed comparisons with exposure rates in the general population, the statistical power was limited for subgroup analyses.

Table 6 Occupational exposures according to the 157 primary tumour sites

	Total (n = 157)		Oral cavity (n = 67)		Orophar- ynx (n = 33)		Hypophar- ynx (n = 21)		Larynx (n = 36)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Exposure</i>										
Aluminium	1	0.6							1	2.8
Asbestos	47	29.9	12	17.9	14	42.4	12	57.1	9	25.0
Amino amides	0									
Benzene	1	0.6					1	4.8		
Chlorine	1	0.6	1	1.5						
Vinyl chloride	2	1.3					1	4.8		
Chromates	0									
Copper	1	0.6							1	2.8
Cyanide	1	0.6					1	4.8		
Detergents	1	0.6	1	1.5						
Thinners	0									
Ink	0									
Flocculants	0									
Formaldehyde	2	1.3	2	3.0						
Freon	1	0.6	1	1.5						
Frying	5	3.2	3	4.5			1	4.8	1	2.8
Graphite	1	0.6	1	1.5						
Polycyclic aromatic hydrocarbon	5	3.2			1	3.0			4	11.1
Cutting oil	13	8.3	5	7.5	2	6.1	2	9.5	4	11.1
Hydraulic oils	1	0.6			1	3.0				
Bleach	0									
Glass elder	3	1.9	2	3.0			1	4.8		
Plastic materials	1	0.6	1	1.5						
Sintered metal	1	0.6	1	1.5						
Polyurethane foams	1	0.6	1	1.5						
Nickel	0									
Carbon black	4	2.5			2	6.1			2	5.6
Radiofrequency waves	1	0.6	1	1.5						
Pesticides	4	2.5	1	1.5	1	3.0			2	5.6
Lead	1	0.6	1	1.5						
Wood dust	13	8.3	4	6.0	1	3.0	3	14.3	5	13.9
Cardboard dust	1	0.6							1	2.8
Leather dust	3	1.9					1	4.8	2	5.6
Flour dust	2	1.3					1	4.8	1	2.8
Plaster dust	0									
Textile dust	1	0.6	1	1.5						
Hair product	1	0.6							1	2.8
Cleaning products	3	1.9	3	4.5						
Epoxy resins	0								1	2.8
Silica	19	12.1	5	7.5	4	12.1	5	23.8	5	13.9
Caustic soda	1	0.6					1	4.8		
Passive smoking	5	3.2	4	6.0	1	3.0				
Shoe dye	1	0.6	1	1.5						
Wood preservative	1	0.6	1	1.5						
Solvent	26	16.6	10	14.9	5	15.2	4	19.0	7	19.4
Paint	8	5.1	3	4.5	3	9.1			2	5.6
Fumes	3	1.9	2	3.0	1	3.0				
Welding fumes	11	7.0	3	4.5	2	6.1	1	4.8	5	13.9

Table 6 (continued)

	Total (n = 157)		Oral cavity (n = 67)		Oropharynx (n = 33)		Hypopharynx (n = 21)		Larynx (n = 36)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
glue	3	1.9					2	9.5	1	2.8
Acids	8	5.1	2	3.0	1	3.0	2	9.5	3	8.3
Hydrocarbon	4	2.5	1	1.5	2	6.1			1	2.8
Ionising radiation	4	2.5	4	6.0						
Metal dust	6	3.8	1	1.5			1	4.8	4	11.1
House dust	7	4.5	2	3.0			1	4.8	4	11.1

Despite its prohibition in France since 1997, asbestos was the predominant occupational carcinogen identified in the present study. The lifetime prevalence of occupational asbestos exposure of 42.5 in our study exceeded asbestos exposure of men aged over 50 in the French general population, estimated around 30% in 2007 [7, 30]. Moreover, 25% of patients with laryngeal cancer were exposed to asbestos. Asbestos is classified as carcinogenic for humans (group 1) and the IARC concluded in 2009 on sufficient evidence that asbestos exposure causes laryngeal cancer and limited evidence for pharyngeal cancer [7]. The fraction of laryngeal cancer attributable to occupational asbestos exposure in France is estimated between 4.5% and 25.6% in men and 0.5% and 1.7% in women, depending on the scenarios [31]. Furthermore, the duration of asbestos exposure was significantly higher in patients with hypopharyngeal and laryngeal cancer compared to other localizations, and the prevalence of asbestos exposure was significantly higher than in other primary tumour sites. These observations are consistent with data from a French case-control study reporting significant increased risk of hypopharyngeal cancer (OR = 1.80, 95 CI 1.08–2.99) and a nonsignificant increased risk of laryngeal cancer (OR = 1.24, 95 CI 0.83–1.90) associated with asbestos, after adjustment for tobacco and alcohol consumption [32]. Our study is the first study investigating asbestos exposure in HNSCC according to the cancer stage. We did not find any significant association between asbestos exposure and HNSCC stage, while we found a significant association of the level of tobacco or alcohol use and the stage of the disease.

Solvent exposure was the second most frequent occupational exposure in the study population. Exposure to solvents has been found to be associated with oral and pharyngeal or laryngeal and hypopharyngeal cancer risk by several studies, although others did not find an association [14, 33, 34]. Some solvents such as trichloroethylene (TCE) [35], tetrachlorethylene (PCE) [36] are classified by IARC as carcinogenic or probably carcinogenic to humans, but for cancer sites other than HNSCC. Vaughan et al. found a non-significant increased risk of oral, pharyngeal, and laryngeal cancer among subjects exposed to PCE and Barul et al. [37], based on a French population based case-control study, reported a non-significantly

increased risk of laryngeal cancer associated with high PCE exposure, and suggested an association between exposure to methylene chloride and hypopharyngeal cancer. Silica was the third most frequently detected occupational exposure in our study. Chen et al. reported evidence for an association of laryngeal cancer with silica dust, although only the pooled risk from case-control studies was statistically significant [32]. Paget-Bailly et al. reported a non-significantly elevated risk for the highest level of cumulative silica exposure for oropharyngeal (OR = 1.6 CI 0.8–3.2) and hypopharyngeal cancer (OR = 1.9 CI 0.9–4.1) in the French ICARE study [38].

Finally, the imputability of the disease to professional exposures was found possible for 24% of our patients, and high or intermediate for 5.2% of all patients. However, while patients with asbestos-related lung cancer and mesothelioma matching medical and exposure conditions can ask for compensation in many countries, the possibility of recognition and compensation of asbestos-related laryngeal and hypopharyngeal cancers remains limited in our country.

Conclusion and perspectives

Our study confirms the frequency of occupational exposures among patients with HNSCC, and a predominance of craft and related trades socioprofessional categories in this population. Physicians should be aware of the possible causal connection between HNSCC and asbestos exposure and ask for occupational exposures more systematically, in particular in patients with low tobacco consumption.

However, despite the imputability of environmental or occupational factors has been found possible for 24% patients, only one patient had his disease finally recognized as a professional disease; therefore, the results of this study did not lead us to generalize a systematically screening such as the one decided for lung cancer [18].

Acknowledgements Béatrice Fervers has received support through the Chair of excellence "Environment, Nutrition and Cancer" of the Rhône-Alpes Auvergne Cancéropôle (CLARA) and MERCK.

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394–424
- Secretan B, Straif K, Baan R et al (2009) A review of human carcinogens—part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 10(11):1033–1034
- Humans IWGoTEoCRt (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 83:1–1438
- Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T (2018) A review of HPV-related head and neck cancer. *J Clin Med* 7(9):241
- Mazeau-Woynar C, Cerf N (2010) Institut national du Cancer (INca) Rapport 2010. <http://www.e-cancer.fr/index.php>
- Conway DI, Brenner DR, McMahon AD et al (2015) Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer* 136(5):1125–1139
- Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R et al (2009) A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 10(5):453–454
- Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D (2012) Occupational exposures to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons and solvents, and cancers of the oral cavity and pharynx: a quantitative literature review. *Int Arch Occup Environ Health* 85(4):341–351
- Asbestos (2006) Selected cancers. Asbestos, Washington (DC)
- Pedersen E, Hogtveit AC, Andersen A (1973) Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 12(1):32–41
- Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, Eliot M, Nelson HH, Kelsey KT (2013) Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. *Cancer Med* 2(6):978–986
- Soskolne CL, Jhangri GS, Siemiatycki J et al (1992) Occupational exposure to sulfuric acid in southern Ontario, Canada, in association with laryngeal cancer. *Scand J Work Environ Health* 18(4):225–232
- Sapkota A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N et al (2013) Indoor air pollution from solid fuels and risk of upper aerodigestive tract cancers in central and eastern Europe. *Environ Res* 120:90–95
- Paget-Bailly S, Guida F, Carton M et al (2013) Occupation and head and neck cancer risk in men: results from the ICARE study, a French population-based case-control study. *J Occup Environ Med* 55(9):1065–1073
- Morelle I, Berghmans T, CsToth I, Sculier JP, Meert AP (2014) Identification of occupational exposure in thoracic oncology: a Belgian experience. *Revue des Maladies Respiratoires* 31(3):221–229
- Verger P, Arnaud S, Ferrer S et al (2008) Inequities in reporting asbestos-related lung cancer: influence of smoking stigma and physician's specialty, workload and role perception. *Occup Environ Med* 65(6):392–397
- Cellier C, Charbotel B, Carretier J et al (2013) Identification of occupational exposures among patients with lung cancer. *Bull Cancer* 100(7–8):661–70
- Perol O, Charbotel B, Perrier L et al (2018) Systematic screening for occupational exposures in lung cancer patients: a prospective french cohort. *Int J Environ Res Public Health* 15(1):65
- Curti S, Sauni R, Spreuwers D et al (2015) Interventions to increase the reporting of occupational diseases by physicians. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD010305
- Vandentorren S, Salmi LR, Brochard P (2005) Recognition of occupational cancers: review of existing methods and perspectives. *Bull Cancer* 92(9):799–807
- Bonnetterre V, Bicout D, Bernardet C et al (2008) The National Occupational illness surveillance and Prevention Network (RNV3P) and health monitoring. *Sante Publique* 20(Suppl 3):S201–S210
- ISCO (1968) International standard classification of occupations. Revised edition ed. International Labor Organisation, Geneva
- INSEE (2003) Nomenclature des professions et catégories socio-professionnelles des emplois salariés d'entreprise-2003. INSEE, Paris
- INSEE (2003) Nomenclature d'activités française—NAF rév. 1, 2003. INSEE, Paris
- Faller H, Schilling S, Lang H (1995) Causal attribution and adaptation among lung cancer patients. *J Psychosom Res* 39(5):619–627
- INSEE (2010) Emploi: Population active en 2010. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2044658>
- Adrien J, Bertolus C, Gambotti L, Mallet A, Baujat B (2014) Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. *Oral Oncol* 50(2):90–97
- Havet N, Penot A, Morelle M, Perrier L, Charbotel B, Fervers B (2017) Trends in occupational disparities for exposure to carcinogenic, mutagenic and reprotoxic chemicals in France 2003–10. *Eur J Public Health* 27(3):425–432
- Havet N, Penot A, Morelle M, Perrier L, Charbotel B, Fervers B (2017) Varied exposure to carcinogenic, mutagenic, and reprotoxic (CMR) chemicals in occupational settings in France. *Int Arch Occup Environ Health* 90(2):227–241
- Institut de veille sanitaire (France) DpSt (2010) Des indicateurs en santé travail: risques professionnels dus à l'amiante. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire
- Gilg Soit Ilg A, Houot M, Audignon-Durand S et al (2015) [Estimation des parts attribuables de cancers aux expositions professionnelles à l'amiante en France: utilisation des matrices développées dans le cadre du programme MatGéné] Estimated proportion of cancers attributable to occupational exposure to asbestos in France: using matrices developed under the program MATGÉNÉ. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015(3–4):66–72
- Marchand JL, Luce D, Leclerc A et al (2000) Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. *Am J Ind Med* 37(6):581–589
- Luce D, Stucker I, Group IS (2011) Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. *BMC Public Health* 11:928
- Coble JB, Brown LM, Hayes RB et al (2003) Sugarcane farming, occupational solvent exposures, and the risk of oral cancer in Puerto Rico. *J Occup Environ Med* 45(8):869–874
- Guha N, Loomis D, Grosse Y et al (2012) Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol* 13(12):1192–1193
- Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y et al (2017) Carcinogenicity of benzene. *Lancet Oncol* 18(12):1574–1575
- Barul C, Fayosse A, Carton M et al (2017) Occupational exposure to chlorinated solvents and risk of head and neck cancer in men: a population-based case-control study in France. *Environ Health* 16(1):77
- Paget-Bailly S, Cyr D, Carton M, Guida F, Stucker I, Luce D (2014) Head and neck cancer and occupational exposure to asbestos, mineral wools and silica: results from the ICARE study. *Occup Environ Med* 71(Suppl 1):A90-A

Annexe 4 : Frequency of Asbestos Exposure and Histological Subtype of Ovarian Carcinoma



Article

Frequency of Asbestos Exposure and Histological Subtype of Ovarian Carcinoma

Pauline Vidican ^{1,*}, Olivia Perol ^{1,2}, Joëlle Fevotte ³, Emmanuel Fort ³, Isabelle Treilleux ⁴,
Elodie Belladame ¹, Jiri Zavadil ⁵, Béatrice Fervers ^{1,2,6} and Barbara Charbotel ^{3,7,*}

- ¹ Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard, 28 Rue Laennec, CEDEX 08, 69373 Lyon, France; olivia.perol@lyon.unicancer.fr (O.P.); elodie.belladame@lyon.unicancer.fr (E.B.); beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr (B.F.)
 - ² Inserm UMR1296, “Radiations: Défense, Santé, Environnement”, Centre Léon Bérard, 28 Rue Laennec, 69008 Lyon, France
 - ³ Université de Lyon, Université Lyon 1, Université Gustave Eiffel—Ifsttar, Umrestte, UMR T 9405, Domaine Rockefeller, 8 Avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France; joelle.fevotte@fiva.fr (J.F.); emmanuel.fort@univ-lyon1.fr (E.F.)
 - ⁴ Département D’anatomopathologie, Centre Léon Bérard, 28 Rue Laennec, 69008 Lyon, France; isabelle.treilleux@lyon.unicancer.fr
 - ⁵ Epigenomics and Mechanisms Branch, International Agency for Research on Cancer WHO, 150 Cours Albert Thomas, CEDEX 08, 69372 Lyon, France; zavadilj@iarc.fr
 - ⁶ Faculté de médecine Lyon Est, Université de Lyon, Université Lyon 1, 8 Avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France
 - ⁷ CRPPE-Lyon, Centre Régional de Pathologies Professionnelles et Environnementales de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre Bénite, France
- * Correspondence: pauline.vidican@lyon.unicancer.fr (P.V.); barbara.charbotel@univ-lyon1.fr (B.C.)
† These authors have contributed equally to this work and share first authorship.



Citation: Vidican, P.; Perol, O.; Fevotte, J.; Fort, E.; Treilleux, I.; Belladame, E.; Zavadil, J.; Fervers, B.; Charbotel, B. Frequency of Asbestos Exposure and Histological Subtype of Ovarian Carcinoma. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 5383. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095383>

Academic Editors: Lucia Fazzo and Carolina Mensi

Received: 25 March 2022
Accepted: 26 April 2022
Published: 28 April 2022

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The International Agency for Research on Cancer established a causal link between asbestos exposure and ovarian cancer. However, the exposure frequency and histological characteristics of asbestos-associated ovarian cancers remain to be investigated in detail. This multicenter case–case study assessed the asbestos exposure in ovarian carcinoma (OC) patients, alongside its association with histological subtype. Women were recruited in four hospitals in Lyon, France. Histological reports were reviewed by a pathologist. Patient and family members’ data were collected by phone-based questionnaires. Asbestos exposure was defined as direct (occupational and environmental) and indirect (via parents, partners, and children). An industrial hygienist assessed the probability and level of exposure. The 254 enrolled patients (mean age 60 years) reported having an average of 2.3 different jobs (mean working duration 29 years). The prevalence of direct and indirect asbestos exposure was 13% (mean exposure duration 11 years) and 46%, respectively. High-grade serous carcinoma accounted for 73% of all OCs and 82% of histological subtypes in women with direct exposure. After adjustment on a familial history of OC, no significant associations between asbestos exposure (direct and/or indirect) and high-grade serous carcinoma were found. Women with OC had a high prevalence of asbestos exposure. Establishing risk profiles, as reported here, is important in facilitating compensation for asbestos-related OCs and for the surveillance of women at risk.

Keywords: ovarian cancer; asbestos; occupational exposure; environmental exposure; family exposure

1. Introduction

Ovarian cancer is the eighth most common cancer and cause of cancer death among women worldwide [1]. The etiology and pathogenesis of ovarian cancer are still not fully understood [2], and overall, less than 10% of all ovarian cancers in France are attributable to established lifestyle factors [3].

At the hormonal level, different factors appear to be associated with ovarian cancer [4]. Nulliparity, early puberty, and late menopause seem to be risk factors [4]. On the other

hand, pregnancy (even if not carried to term), multiparity, breastfeeding, especially a prolonged one, would be protective [4,5]. Prolonged use of hormone replacement therapy for menopause would increase the risk [4,6], whereas oral contraceptives would reduce it [4,7]. Studies on the association between infertility, infertility treatments, and risk of ovarian malignancy are still conflicting [8,9]. In addition to reproductive and hormone-related risk factors, family history and genetic factors, tobacco smoking, endometriosis, and body fatness are positively associated with ovarian cancer [10–13].

Occupational and environmental risk factors for OC remain poorly understood [14]. In 2009, the International Agency for Research on Cancer (IARC) concluded sufficient evidence that asbestos causes ovarian cancer [15]. Reid et al., in their systematic literature review of four cohorts [16], reported statistically significant excess incidence or mortality of ovarian cancer in women exposed to asbestos. Standardized mortality ratios (SMR) in these studies ranged from 4.77 (CI 95% 2.18–9.06) to 2.27 (CI 95% 1.04–4.32), but disease misclassification (with peritoneal mesotheliomas) was noticed. Furthermore, Camargo et al., in their meta-analysis of 18 cohort studies of women occupationally exposed to asbestos [17], reported a pooled SMR for ovarian cancer of 1.77 (CI 95% 1.37–2.28), supporting the IARC conclusion. The authors reported that occupational exposure was more strongly associated with ovarian cancer among cohorts with a SMR for lung cancer >2.0 compared with other cohorts. Using the SMR reported by Camargo et al., IARC estimated that 1.3% of all ovarian cancers in 2015 in France were attributable to occupational asbestos exposure in women [18].

Although the use of asbestos has been banned in numerous industrialized countries, asbestos-related diseases remain a major public health concern. While lung cancer and mesothelioma linked to asbestos received widespread attention, little is known on the prevalence of asbestos exposure in ovarian cancer patients. Previous studies have not investigated histological subtypes of ovarian carcinoma (OC). The aim of this multicenter study was to characterize exposure to asbestos in OC patients and to explore the association with different histological subtypes.

2. Materials and Methods

2.1. Population and Recruitment

This multicenter case–case study (EVAMOVAIRE) was conducted in four hospitals in Lyon, France, referent for ovarian cancer management. Recruitment was carried out in two phases. Ovarian cancer patients in each center were ascertained by the Medical Information Departments (2010 to 2013) and the weekly multidisciplinary gynecological cancer board (2016 to 2018).

Newly diagnosed (<12 months) French-speaking patients with histologically confirmed primary OC, absence of major deterioration of general health status, and managed in one of the participating centers were eligible for the study. A clinical research assistant checked the women's general status from the electronic patient record prior to sending an invitation letter and informed consent form to eligible patients. Women who returned their written consent were included in the study. The pathology report for all patients included in the study was systematically reviewed by an expert pathologist to ascertain diagnosis and histologic subtypes. Patients with non-primary epithelial ovarian cancer histologically confirmed by the pathologist were excluded.

2.2. Data Collection

After receipt of written consent, patients were contacted by phone to collect the information using four different questionnaires.

A clinician and a clinical research assistant gathered medical data and individual risk factors (medical questionnaire).

Next, a trained investigator (Clininfo Company, Lyon, France) collected the asbestos exposures and completed job histories of the patients and family using standardized questionnaire items for assessing asbestos exposure in epidemiology studies [19–21]. Questions including knowledge of asbestos exposure under various circumstances: occupational

(asbestos handling, proximity to a colleague working with asbestos, asbestos on premises) and environmental (living in asbestos-flocked premises, present or past residence near a factory that manufactures or uses asbestos, manipulation of asbestos-containing material) were asked (asbestos questionnaire).

The patient's entire employment history was adapted to female subjects and included items on initial training, employment, and company activities (professional patient curriculum).

To evaluate the possible indirect exposure by an exposed family member (ascendant, partners or descendant), the patient's family employment history was collected. The year of birth and main occupational activities were asked for each member, focusing on cohabitation periods as well as information on the handling or cleaning of relatives' work-clothes by the patient (professional patient's family curriculum).

2.3. Assessment of Direct Occupational Exposure

The jobs and sectors were encoded by an industrial hygienist using the International Standard Classification of Occupations of the International Labor Organization (ISCO-68, ILO), the French classification of occupations and Socio-Professional Categories (PCS, INSEE 2003b), and the French Nomenclature of Activities classification (NAF, INSEE 2003a).

The assessment included direct asbestos exposure at work, indirect exposure via nearby colleagues working with asbestos, and occupational environmental exposure. In accordance with epidemiology methods used to characterize past occupational exposure [22,23], the retrospective assessment of asbestos exposure was based on the judgment of an industrial hygienist experienced in this field [19–21]. The probability of exposure for each professional occupation was classified as possible (probability of exposure <30%), probable (30–80%), or certain (>80%), according to the technical characteristics of the work, employment dates, degree of certainty of the presence of asbestos in the type of professional occupation, employer, period, and degree of precision of work and activity. As asbestos exposure for female workers tended to be rare and low, any exposure greater than the environmental levels (regulatory environmental threshold 0.005 f/mL) was considered to be as sensitive as possible. The level of exposure was classified as (1) very low to low (more than 0.005 f/mL to less than 30% of the threshold limit value (TLV)); (2) low (30–75% of TLV); and (3) moderate to high (close to or above TLV = 0.1 f/mL).

2.4. Assessment of Direct Environmental Exposure

Environmental asbestos exposure from the natural environment, human activity, or domestic activity was estimated using the same method for direct occupational exposure described above. A probability of exposure (possible, probable, certain) and a level of exposure (1, 2, 3) were also assigned.

2.5. Assessment of Indirect Exposure via Occupational Exposure of Family Members

Regarding the patients' occupational exposure, jobs were coded and identified by their activity date. For parents, the date of the beginning of exposure could not be less than the birth date of the subject. For children, the considered dates of employment were between the child's sixteenth and twenty-fifth birthdays. The exposure for each family member was estimated according to the same principle of probability (possible, probable, or certain) and exposure levels (1, 2, 3) used for direct exposure estimation. For exposure estimation via family, the probability and level of patients were assigned, matching with their most exposed relative. When patients were exposed both directly and indirectly, the preference was given to the direct exposure conclusion.

2.6. Statistical Analysis

Frequencies of qualitative variables or means/medians of quantitative variables were calculated using the *FREQ* or the *MEANS* procedure, respectively, in the SAS software package, version 9.4. Comparisons of qualitative variables between the first and the second phases of recruitment were carried out with the X^2 test. If the test was not applicable,

Fisher's exact test was performed. Comparisons of quantitative variables between the two groups were made with the Student test. Prevalence ratios (PRs) assessing the relationship between direct and/or indirect exposure to asbestos and high-grade serous carcinoma (versus all other histological subtypes) were estimated by log-binomial regression models using the GENMOD procedure. When the GENMOD procedure did not converge, the SAS COPY macro was used [24].

A total of 270 patients were required to demonstrate a significant association between asbestos exposure and high-grade serous carcinoma (in comparison to other OC subtypes), with a PR of 1.91, an alpha risk of 0.05, and a beta risk of 0.20.

3. Results

Overall, 3476 ovarian cancers were ascertained, and 341 out of 568 cases in the first phase (2010–2013) and 330 out of 2908 cases in the second phase (2016–2018) met the inclusion criteria and were invited to participate in the study. In total, 315 returned written informed consent with a response rate of 50% and 44% for the 2010–2013 (171 patients) and 2016–2018 (144 patients) periods, respectively.

Overall, 61 patients were subsequently excluded: 42 patients with non-epithelial ovarian cancer or uncertain histologic diagnosis (after re-examination of the pathology report), 13 cases of secondary ovarian cancer, four women with an incomplete interview, one subsequent refusal to participate, and one double registration (patient recruited by two of the participating hospitals). Finally, 254 patients with OC were included in the EVAMOVAIRE study (Figure 1).

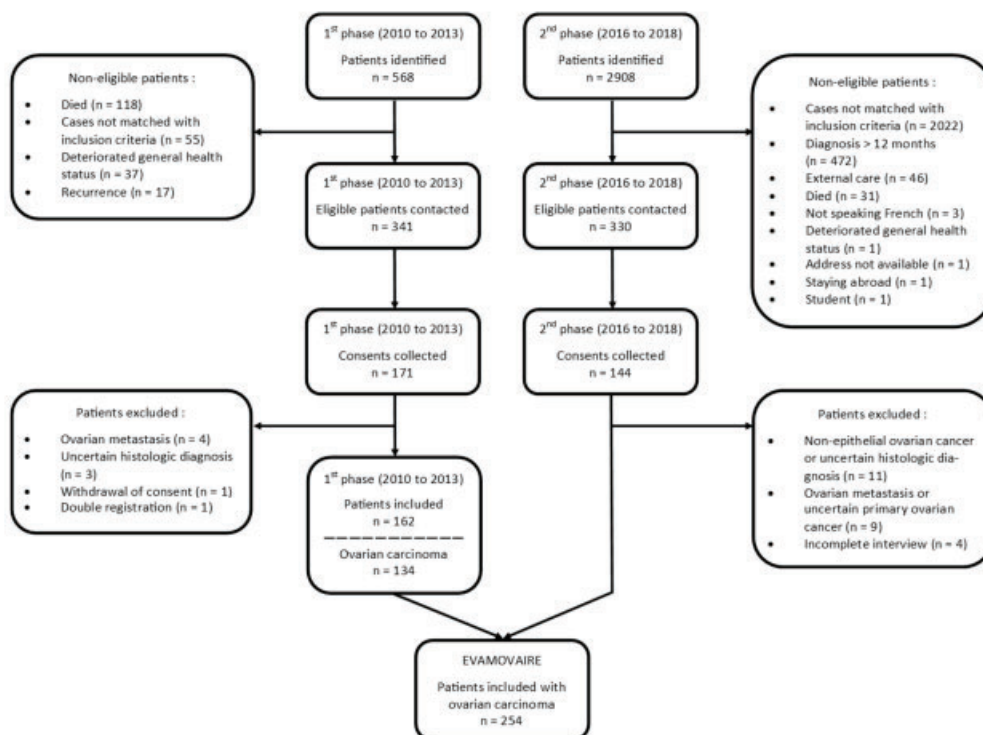


Figure 1. Flowchart.

3.1. Patients' Characteristics

The patient's mean age at the interview was 60.3 ± 11.8 years. The prevalence of established risk and protective factors for OC was as follows: 42% were current or former smokers (17.4 ± 22.4 pack-years), 77% had children (2.2 ± 1 child), and 48% breastfed (7.9 ± 10.4 cumulative months). Oral contraceptive was used by 69% (9.7 ± 7.8 years) and menopausal hormone therapy by 29% (7.2 ± 5.5 years) of patients. In total, 71% had high-grade serous carcinomas (Table 1).

Table 1. Patient characteristics.

Patients' Characteristics	EVAMOVAIRE N = 254 n (%)	1st Phase N = 134 n (%)	2nd Phase N = 120 n (%)	p-Value
Education				0.2
None, primary school certificate, or technical secondary school certificate	115 (45.3)	66 (49.3)	49 (40.8)	
Bachelor's degree or higher education	139 (54.7)	68 (50.7)	71 (59.2)	
Current or former smoker	107 (42.1)	64 (47.8)	43 (35.8)	0.06
Body mass index (maximum weight in life)				0.9
<25	130 (51.2)	68 (50.8)	62 (51.7)	
(25–30)	78 (30.7)	42 (31.3)	36 (30.0)	
≥30	46 (18.1)	24 (17.9)	22 (18.3)	
Number of children				0.02
0	59 (23.2)	28 (20.9)	31 (25.8)	
1	39 (15.4)	16 (11.9)	23 (19.2)	
2	93 (36.6)	61 (45.5)	32 (26.7)	
3 and more	63 (24.8)	29 (21.6)	34 (28.3)	
Breastfeeding	123 (49.0)	65 (48.5)	58 (49.6)	0.9
Difficulties to have children	43 (16.9)	19 (14.2)	24 (20.0)	0.2
Infertility treatments	22 (8.7)	10 (52.6)	11 (45.8)	0.7
Use of oral contraceptive	175 (68.9)	90 (67.2)	85 (70.8)	0.5
Use of hormone replacement therapy for menopause	74 (29.3)	44 (32.8)	30 (25.2)	0.06
Family history of ovarian cancer	30 (11.8)	11 (8.2)	19 (15.8)	<0.0001
Histological subtype				0.3 *
Serous high-grade	180 (70.9)	90 (67.2)	90 (75.0)	
Serous low-grade	14 (5.5)	8 (6.0)	6 (5.0)	
Serous undetermined-grade	8 (3.1)	6 (4.5)	2 (1.7)	
Endometrioid	16 (6.3)	11 (8.2)	5 (4.2)	
Clear cells	17 (6.7)	8 (6.0)	9 (7.5)	
Mucinous	11 (4.3)	7 (5.2)	4 (3.3)	
Brenner's	2 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	
Mixed	2 (0.8)	0 (0)	2 (1.7)	
Undifferentiated	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.8)	
Others	3 (1.2)	3 (2.2)	0 (0)	

* Fisher's exact test.

The characteristics of the patients from the two phases of recruitment were comparable in terms of age at diagnosis (1st phase: 59.2 ± 11.9 years, 2nd phase: 61.6 ± 11.6 , $p = 0.1$), education level, risk and protective factors for OC, and histological subtype. Patients recruited from 2010 to 2013 had significantly more frequent use of menopausal hormone therapy than those from 2016 to 2018 (33% versus 25%, $p < 0.0001$) (Table 1).

3.2. Direct Occupational Exposure

All patients reported at least one occupational period, with a mean of 2.3 ± 1.3 jobs. The mean total working duration was 28.7 ± 11.8 years. According to ILO ISCO, 'clerical and related workers' represented 43% of the subjects' occupations; to PCS, the most represented occupational category was 'office workers' with 61% of jobs; to NAF, the

most represented occupational sector was 'wholesale and retail trade, repair of motor vehicles and motorcycles' with 28% of jobs. Overall, 20% of the patients had blue-collar jobs, skilled or unskilled. The duration of working (1st phase: 28.3 ± 11.7 years, 2nd phase: 28.9 ± 11.5 , $p = 0.6$), and sectors and jobs occupied were globally the same between the two groups (Table 2).

Table 2. Distribution of patients' jobs by ISCO, PCS, and NAF.

Patients' Jobs	EVAMOVAIRE	1st Phase	2nd Phase
	N = 254 n (%)	N = 134 n (%)	N = 120 n (%)
ISCO Level 1			
Scientific, professional, technical and related workers (0/1)	83 (32.7)	41 (30.6)	42 (35.0)
Administrative and managerial workers (2)	5 (2.0)	1 (0.7)	4 (3.3)
Clerical and related workers (3)	110 (43.3)	58 (43.3)	52 (43.3)
Sales workers (4)	55 (21.7)	32 (23.9)	23 (19.2)
Service workers (5)	68 (26.8)	40 (29.9)	28 (23.3)
Agricultural, animal husbandry and forestry workers, fishermen and hunters (6)	11 (4.3)	8 (6.0)	3 (2.5)
Production and related workers, transport equipment operators and laborers (7/8/9)	43 (16.9)	25 (18.7)	18 (15.0)
Total *	375	205	170
PCS Level 1			
Farmers (1)	8 (3.1)	6 (4.5)	2 (1.7)
Self-employed, shopkeepers or chief executive officers (2)	17 (6.7)	9 (6.7)	8 (6.7)
Executive or higher intellectual professions (3)	34 (13.4)	12 (9.0)	22 (18.3)
Intermediate professions (4)	95 (37.4)	49 (36.6)	46 (38.3)
Office workers (5)	156 (61.4)	89 (66.4)	67 (55.8)
Manual workers (6)	50 (19.7)	30 (22.4)	20 (16.7)
Total *	360	195	165
NAF			
Agriculture, hunting, forestry (A)	15 (5.9)	10 (7.5)	5 (4.2)
Fishing, aquaculture, related service (B)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mining and quarrying (C)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Manufacturing (D)	67 (26.4)	38 (28.4)	29 (24.2)
Electricity, gas, water supply (E)	3 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
Construction (F)	6 (2.4)	2 (1.5)	4 (3.3)
Wholesale and retail trade, repair of motor vehicles and motorcycles (G)	71 (28.0)	41 (30.6)	30 (25.0)
Accommodation and food service activities (H)	22 (8.7)	16 (11.9)	6 (5.0)
Transport, storage and communications (I)	16 (6.3)	11 (8.2)	5 (4.2)
Financial activities (J)	19 (7.5)	11 (8.2)	8 (6.7)
Real estate, renting, and business activities (K)	39 (15.4)	18 (13.4)	21 (17.5)
Public administration (L)	33 (13.0)	16 (11.9)	17 (14.2)
Education (M)	49 (19.3)	23 (17.2)	26 (21.7)
Health and social work (N)	64 (25.2)	33 (24.6)	31 (25.8)
Other community, social and personal services activities (O)	23 (9.1)	11 (8.2)	12 (10.0)
Activities of private households as employers and undifferentiated production activities of private households (P)	26 (10.2)	17 (12.7)	9 (7.5)
Extraterritorial organizations and bodies (Q)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total *	453	249	204

* The sum of the frequencies is greater than 100% since the patients could have worked in several types of professions/sectors during their working life. ISCO: International Standard Classification of Occupations 1968. PCS: French classification of occupations and Socio-Professional Categories 2003. NAF: French Nomenclature of Activities classification 2003.

In total, 11% and 6% of patients reported that they had been in occupational contact with asbestos and 6% thought they worked in asbestos-flocked premises. The industrial hygienist estimated that 34 patients (13%) had been occupationally exposed to asbestos during 38 occupational periods. The mean duration of asbestos exposure was 10.5 ± 7 years. Prevalence of direct occupational exposure was significantly higher for patients recruited from 2010 to 2013 than from 2016 to 2018 (19% versus 8%, $p = 0.009$) (Table 3).

Table 3. Estimation of patients' occupational exposure.

Patients' Occupational Exposure	EVAMOVAIRE N = 254 n (%)	1st Phase N = 134 n (%)	2nd Phase N = 120 n (%)	p-Value
Asbestos occupational exposure				0.009
No	220 (86.6)	109 (81.3)	111 (92.5)	
Yes	34 (13.4)	25 (18.7)	9 (7.5)	
Probability of exposure				0.02 *
Possible	14 (5.5)	8 (6.0)	6 (5.0)	
Probable	12 (4.7)	10 (7.5)	2 (1.7)	
Certain	8 (3.2)	7 (5.2)	1 (0.8)	
Exposure level				0.04 *
Level 1	28 (11.0)	20 (14.9)	8 (6.7)	
Level 2	5 (2.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	
Level 3	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0)	

* Fisher's exact test: Level 1: very low to low (more than $0.005f/mL$ to less than 30% of threshold limit value (TLV)); Level 2: low (30–75% of TLV); Level 3: moderate to high (close to or above TLV = $0.1 f/mL$).

According to ISCO, 'service workers' and 'production and related workers, transport equipment operators and laborers' represented 29% each of the occupations of the exposed subjects; to PCS, the most represented occupational category was 'office workers' with 38% of jobs; to NAF, the most represented sector was 'manufacturing' with 38% of jobs. Overall, 29% of the patients had blue-collar jobs, skilled or unskilled. Sectors and jobs occupied by the exposed subjects were globally the same between the two groups (Table 4).

Table 4. Jobs of exposed patients by ISCO, PCS, and NAF.

Jobs of Exposed Patient	EVAMOVAIRE N = 254 n (%)	1st Phase N = 134 n (%)	2nd Phase N = 120 n (%)
ISCO Level 1			
Scientific, professional, technical, and related workers (0/1)	7 (20.6)	5 (20.0)	2 (22.0)
Clerical and related workers (3)	6 (17.6)	4 (16.0)	2 (22.2)
Sales workers (4)	2 (5.9)	1 (4.0)	1 (11.1)
Service workers (5)	10 (29.4)	9 (36.0)	1 (11.1)
Production and related workers, transport equipment operators and laborers (7/8/9)	10 (29.4)	7 (28.0)	3 (33.3)
Total *	35	26	9
PCS Level 1			
Executive or higher intellectual professions (3)	2 (5.9)	2 (8.0)	0 (0)
Intermediate professions (4)	9 (26.5)	7 (28.0)	2 (22.2)
Office workers (5)	13 (38.2)	10 (40.0)	3 (33.3)
Manual workers (6)	10 (29.4)	6 (24.0)	4 (44.4)
Total *	34	25	9

Table 4. *Cont.*

Jobs of Exposed Patient	EVAMOVAIRE N = 254 n (%)	1st Phase N = 134 n (%)	2nd Phase N = 120 n (%)
NAF			
Manufacturing (D)	13 (38.2)	10 (40.0)	3 (33.3)
Construction (F)	2 (5.9)	0 (0)	2 (22.2)
Wholesale and retail trade, repair of motor vehicles and motorcycles (G)	4 (11.8)	3 (12.0)	1 (11.1)
Accommodation and food service activities (H)	1 (2.9)	1 (4.0)	0 (0)
Transport, storage and communications (I)	1 (2.9)	0 (0)	1 (11.1)
Real estate, renting and business activities (K)	3 (8.8)	3 (12.0)	0 (0)
Public administration (L)	1 (2.9)	1 (4.0)	0 (0)
Education (M)	5 (14.7)	3 (12.0)	2 (22.2)
Health and social work (N)	2 (5.9)	2 (8.0)	0 (0)
Other community, social and personal services activities (O)	4 (11.8)	4 (16.0)	0 (0)
Total *	36	27	9

* The sum of the frequencies is greater than 100% since the patients could have worked in several types of professions/sectors during their working life. ISCO: International Standard Classification of Occupations 1968. PCS: French classification of occupations and Socio-Professional Categories 2003. NAF: French Nomenclature of Activities classification 2003.

3.3. Direct Environmental Exposure

One patient was considered as having undergone only environmental exposure. This woman lived in Ukraine when she was a child, next to a cement factory, and had no data on occupational exposure to asbestos.

3.4. Indirect Family Exposure

For each relative, only the principal occupation during the period of cohabitation was recorded. The family information was collected from one or more children of 69 patients, one or more partners of 224 women as well as mothers and fathers of 146 and 238 patients, respectively. According to ISCO, 'agricultural, animal husbandry and forestry workers, fishermen and hunters' represented 25% of the occupations of patients' mothers; 'production and related workers, transport equipment operators and laborers' represented 40%, 39%, and 40% of the occupations of patients' children, partners, and fathers, respectively.

The industrial hygienist estimated that 117 patients (46%) had been exposed through their families. The relatives of 107 exposed patients (91%) brought their work-clothes home and 92 concerned patients (86%) declared cleaning them. Excluding patients with exposure only ($n = 15$) and both direct and indirect exposure ($n = 19$), 98 patients (45%) had been exposed only through their family members. Prevalence of indirect family exposure was significantly higher in patients from 2010 to 2013 than those from 2016 to 2018 (61% versus 29%, $p < 0.0001$) (Table 5).

Table 5. Estimation of patient exposure only through their family ($N = 219$).

Patients' Exposure only through Their Family	EVAMOVAIRE $N = 219^*$ n (%)	1st Phase $N = 108^*$ n (%)	2nd Phase $N = 111^*$ n (%)	p -Value
Asbestos occupational exposure				<0.0001
No	121 (55.3)	42 (38.9)	79 (71.2)	
Yes	98 (44.7)	66 (61.1)	32 (28.8)	
Probability of exposure				<0.0001
Possible	12 (5.5)	7 (6.5)	5 (4.5)	
Probable	25 (11.4)	14 (13.0)	11 (9.9)	
Certain	61 (27.9)	45 (41.7)	16 (14.4)	
Exposure level				<0.0001
Level 1	64 (29.2)	45 (41.7)	19 (17.1)	
Level 2	23 (10.5)	15 (13.9)	8 (7.2)	
Level 3	11 (5.0)	6 (5.6)	5 (4.5)	

* Patients with direct exposure only and both direct and indirect exposure were excluded. Level 1: very low to low (more than 0.005 f/mL to less than 30% of threshold limit value (TLV)). Level 2: low (30–75% of TLV). Level 3: moderate to high (close to or above TLV = 0.1 f/mL).

3.5. Histological Subtype, Risk Factors and Asbestos Exposure

Excluding patients with undetermined-grade serous carcinomas ($n = 8$), high-grade serous carcinoma accounted for 73% of all OCs, 82% of histological subtypes observed in women with direct asbestos exposure, and 72% of histological subtypes observed in women with indirect asbestos exposure.

Univariate analysis suggested significant associations of high-grade serous carcinomas with family history of ovarian cancer ($p = 0.0005$), age ($p = 0.002$), number of children ($p = 0.005$), breastfeeding ($p = 0.02$), difficulties to have children ($p = 0.07$), and tobacco status ($p = 0.1$). In multivariate analysis, only the association with family history of ovarian cancer remained significant ($p < 0.05$).

Concerning asbestos exposure, univariate analysis showed an association between indirect asbestos exposure and high-grade serous carcinomas for a low level of exposure with PR = 1.24, CI 95% 1.04–1.48, $p = 0.08$ (Table 6).

After adjustment on family history of ovarian cancer, no significant association between asbestos exposure (direct and/or indirect) and high-grade serous carcinomas was found (Table 7).

Table 6. Asbestos exposure and histological subtype, univariate analysis ($N = 246$).

Asbestos Exposure	Total * n (%)	High-Grade Serous Carcinomas n (%)	Another Histological Subtype n (%)	PR	CI 95%	p -Value
Direct exposure to asbestos						0.2
No	212 (86.2)	152 (84.4)	60 (90.9)	1	-	
Yes	34 (13.8)	28 (15.6)	6 (9.1)	1.15	0.96–1.37	
Probability of exposure						0.6
Not exposed	212 (86.2)	152 (84.4)	60 (90.9)	1	-	
Possible	15 (6.1)	12 (6.7)	3 (4.6)	1.11	0.85–1.46	
Probable	11 (4.5)	9 (5.0)	2 (3.0)	1.14	0.85–1.53	
Certain	8 (3.2)	7 (3.9)	1 (1.5)	1.22	0.93–1.61	
Exposure level						0.4
Not exposed	212 (86.2)	152 (84.4)	60 (90.9)	1	-	
Level 1	28 (11.4)	23 (12.8)	5 (7.6)	1.15	0.95–1.39	
Level 2 or Level 3 **	6 (2.4)	5 (2.8)	1 (1.5)	1.16	0.80–1.68	

Table 6. Cont.

Asbestos Exposure	Total * n (%)	High-Grade Serous Carcinomas n (%)	Another Histological Subtype n (%)	PR	CI 95%	p-Value
Indirect exposure only						0.6
No	119 (56.1)	87 (57.2)	32 (53.3)	1	-	
Yes	93 (43.9)	65 (42.8)	28 (46.7)	0.96	0.80–1.14	
Probability of exposure						0.5
Not exposed	119 (56.1)	87 (57.2)	32 (53.3)	1	-	
Possible	12 (5.7)	8 (5.3)	4 (6.7)	0.91	0.60–1.38	
Probable	25 (11.8)	15 (9.9)	10 (16.7)	0.82	0.58–1.15	
Certain	56 (26.4)	42 (27.6)	14 (23.3)	1.03	0.85–1.24	
Exposure level						0.08
Not exposed	119 (56.1)	87 (57.2)	32 (53.3)	1	-	
Level 1	62 (29.2)	39 (25.7)	23 (38.3)	0.86	0.69–1.07	
Level 2	21 (9.9)	19 (12.5)	2 (3.3)	1.24	1.04–1.48	
Level 3	10 (4.7)	7 (4.6)	3 (5.0)	0.96	0.63–1.46	
Direct and indirect exposure						0.5
Not exposed	119 (48.4)	87 (48.3)	32 (48.5)	1	-	
Indirect exposure only	93 (37.8)	65 (36.1)	28 (42.4)	0.96	0.80–1.14	
Direct exposure only	15 (6.1)	12 (6.7)	3 (4.6)	1.09	0.83–1.44	
Direct and indirect exposure	19 (7.7)	16 (8.9)	3 (4.6)	1.15	0.92–1.44	

* Serous carcinomas with undetermined-grade were excluded. ** No patients with level 3 direct exposure and another histological subtype, levels 2 and 3 were combined.

Table 7. Asbestos exposure and histological subtype, multivariate analysis (N = 246).

Asbestos Exposure	PR	CI 95%	p-Value
Direct exposure to asbestos			0.3
No	1	-	
Yes	0.95	0.85–1.05	
Probability of exposure			0.3
Not exposed	1	-	
Possible	0.9	0.73–1.10	
Probable	1	0.97–1.03	
Certain	1.25	0.95–1.65	
Exposure level			0.6
Not exposed	1	-	
Level 1	0.93	0.83–1.06	
Level 2 or Level 3 *	1	0.97–1.04	
Indirect exposure only			0.3
No	1	-	
Yes	0.94	0.86–1.04	
Probability of exposure			0.4
Not exposed	1	-	
Possible	0.92	0.61–1.39	
Probable	0.81	0.63–1.05	
Certain	1	0.97–1.03	
Exposure level			0.4
Not exposed	1	-	
Level 1	0.86	0.73–1.02	
Level 2	1	0.95–1.06	
Level 3	0.95	0.63–1.44	
Direct and indirect exposure			0.8
Not exposed	1	-	
Indirect exposure only	0.98	0.83–1.16	
Direct exposure only	1	0.97–1.03	
Direct and indirect exposure	0.92	0.79–1.08	

* No patients with level 3 direct exposure and another histological subtype, levels 2 and 3 were combined.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to characterize the prevalence of asbestos exposure in OC patients, by histological subtype, in order to investigate the direct occupational and environmental exposure and indirect exposure via the occupational exposure of family members. Prevalence of direct and indirect asbestos exposure in OC patients was 13% and 46%, respectively. No association with histological subtype was observed. The present study was not designed to estimate the association between asbestos exposure and OC risk, which has been investigated in numerous occupational cohort studies [25].

Current evidence on asbestos exposure and ovarian cancer risk mainly comes from cohorts of occupationally exposed women [26]. The prevalence of occupational exposure to asbestos in our study, assessed as sensitively as possible, appeared to be higher than that observed in women of the same age in the general French population, estimated at 4% [27]. While the characteristics of the patients from the two phases of recruitment were comparable in terms of age at diagnosis, working duration, or sectors and jobs occupied, the prevalence of direct and indirect asbestos exposure was significantly lower in patients from the second phase. This lower prevalence may be explained by the year gap between the two phases (2010 to 2013 and 2016 to 2018). Patients in the first phase had an increased probability to have worked before 1985, a pivotal date in terms of occupational exposure to asbestos in France, as from the 1980s onward, imports of asbestos fell sharply until it was banned in 1997. As a consequence, production of and finished asbestos products and associated exposures decreased accordingly over this period [28,29]. In addition, findings from the Global Burden of Disease Study showed that the decrease in occupational asbestos led to a diminution of the age-standardized death and disability-adjusted life-years rates of ovarian cancer attributable to occupational asbestos exposure from 1990 to 2017 [30]. From the Global Health Data Exchange database [30], the age-standardized disability-adjusted-life-years rates of ovarian cancer attributable to occupational asbestos exposure were 3.42 per 100,000 in 1990 and 2.35 per 100,000 in 2017, which is a great decrease.

Indirect exposure in occupationally unexposed wives and children of asbestos-exposed workers has been shown, since the 1970s, to play a role in the development of asbestos-related cancers, particularly mesothelioma and benign pleural diseases [31,32] as well as ovarian cancer [33]. Radiologic abnormalities were found in the lung in one-third of family members of exposed workers [34]. Inhalation or ingestion of fibers from the hair or clothes of highly exposed workers have been shown to be responsible for domestic exposure, particularly in wives or children cleaning the work-clothes [35,36]. Furthermore, some studies have suggested that the exposure might occur during sexual intercourse with asbestos fibers passing via the genital pathway [37]. In our study, more than 90% of exposed relatives brought their work-clothes home and the large majority of women concerned declared cleaning them. The prevalence of exposure of partners (27%), fathers (24%), and mothers (4%) in our study were lower than the national prevalence (dating from 2010) in the corresponding age groups (i.e., 33% for men over 70 (age group of the patients' fathers) and 50–70 years (age group of the partners) and 5% for the women 70 (age group of mothers)) [27]. During the recruitment period of our study between 2010 and 2018, we can assume that the prevalence of asbestos exposure had decreased. In addition, the questions were addressed to the patients, and not directly to their relatives and may have caused some loss information on occupations, especially the oldest ones, hence the related prevalence could be underestimated.

The biological plausibility of ovarian cancer derives in part from asbestos fibers in exposed women's ovaries [38]. Some studies [37] have reported up to twice the amount of asbestos fibers in the ovarian tissue of women with exposed family members compared to women without exposure. However, the relationship between asbestos exposure and ovarian cancer is not understood as well as other asbestos-related diseases. The distribution of fibers throughout the body after inhalation remains uncertain. The fibers could migrate through the diaphragm and the peritoneal cavity. They could also penetrate the epithelial

and interstitial cells, access the lymphatic system, and reach the peritoneum and the peritoneal cavity [16,25]. The asbestos fibers would then penetrate and accumulate (without being able to be excreted) in the ovarian tissues, leading to persistent local inflammation at the origin of tissue lesions and genetic and epigenetic alterations, which may, in turn, promote ovarian tumorigenesis [25,39]. Current evidence supports the role of inflammation in the development of ovarian cancer [40,41].

No significant association was found with histological subtype, suggesting that asbestos exposure does not cause a particular histological subtype of OC. However, this study has possible limitations with regard to conclusive findings. First, the response rate (47%) was only moderate, even though it was comparable to other studies in this patient population with a poor prognosis disease. People identified most often as exposed to asbestos belong to low socio-professional categories and the participation rate is generally lower in these categories. Although the study was presented to the participants as aiming to understand the environmental risk factors, and not specifically asbestos, and the association between exposure to asbestos and ovarian cancer was largely unknown at the time of recruitment (by both the general population and clinicians), recruitment bias cannot be completely excluded. Next, 204 patients were not eligible due to criteria involving death, deterioration of the general condition, or relapse. This might have caused a selection bias as they could have cancers with a worse prognosis, and exposure to asbestos could be linked to more aggressive forms of cancer [42]. Conversely, 472 patients had a diagnosis of more than one year and 46 were managed externally, so they could have cancers with a better prognosis. Moreover, as misclassification of peritoneal mesotheliomas has been suggested in the literature [16], all pathological reports of included patients were retrieved and reviewed by the same pathologist (specialist in ovarian cancers) and 27 patients had to be excluded to avoid histological misclassification. Thus, while we estimated that 270 subjects needed to show a PR of 1.91, only 246 patients were included in this part of the analysis. With 246 patients, an alpha risk of 5%, a beta risk of 20%, and an exposure prevalence of 15.6% in patients with high-grade serous carcinomas, the significantly observable prevalence ratio would have been at least 2.1. We may lack statistical power to show that asbestos exposure increases the risk of developing high-grade serous carcinoma. Finally, another explanation can be that our analysis of indirect exposure was too sensitive. Level of patients were assigned matched with their most exposed relative, so perhaps only a certain level of exposure in relatives (level 2 or 3) generated relevant exposure in the index case.

Except in rare cohort studies, exposure assessment is generally retrospective in occupational epidemiology. In this case, the best way to perform a relevant and unbiased assessment is to perform an expert assessment with an industrial hygienist blinded to the histological subtypes [22,23]. Due to the great latency between exposure and cancer occurrence, asbestos fibers may have disappeared. Consequently, the absence of asbestos fibers does not mean the absence of exposure. Moreover, to date, standardized methods for the determination of asbestos fibers in tissue samples have not been routinely available and heterogeneity in sample conservation (fresh frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples) does not allow for reliable assessments. Information on other asbestos-related diseases such as plaques, pleurisy, or fibrosis have not been collected. However, while these signs may provide arguments for past exposure, they are rare, even among highly exposed subjects [43,44]. Finally, reliable environmental and geographic information on asbestos (from the natural environment or asbestos processing facilities) are not available in France, and could therefore not be assessed in the present study.

While the prevalence of exposure close to or above the TLV in effect (0.1 f/mL) was similarly low (<1%) compared to national data [27], we cannot exclude that the exposure assessment in the present study had been more sensitive compared to the job exposure matrix used in the national study [45]. Moreover, using mean exposure values over a given work period, as in our study, may have led to smoothing out peak exposures: strong but rare exposures resulted in low mean exposure values. Furthermore, our study did not consider common exposures to asbestos from domestic appliances (e.g., ironing, kitchen

stove, etc.) and building materials (e.g., garage roof, etc.) as at that given time point in France, most French women might have been exposed.

5. Conclusions

This study, with a detailed investigation of all types of exposure (occupational, environmental, and family-based), showed that women with OC have a high prevalence of asbestos exposure, although it is difficult to compare the results to other existing prevalence data due to the lack of similar studies. The epithelial histological type representing 90% of invasive ovarian cancers, these findings provide an additional argument to classify asbestos as a proven ovarian carcinogen [25]. Concerning the hypothesis that exposure to asbestos could favor the development of a particularly aggressive histological subtype of OC (high-grade serous carcinomas), we did not find any significant association. It was either due to lack of statistical power or because asbestos might not be a specific risk factor for any histological subtype of OC. Further studies are needed in this regard including analyses of comprehensive molecular profiles in the tumors of distinct histological subtypes derived from asbestos-exposed and unexposed OC patients. Our results provide useful information for clinicians to pay more attention to asbestos exposure in patients with ovarian cancer. Finally, refining the knowledge to establish risk profiles seems essential to (i) identify a group of women at risk of developing OC due to their occupational or non-occupational exposure to asbestos, and provide them with appropriate surveillance to detect OC at an early stage, and (ii) to give women the opportunity to benefit from recognition and compensation for asbestos-related OCs [46].

Author Contributions: Conceptualization, J.Z., B.F. and B.C.; Methodology, O.P., E.F., B.F. and B.C.; Validation, B.F. and B.C.; Formal analysis, E.F.; Investigation, E.B.; Resources, J.F. and I.T.; Data curation, E.B.; Writing—original draft preparation, P.V., O.P., E.F., B.F. and B.C.; Writing—review and editing, B.F. and B.C.; Visualization, P.V. and O.P.; Supervision, O.P., B.F. and B.C.; Project administration, O.P. and B.C.; Funding acquisition, O.P., J.Z., B.F. and B.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded for the first part by the French Institut National du Cancer (INCa), grant number 2010-365, and for the second part by the French Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), grant number EST-2015/1/069.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the relevant French Advisory Committee on Data Processing in Health Research (CCTIRS, No. 10.648 and No. 16.737) and was reported to the Lyon 1 University correspondent of the National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors acknowledge all those involved in the study, especially Naoual Bakrin, Frédéric Beurrier, Alice Bounin, Gauthier Chene, Nicolas Chopin, David Dayde, Pierre De-Saint-Hilaire, Gil Dubernard, Gilles Freyer, Witold Gertych, Olivier Glehen, François Golfier, Jean-Paul Guastalla, Pierre-Etienne Heudel, Nathalie Hoen, Jean-Christophe Lifante, Amélie Massardier-Pilonchery, Pierre Meeus, Elizabeth Page, Patrice Peyrat, Daniel Raudrant, Isabelle Ray-Coquard, Fanny Roumieu, Jean-Dominique Tigaud, Olivier Tredan, Véronique Trillet-Lenoir, and Benoit You.

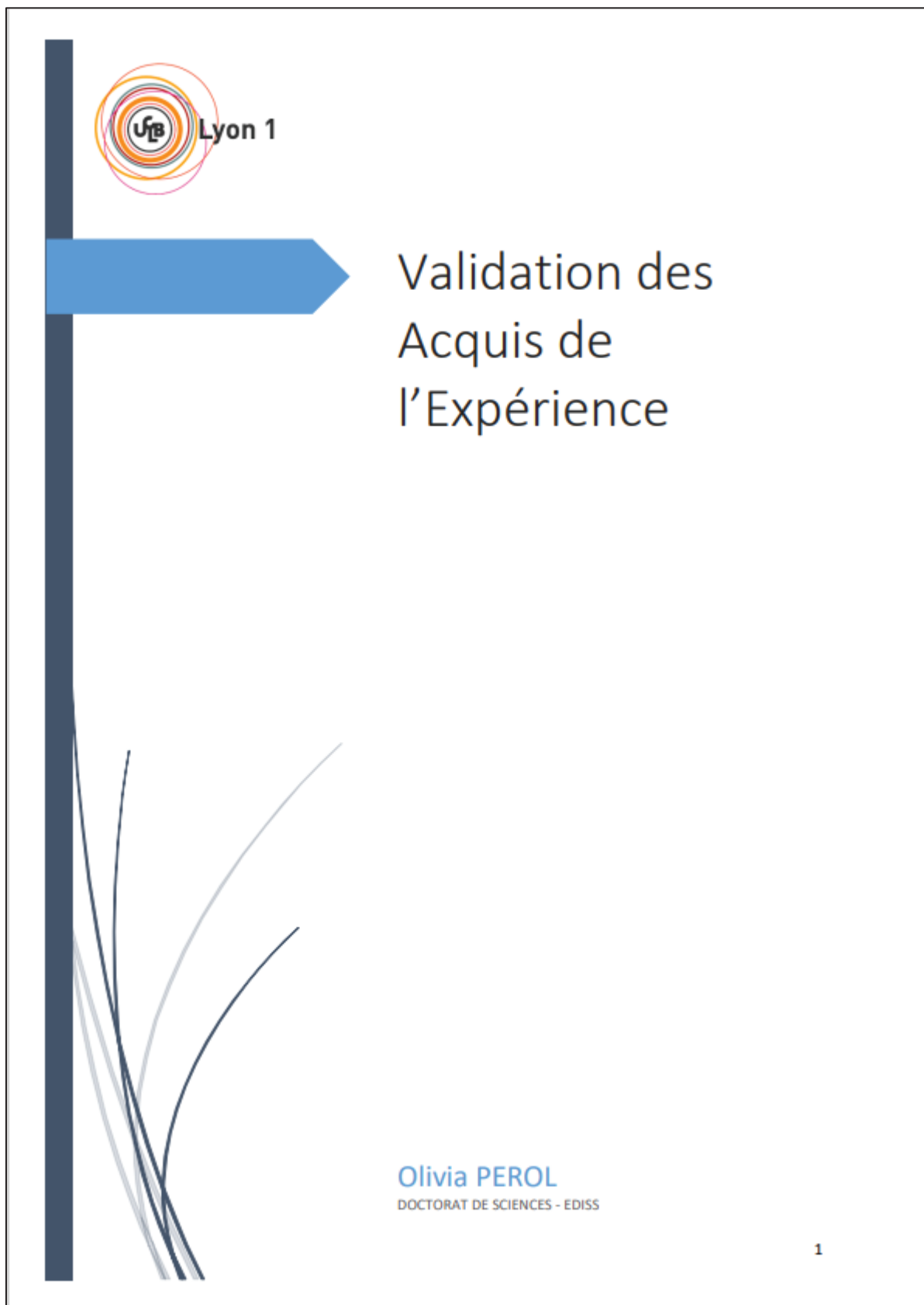
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.


Disclaimer: Where authors are identified as personnel of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, the authors alone are responsible for the views expressed in this article and they do not necessarily represent the decisions, policy or views of the International Agency for Research on Cancer /World Health Organization.

References

- Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209–249. [CrossRef] [PubMed]
- Torre, L.A.; Trabert, B.; DeSantis, C.E.; Miller, K.D.; Samimi, G.; Runowicz, C.D.; Gaudet, M.M.; Jemal, A.; Siegel, R.L. Ovarian Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 284–296. [CrossRef] [PubMed]
- International Agency for Research on Cancer. Setting Priorities for Cancer Prevention in Metropolitan France: The Proportion of Cancers Attributable to Lifestyle and Environmental Factors. Available online: http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php (accessed on 1 February 2022).
- La Vecchia, C. Ovarian Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Eur. J. Cancer Prev.* **2017**, *26*, 55–62. [CrossRef] [PubMed]
- Jordan, S.J.; Cushing-Haugen, K.L.; Wicklund, K.G.; Doherty, J.A.; Rossing, M.A. Breast-Feeding and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Causes Control CCC* **2012**, *23*, 919–927. [CrossRef]
- Shi, L.; Wu, Y.; Li, C. Hormone Therapy and Risk of Ovarian Cancer in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Menopause* **2016**, *23*, 417–424. [CrossRef]
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral, V.; Doll, R.; Hermon, C.; Peto, R.; Reeves, G. Ovarian Cancer and Oral Contraceptives: Collaborative Reanalysis of Data from 45 Epidemiological Studies Including 23,257 Women with Ovarian Cancer and 87,303 Controls. *Lancet* **2008**, *371*, 303–314.
- Schüler, S.; Ponnath, M.; Engel, J.; Ortmann, O. Ovarian Epithelial Tumors and Reproductive Factors: A Systematic Review. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2013**, *287*, 1187–1204. [CrossRef]
- Rizzuto, I.; Behrens, R.F.; Smith, L.A. Risk of Ovarian Cancer in Women Treated with Ovarian Stimulating Drugs for Infertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *6*, CD008215. [CrossRef]
- Andrews, L.; Mutch, D.G. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2017**, *41*, 31–48. [CrossRef]
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral, V.; Gaitskell, K.; Hermon, C.; Moser, K.; Reeves, G.; Peto, R. Ovarian Cancer and Smoking: Individual Participant Meta-Analysis Including 28,114 Women with Ovarian Cancer from 51 Epidemiological Studies. *Lancet Oncol.* **2012**, *13*, 946–956.
- Wang, C.; Liang, Z.; Liu, X.; Zhang, Q.; Li, S. The Association between Endometriosis, Tubal Ligation, Hysterectomy and Epithelial Ovarian Cancer: Meta-Analyses. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2016**, *13*, 1138. [CrossRef] [PubMed]
- World Cancer Research Fund. Diet, Nutrition, Physical Activity and Ovarian Cancer. Available online: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/ovarian-cancer/> (accessed on 1 February 2022).
- Charbotel, B.; Fervers, B.; Droz, J.P. Occupational Exposures in Rare Cancers: A Critical Review of the Literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2014**, *90*, 99–134. [CrossRef] [PubMed]
- WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group; Straif, K.; Benbrahim-Tallaa, L.; Baan, R.; Grosse, Y.; Secretan, B.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Guha, N.; Freeman, C.; et al. A Review of Human Carcinogens—Part C: Metals, Arsenic, Dusts, and Fibres. *Lancet Oncol.* **2009**, *10*, 453–454. [CrossRef]
- Reid, A.; de Klerk, N.; Musk, A.W. Does Exposure to Asbestos Cause Ovarian Cancer? A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2011**, *20*, 1287–1295. [CrossRef]
- Camargo, M.C.; Stayner, L.T.; Straif, K.; Reina, M.; Al-Alem, U.; Demers, P.A.; Landrigan, P.J. Occupational Exposure to Asbestos and Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Environ. Health Perspect.* **2011**, *119*, 1211–1217. [CrossRef]
- Marant Micallef, C.; Shield, K.D.; Vignat, J.; Baldi, I.; Charbotel, B.; Fervers, B.; Gilg Soit Ilg, A.; Guénel, P.; Olsson, A.; Rushton, L.; et al. Cancers in France in 2015 Attributable to Occupational Exposures. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2019**, *222*, 22–29. [CrossRef]
- Févotte, J.; Dananché, B.; Delabre, L.; Ducamp, S.; Garras, L.; Houot, M.; Luce, D.; Orłowski, E.; Pilorget, C.; Lacourt, A.; et al. Matgéné: A Program to Develop Job-Exposure Matrices in the General Population in France. *Ann. Occup. Hyg.* **2011**, *55*, 865–878. [CrossRef]
- Matrat, M.; Guida, F.; Céné, S.; Févotte, J.; Carton, M.; Cyr, D.; Menvielle, G.; Paget-Bailly, S.; Radoï, L.; Schmaus, A.; et al. Occupational Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer: A Dose-Response Relationship Hidden by Asbestos Exposure Adjustment? The ICARE Study. *J. Cancer Epidemiol.* **2015**, *2015*, 879302. [CrossRef]
- Menvielle, G.; Fayossé, A.; Radoï, L.; Guida, F.; Sanchez, M.; Carton, M.; Cyr, D.; Schmaus, A.; Céné, S.; Févotte, J.; et al. The Joint Effect of Asbestos Exposure, Tobacco Smoking and Alcohol Drinking on Laryngeal Cancer Risk: Evidence from the French Population-Based Case-Control Study, ICARE. *Occup. Environ. Med.* **2016**, *73*, 28–33. [CrossRef]
- Siemiatycki, J.; Fritschi, L.; Nadon, L.; Gérin, M. Reliability of an expert rating procedure for retrospective assessment of occupational exposures in community-based case-control studies. *Am. J. Ind. Med.* **1997**, *31*, 280–286. [CrossRef]
- Siemiatycki, J. Investigating cancer risks related to asbestos and other occupational carcinogens. *Occup. Environ. Med.* **2007**, *64*, 500–501. [CrossRef] [PubMed]
- Deddens, J.A.; Petersen, M.R.; Lei, X. Estimation of Prevalence Ratios When PROC GENMOD Does not Converge. Available online: <https://support.sas.com/resources/papers/proceedings/proceedings/sugi28/270-28.pdf> (accessed on 1 February 2022).
- International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* **2012**, *100*, 11–465.

26. Slomovitz, B.; de Haydu, C.; Taub, M.; Coleman, R.L.; Monk, B.J. Asbestos and Ovarian Cancer: Examining the Historical Evidence. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2021**, *31*, 122–128. [CrossRef]
27. Lacourt, A.; Brochard, P.; Houot, M. Présentation D'une Matrice Emplois-Expositions aux Fibres D'amiante—Quelques Applications à un Echantillon de Population en France. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-agents-physiques/amiantes/documents/rapport-synthese/presentation-d-une-matrice-emplois-expositions-aux-fibres-d-amiante-quelques-applications-a-un-echantillon-de-population-en-france> (accessed on 1 February 2022).
28. Marteau, P. Mémento des Roches et Minéraux Industriels—Amiante. Available online: <http://ficheinfoterre.brgm.fr/document/RR-39406-FR> (accessed on 1 February 2022).
29. Afzali, H.; Odent, B. Mémento des Roches et Minéraux Industriels—Amiante. Available online: <http://ficheinfoterre.brgm.fr/document/88-SGN-718-GEO> (accessed on 1 February 2022).
30. Zhou, Z.; Wang, X.; Ren, X.; Zhou, L.; Wang, N.; Kang, H. Disease Burden and Attributable Risk Factors of Ovarian Cancer From 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *Front. Public Health* **2021**, *9*, 619581. [CrossRef]
31. Miller, A. Mesothelioma in Household Members of Asbestos-Exposed Workers: 32 United States Cases since 1990. *Am. J. Ind. Med.* **2005**, *47*, 458–462. [CrossRef] [PubMed]
32. Peretz, A.; Van Hee, V.C.; Kramer, M.R.; Pitlik, S.; Keifer, M.C. Pleural Plaques Related to “Take-Home” Exposure to Asbestos: An International Case Series. *Int. J. Gen. Med.* **2008**, *1*, 15–20. [PubMed]
33. Ferrante, D.; Bertolotti, M.; Todesco, A.; Mirabelli, D.; Terracini, B.; Magnani, C. Cancer Mortality and Incidence of Mesothelioma in a Cohort of Wives of Asbestos Workers in Casale Monferrato, Italy. *Environ. Health Perspect.* **2007**, *115*, 1401–1405. [CrossRef]
34. Wang, X.; Lin, S.; Yu, L.; Qiu, H.; Lan, Y.; Yano, E. Cause-Specific Mortality in a Chinese Chrysotile Textile Worker Cohort. *Cancer Sci.* **2013**, *104*, 245–249. [CrossRef]
35. Camiade, E.; Gramond, C.; Jutand, M.-A.; Audignon, S.; Rinaldo, M.; Imbernon, E.; Luce, D.; Galateau-Sallé, F.; Astoul, P.; Paireon, J.-C.; et al. Characterization of a French Series of Female Cases of Mesothelioma. *Am. J. Ind. Med.* **2013**, *56*, 1307–1316. [CrossRef] [PubMed]
36. Kalogeraki, A.M.; Tamiolakis, D.J.; Lagoudaki, E.D.; Papadakis, M.N.; Papadakis, G.Z.; Agelaki, S.I.; Stathopoulos, E.N.; Tzardi, M.N. Familial Mesothelioma in First Degree Relatives. *Diagn. Cytopathol.* **2013**, *41*, 654–657. [CrossRef]
37. Heller, D.S.; Gordon, R.E.; Westhoff, C.; Gerber, S. Asbestos Exposure and Ovarian Fiber Burden. *Am. J. Ind. Med.* **1996**, *29*, 435–439. [CrossRef]
38. Steffen, J.E.; Tran, T.; Yimam, M.; Clancy, K.M.; Bird, T.B.; Rigler, M.; Longo, W.; Egilman, D.S. Serous Ovarian Cancer Caused by Exposure to Asbestos and Fibrous Talc in Cosmetic Talc Powders—A Case Series. *J. Occup. Environ. Med.* **2020**, *62*, e65–e77. [CrossRef]
39. Ness, R.B.; Cottreau, C. Possible Role of Ovarian Epithelial Inflammation in Ovarian Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **1999**, *91*, 1459–1467. [CrossRef] [PubMed]
40. Lin, H.-W.; Tu, Y.-Y.; Lin, S.Y.; Su, W.-J.; Lin, W.L.; Lin, W.Z.; Wu, S.-C.; Lai, Y.-L. Risk of Ovarian Cancer in Women with Pelvic Inflammatory Disease: A Population-Based Study. *Lancet Oncol.* **2011**, *12*, 900–904. [CrossRef]
41. Rasmussen, C.B.; Faber, M.T.; Jensen, A.; Høgdall, E.; Høgdall, C.; Blaakaer, J.; Kjaer, S.K. Pelvic Inflammatory Disease and Risk of Invasive Ovarian Cancer and Ovarian Borderline Tumors. *Cancer Causes Control CCC* **2013**, *24*, 1459–1464. [CrossRef] [PubMed]
42. Heintz, N.H.; Janssen-Heininger, Y.M.W.; Mossman, B.T. Asbestos, Lung Cancers, and Mesotheliomas. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2010**, *42*, 133–139. [CrossRef] [PubMed]
43. Paris, C.; Thierry, S.; Brochard, P.; Letourneux, M.; Schorle, E.; Stoufflet, A.; Ameille, J.; Conso, F.; Paireon, J.C.; National APEXS Members. Pleural plaques and asbestosis: Dose- and time-response relationships based on HRCT data. *Eur. Respir. J.* **2009**, *34*, 72–79. [CrossRef] [PubMed]
44. Laurent, F.; Benlala, I.; Dournes, G.; Gramond, C.; Thaon, I.; Clin, B.; Brochard, P.; Gislard, A.; Andujar, P.; Chamings, S.; et al. Interstitial Lung Abnormalities Detected by CT in Asbestos-Exposed Subjects Are More Likely Associated to Age. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3130. [CrossRef] [PubMed]
45. Bourgkard, E.; Wild, P.; Gonzalez, M.; Févotte, J.; Penven, E.; Paris, C. Comparison of Exposure Assessment Methods in a Lung Cancer Case-Control Study: Performance of a Lifelong Task-Based Questionnaire for Asbestos and PAHs. *Occup. Environ. Med.* **2013**, *70*, 884–891. [CrossRef]
46. Nowak, D.; Schmalfeldt, B.; Tannapfel, A.; Mahner, S. Asbestos Exposure and Ovarian Cancer—A Gynaecological Occupational Disease. Background, Mandatory Notification, Practical Approach. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **2021**, *81*, 555–561. [CrossRef]



 Lyon 1

Validation des
Acquis de
l'Expérience

Olivia PEROL
DOCTORAT DE SCIENCES - EDISS

1

TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	4
2. Parcours professionnel.....	5
3. Publications scientifiques.....	6
4. Formations.....	9
5. Tableau de synthèse des acquis.....	12
6. Environnement de travail.....	18
1. Le Centre Léon Bérard.....	18
a. Organisation au Centre Léon Bérard.....	18
b. Activités du Centre Léon Bérard.....	19
2. Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI).....	20
3. Département Prévention Cancer Environnement (DPCE).....	21
7. Situation professionnelle / Evènements marquants.....	24
1. Développement d'un projet de recherche (STARTER).....	24
a. Appel à projet.....	24
b. Hypothèses de recherche.....	25
c. Obtention du financement.....	27
d. Mise en œuvre de la recherche.....	28
e. Valorisation.....	30
2. Activité de management.....	34
8. Analyse de l'expérience / Conclusion.....	36

1. INTRODUCTION

Madame, Monsieur,

Actuellement responsable de la prévention secondaire et tertiaire au sein du Département Prévention Cancer Environnement du Centre Léon Bérard, je travaille dans le domaine de la recherche clinique et épidémiologique en cancérologie depuis 15 ans. Mon parcours m'a amené à exercer différentes fonctions qui m'ont donné l'opportunité de travailler sur les différents temps des projets, de la génération de l'hypothèse de recherche à la publication et ainsi d'avoir une vision approfondie de la recherche.

Mes 9 années passées au sein de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation m'ont permis d'être impliquée dans les essais cliniques de tout type (phases I à III), d'abord à travers le suivi des patients inclus dans les essais et la gestion des données associées, puis au niveau de la conception et des aspects méthodologiques et ainsi d'acquérir de solides compétences dans ce domaine.

Depuis 2013, je travaille au Département Prévention Cancer Environnement, au sein duquel j'ai également eu l'opportunité d'exercer différentes missions et de travailler sur des projets en épidémiologie sur différentes thématiques. J'ai notamment travaillé sur la problématique du repérage des cancers du poumon d'origine professionnelle. J'ai pu développer mes travaux de recherche autour de cette thématique, et plus spécifiquement sur l'amélioration du repérage des expositions professionnelles et de la reconnaissance en maladie professionnelle de ces cancers. Pour cela, j'ai contribué à la mise en place et l'évaluation au niveau local puis national, d'un dispositif de repérage systématique chez les patients atteints d'un cancer du poumon. J'ai plus particulièrement développé des travaux pour étudier la faisabilité du dispositif, ses bénéfices, les moteurs et les barrières, et réalisé son évaluation médico-économique, travaux que nous avons également pu tester chez les patients atteints de lymphomes.

Ces travaux de recherche ont été valorisés par des publications scientifiques.

L'obtention d'un doctorat en VAE représente ainsi une opportunité de pouvoir valider mon expérience professionnelle de recherche de plusieurs années. L'obtention du doctorat me permettra également de pouvoir porter des projets en autonomie sur les thématiques de recherche que je souhaite développer. De plus, l'accompagnement de doctorants et la poursuite de mes travaux de recherche pourront me permettre à terme, d'obtenir une habilitation à diriger des recherches.

Je vous remercie d'avance pour le temps que vous consacrerez à la lecture de ce dossier.

2. PARCOURS PROFESSIONNEL

Olivia Pérol, MSc

Née le 18/07/1985

Olivia.perol@lyon.unicancer.fr

Adresse professionnelle :

Centre Léon Bérard - Département Cancer et Environnement

28 rue Laennec – 69373 LYON cedex 08 – France

Affiliations :

Centre Léon Bérard, France

INSERM UMR1296 « Unité Radiations Défense, Santé et Environnement »

EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

- **Responsable prévention secondaire et tertiaire** – Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon, France (depuis octobre 2019)
 - Structuration et supervision des projets de recherche clinique du Département (Réfèrent sur les aspects méthodologiques, éthiques et réglementaires, accompagnement des équipes projet dans la conception et le suivi des études)
 - Encadrement, structuration et développement des projets en lien avec l'activité physique et la nutrition sur les volets recherche et clinique
 - Rédaction d'articles scientifiques
 - Recherche de financements et de nouveaux partenariats
 - Gestion budgétaire des projets du département
 - Management (20 personnes)
- **Responsable des recherches impliquant la personne humaine** – Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon, France (octobre 2017-octobre 2019)
 - Structuration et coordination des projets de recherche clinique du Département (Réfèrent sur les aspects méthodologiques, éthiques et réglementaires, accompagnement des équipes projet dans la conception et le suivi des études)
 - Rédaction d'articles scientifiques
 - Participation à des projets de recherche externe nationaux et internationaux
 - Recherche de financements, gestion budgétaire
 - Développement de partenariats
 - Management (10 personnes)
- **Chef de projet en épidémiologie/Recherche clinique** - Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon, France (2013-2017)
 - Mise en place et suivi de projets de recherche clinique/épidémiologie multicentrique
 - Implémentation, suivi et évaluation d'un dispositif de repérage systématique des cancers d'origine professionnelle
 - Recherche de financements
- **Assistante chefs de projet** - Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Léon Bérard, Lyon, France (2011-2013)
 - Soutien aux chefs de projet (aide méthodologique, réglementaire, suivi de projet)
 - Mise en place et gestion d'outils transversaux (budget, veille d'appels à projets, prestataires)
- **Technicienne de Recherche Clinique** - Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Léon Bérard, Lyon, France (2007-2011)
 - Suivi des patients inclus dans des études cliniques, gestion des données

AUTRES FONCTIONS

Membre du groupe de réflexion éthique du Centre Léon Bérard (depuis 2017)

Référent RGPD

FORMATION

- Master 2 « Méthodologie et Biostatistiques en Recherche Biomédicale » à l'Université Paris-Sud 11 (2012-2013), Major de promotion
- Master 1 « Méthodes en Santé Publique » à l'Université Paris-Sud 11 (2011-2012)
- DIU FARC-TEC (2008-2009)
- Licence LLCE Anglais, à l'Université Jean Moulin Lyon 3 (2003-2007)

3. PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

POINTS SIGAPS : 299 (score fractionné : 12,80)

Cancers professionnels

Hugo Noelle, **Olivia Pérol**, Maurice Pérol, Virginie Avrillon, Elodie Belladame, Jérôme Fayette, Françoise Fournié, Aurélie Swalduz, Juliette Dessemon, Jean-Yves Blay, Eve-Marie Neidhardt, Pierre Saintigny, Mayeul Tabutin, Maxime Bousageon, Delphine Praud, Barbara Charbotel, Beatrice Fervers. Occupational asbestos exposure and survival among lung cancer patients. *Lung cancer* Mar 2023; 179: 107182

Pérol, O.; Lepage, N.; Noelle, H.; Lebailly, P.; de Labrusse, B.; Clin, B.; Boulanger, M.; Praud, D.; Fournié, F.; Galvaing, G.; et al. A Multicenter Study to Assess a Systematic Screening of Occupational Exposures in Lung Cancer Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 5068.

Vidican P, **Pérol O**, Fevotte J, Fort E, Treilleux I, Belladame E, Zavadil J, Fervers B, Charbotel B. Frequency of Asbestos Exposure and Histological Subtype of Ovarian Carcinoma. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 28;19(9):5383. doi: 10.3390/ijerph19095383

Pérol O, Charbotel B, Fervers B. Processus de dépistage systématique et d'accompagnement dans la démarche de reconnaissance des cancers du poumon d'origine professionnelle. *Correspondances en Onco-Théranostic*. Octobre 2020

Deneuve S, Charbotel B, Massardier-Pilonchéry A, Fort E, Milliet-Baude C, **Pérol O**, Fayette J, Zrounba P, Fervers B. Systematic screening for occupations and occupational exposures in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Jan 3 (IF : 2,5)

Pérol O, Charbotel B, Perrier L, Bonnard S, Belladame E, Avrillon V, Rebattu P, Gomez F, Lauridant G, Pérol M, Fervers B. Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan 4;15(1). (IF : 3,3)

Britel M, **Pérol O**, Blois Da Conceição S, Ficty M, Brunet H, Avrillon V, Charbotel B, Fervers B. Motivations and obstacles to occupational disease claims in lung cancer patients: an exploratory psychosocial study. *Sante Publique*. 2017 Oct 2;29(4):569-578. (SJR : 0,23)

Varin M, Charbotel B, **Pérol O**, Perrier L, Massardier-Pilonchéry A, Bonnard S, Belladame E, Fort E, Avrillon V, Rebattu P, Pérol M, Fervers B. Assessment of a self-administered questionnaire identifying occupational exposures among lung cancer patients. *Bull Cancer*. 2017 Jun;104(6):559-564. (IF : 0,9)

Activité physique

Gouez M, **Pérol O**, Pérol M, Caux C, Ménétrier-Caux C, Villard M, Walzer T, Delrieu L, Saintigny P, Marijnen P, Pialoux V, Fervers B. Effect of acute aerobic exercise before immunotherapy and chemotherapy infusion in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: protocol for the ERICA feasibility trial. *BMJ Open*. 2022 Apr 7;12(4):e056819.

Huybrechts I, Kliemann N, **Pérol O**, Cattey-Javouhey A, Benech N, Maire A, Lignini T, Carretier J, Saurin JC, Fervers B, Gunter MJ. Feasibility Study to Assess the Impact of a Lifestyle Intervention during Colorectal Cancer Screening in France. *Nutrients*. 2021 Oct 20;13(11):3685. doi: 10.3390/nu13113685.

Baptiste Fournier, Lidia Delrieu, Chiara Russo, Catherine Terret, Béatrice Fervers, **Olivia Pérol**. Interest and preferences for physical activity programming and counseling among cancer patients aged over 70 years. *European Journal of Cancer Care*, 2021.

Lidia Delrieu, Marina Touillaud, **Olivia Pérol**, Magali Morelle, Agnès Martin, Christine M. Friedenreich, Pauline Mury, Armelle Dufresne, Thomas Bachelot, Pierre-Etienne Heudel, Béatrice Fervers, Olivier Trédan, Vincent Pialoux, "Impact of Physical Activity on Oxidative Stress Markers in Patients with Metastatic Breast Cancer", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2021, Article ID 6694594, 9 pages, 2021.

Perrine Marec-Bérard, Lidia Delrieu, Olivia Febvey-Combes, Rodolf Mongondry, Serge Marvalin, **Olivia Pérol**, Nora Moumjid-Ferdjaoui, Helen Boyle, Béatrice Fervers, Julien Carretier. Implementation of a prevention program based on adapted physical activity and recommendations for adolescents and young adults with cancer: PREVAPAJA study. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2021 Jul 13. doi: 10.1089/jayao.2021.0044 (IF : 2,2)

Baptiste Fournier, Emmanuelle Nicolas-Virelizier, Chiara Russo, **Olivia Pérol**, Guillaume Y Millet, Aurélie Maire, Lidia Delrieu, Anne-Sophie Michallet, Souad Assaad, Amine Belhabri, Lila Gilis, Yann Guillermin, Laure Lebras, Philippe Rey, Clémence Santana, Emilie Pretet-Flamand, Catherine Terret, Mauricette Michallet, Béatrice Fervers. "An Individualized Physical Activity Program in Patients Over 65 Years With Hematologic Malignancies (OCAPI): Protocol for a Single-Arm Feasibility Trial. *BMJ Open*. 2021;11(6):e046409. Published 2021 Jun 3. doi:10.1136/bmjopen-2020-046409 (IF : 2,6)

Delrieu L, Martin A, Touillaud M, **Pérol O**, Morelle M, Febvey-Combes O, Freyssenet D, Friedenreich C, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Trédan O, Crochet H, Bouhamama A, Pilleul F, Pialoux V, Fervers B. Sarcopenia and serum biomarkers of oxidative stress after a 6-month physical activity intervention in women with metastatic breast cancer: results from the ABLE feasibility trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 May 19. doi: 10.1007/s10549-021-06238-z. (IF : 3,8)

Marina Touillaud, Baptiste Fournier, **Olivia Pérol**, Lidia Delrieu, Aurélie Maire, Elodie Belladame, David Pérol, Lionel Perrier, Marie Préau, Tanguy Leroy, Jean-Baptiste Fassier, Florie Fillol, Sébastien Pascal, Thierry Durand, Béatrice Fervers. Connected device and therapeutic patient education to promote physical activity among women with localized breast cancer (DISCO trial): Protocol for a multicentre 2x2 factorial randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021, in press (IF : 2,6)

Delrieu L, Bouaoun L, El Fatouhi D, Dumas E, Bouhnik AD, Noelle H, Jacquet E, Hamy AS, Coussy F, Rey F, Heudel PE, Bendiane MK, Fournier B, Michallet M, Fervers B, Fagherazzi G, **Pérol O**. Patterns of Sequelae in Women with a History of Localized Breast Cancer: Results from the French VICAN Survey. *Cancers*. 2021, 13, 1161 (IF : 6,6)

Delrieu L, Anota A, Trédan O, Freyssenet D, Maire A, Canada B, Fournier B, Febvey-Combes O, Pilleul F, Bouhamama A, Caux C, Joly F, Fervers B, Pialoux V, Pérol D, **Pérol O**. Design and methods of a national, multicenter, randomized and controlled trial to assess the efficacy of a physical activity program to improve health-related quality of life and reduce fatigue in women with metastatic breast cancer: ABLE02 trial. *BMC Cancer*. 2020 Jul 3;20(1):622 (IF : 4,4)

Delrieu L, Pialoux V, **Pérol O**, Morelle M, Martin A, Friedenreich C, Febvey-Combes O, Pérol D, Belladame E, Cléménçon M, Roitmann E, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Touillaud M, Trédan O, Fervers B. Feasibility and Health Benefits of an Individualized Physical Activity Intervention in Women With Metastatic Breast Cancer: Intervention Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020 Jan 28;8(1):e12306 (IF: 4,7)

Delrieu L, Vallance JK, Morelle M, Fervers B, Pialoux V, Friedenreich C, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Trédan O, **Pérol O**, Touillaud M. Physical activity preferences before and after participation in a 6-month physical activity intervention among women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020 Jan;29(1):e13169. (IF : 2,5)

Delrieu L, **Pérol O**, Fervers B, Friedenreich C, Vallance J, Febvey-Combes O, Pérol D, Canada B, Roitmann E, Dufresne A, Bachelot T, Heudel PE, Trédan O, Touillaud M, Pialoux V. A Personalized Physical Activity Program With Activity Trackers and a Mobile Phone App for Patients With Metastatic Breast Cancer: Protocol for a Single-Arm Feasibility Trial. *JMIR Res Protoc*. 2018 Aug 30;7(8).

Autres publications

Ahmadi S, Guth M, Coste A, Bouaoun L, Danjou A, Lefevre M, Dananché B, Praud D, Van Tongeren M, Bujan L, **Pérol O**, Schüz J, Charbotel B, Fervers B, Olsson A, The Testis Study Group. Paternal Occupational Exposure to Heavy Metals and Welding Fumes and Testicular Germ Cell Tumours in Sons in France. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 10;14(19):4962. doi: 10.3390/cancers14194962.

Danjou AMN, **Pérol O**, Coste A, Faure E, Béranger R, Boyle H, Belladame E, Grassot L, Dubuis M, Spinosi J, Bouaoun L, Fléchon A, Bujan L, Drouineaud V, Eustache F, Berthaut I, Perrin J, Brugnon F, Charbotel B, Schüz J, Fervers B; TESTIS study group. Domestic use of pesticides during early periods of development and risk of testicular germ cell tumors in adulthood: a French nationwide case-control study. *Environ Health*. 2021 Oct 28;20(1):111. doi: 10.1186/s12940-021-00795-y.

Deneuve S, **Pérol O**, Dantony E, Guizard AV, Bossard N, Virard F, Fervers B; FRANCIM Network (French National Network of Cancer Registries). Diverging incidence trends of oral tongue cancer compared to other head and neck cancers in young adults in France. *Int J Cancer*. 2021 Dec 10. doi: 10.1002/ijc.33896. Online ahead of print.

Deneuve S, Dentand L, Pannard M, Dupret-Bories A, Roux Pierre E, Nokovitch L, Renno T, **Pérol O**, Virard F, Fervers B, Marie P. Oral cavity squamous cell carcinomas in patients with no identified risk factors: Feeling like an outsider. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022 Mar;31(2):e13558. doi: 10.1111/ecc.13558. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35170126

Béranger R, **Pérol O**, Bujan L, Faure E, Blain J, Le Cornet C, Flechon A, Charbotel B, Philip T, Schüz J, Fervers B. Studying the impact of early life exposures to pesticides on the risk of testicular germ cell tumors during adulthood (TESTIS project): study protocol. *BMC Cancer*. 2014 Aug 4;14:563. (IF : 4,4)

Mazères JE, Lefranc A, Cropet C, Steghens A, Bachmann P, **Pérol O**, Rosay H. Evaluation of the Bonfils intubating fibroscope for predicted difficult intubation in awake patients with ear, nose and throat cancer. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Sep;28(9):646-50. (IF : 4,3)

4. FORMATIONS

15h, 2023	MOOC Ethique de la recherche	Université de Lyon
<p>Module 0 : Ethique et sciences d'aujourd'hui Module 1 : Qu'est-ce que l'éthique de la recherche Module 2 : Pourquoi l'éthique fait-elle partie de la science ? Module 3 : Sciences, technologies, innovation et démocratie Module 4 : La responsabilité des chercheurs et des institutions de la recherche Module 5 : Conflits de valeur</p>		
<p>L'objectif est de former les doctorants à l'intégrité scientifique et à l'éthique de la recherche. Cette formation permet de réfléchir aux transformations et implications contemporaines de la recherche, et aux nouveaux enjeux éthiques qu'elles soulèvent.</p>		

2 ans, 2011-2013	Master Méthodologie et statistiques en recherche biomédicale	Université Paris XI
<p>1^{ère} année :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Probabilités et statistiques o Biostatistiques o Introduction à la recherche clinique et épidémiologique o Économie de la santé o Droit et santé o Sociologie de la santé o Sociologie des organisations o Systèmes d'information en santé o Anglais o Traitement de l'information en Santé o Modélisation o Épidémiologie quantitative o Recherche clinique o Méthodes sociodémographiques o Santé des populations, système de santé o Environnement et santé o Prévention en santé 		<p>2^{ème} année :</p> <p>Méthodes statistiques : données de survie, clinimétrie, méthodes pour petits effectifs et bootstrap, gestion des données manquantes, modèles linéaires généralisés, méthodes exploratoire multidimensionnelles, mesures subjectives en santé</p> <p>Méthodologie : essais thérapeutiques (phase 1, 2, 3, analyses intermédiaires, essais de non infériorité), épidémiologie (en population générale, clinique, génétique), analyse des données issues de biopuces, méta-analyses, expression orale (anglais)</p>
<p>L'objectif est de former des méthodologistes polyvalents en recherche biomédicale capable d'identifier et de mettre en œuvre les méthodologies adaptées pour répondre à des problématiques polyvalentes en recherche biomédicale. Partant d'un problème de recherche biomédicale, le diplômé devra être capable de le formaliser, afin de construire un protocole et de proposer un schéma d'analyse statistique. Il doit pouvoir déceler l'existence de difficultés statistiques nécessitant le recours à un expert. Le caractère international de la recherche biomédicale est pris en compte.</p>		

2019, 8 heures	Les traitements de données personnelles dans le cadre des recherches, études et évaluations en santé	DELSOL AVOCATS
<p>Nouveau chapitre IX de la loi Informatique et Libertés</p> <p>Les référentiels et règlements types adoptés de la CNIL</p> <p>Les méthodologies de référence</p> <p>Les modalités d'accès au Système National des données de santé</p> <p>Conduire une analyse d'impact</p>		
<p>Permettre de maîtriser le nouveau régime juridique issu du RGPD et de la nouvelle loi Informatique et Libertés, applicable aux traitements de données à caractère personnel dans le domaine de la santé, et plus spécifiquement ceux mis en œuvre à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation. Elle sera également l'occasion d'appréhender les modalités d'accès aux données du Système National des Données en Santé.</p>		

2019, 3 heures	Bonnes pratiques cliniques pour les investigateurs	Centre Léon Bérard
<p>Bases de l'engagement de l'investigateur</p> <p>Grands principes des bonnes pratiques cliniques</p> <p>Compétences et obligations de l'investigateur</p> <p>Adéquation des ressources allouées à la recherche</p> <p>Ethique et protection des personnes</p> <p>Gestion des médicaments expérimentaux</p> <p>Procédure de tirage au sort et de levée de l'insu</p> <p>Information et consentement</p> <p>Déclaration de début et de fin de recherche</p> <p>Recueil des données et expression des résultats</p> <p>Visites de monitoring</p> <p>Informations disponibles au cours de la recherche</p> <p>Vigilance des essais cliniques</p> <p>Arrêt anticipé, temporaire ou suspension par l'ANSM</p> <p>Classement et archivage de la documentation</p>		
<p>Mise à jour des bonnes pratiques cliniques (tous les 3 ans)</p>		

1 an, 2009	DIU Formation Assistants de Recherche Clinique-Techniciens d'Etudes Cliniques	Université Claude Bernard Lyon 1 Université Pierre et Marie Curie Paris
<p>Stratégie de développement d'un médicament</p> <p>Problèmes Juridiques, éthiques et déontologiques dans les essais cliniques - Assurance et Responsabilités</p> <p>Le médicament et l'ANSM</p> <p>Bases méthodologiques des essais cliniques – Protocole et cahier d'observations d'un essai</p> <p>Evènements critiques : imputabilité et gestion – Pharmacovigilance</p> <p>Principes de statistique appliquée aux essais cliniques</p> <p>Bonnes Pratiques Cliniques - Procédures Opératoires Standard –</p> <p>Rôle du TEC et de l'ARC dans le suivi des essais cliniques</p> <p>Essais cliniques en France</p> <p>Utilisation de l'informatique dans les activités des ARCs et des TECs</p> <p>Le pharmacien hospitalier et les essais cliniques</p> <p>Organisation et budget des essais cliniques</p> <p>Rôle des TECs dans la réalisation d'un essai clinique</p> <p>Bases générales de communication</p>		
<p>Devenir assistant de recherche clinique ou technicien d'études cliniques chargés de la mise en place et du suivi des études cliniques chez l'homme, tant du côté du promoteur industriel ou institutionnel, que du côté de l'investigateur clinicien, libéral ou hospitalier.</p>		

5. TABLEAU DE SYNTHÈSE DES ACQUIS

<p>Responsable Prévention secondaire et tertiaire – Depuis octobre 2019</p> <p>Département Prévention Cancer Environnement (50 salariés) Centre Léon Bérard, Lyon (2000 salariés)</p> <p>Ma hiérarchie : Responsable du Département Management : 27 collaborateurs</p>	
<p>Développement de projets de recherche et valorisation scientifique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veille scientifique sur les thématiques de recherche • Rédaction d'appels à projets • Recherche de partenaires et consolidation des partenariats existants nationaux et internationaux dans différentes disciplines • En charge de la conception des projets sur les aspects méthodologiques • Supervision du suivi du projet • Rédaction des rapports d'activité • Animation des réunions de projet • Rédaction d'articles scientifiques pour des revues internationales à comité de lecture • Soumission et présentation des travaux de recherche lors de congrès nationaux (posters, communications orales) 	<p>B1 - Disposer d'une expertise scientifique tant générale que spécifique d'un domaine de recherche et de travail déterminé</p> <p>B1 - Faire le point sur l'état et les limites des savoirs au sein d'un secteur d'activité déterminé, aux échelles locale, nationale et internationale</p> <p>B1 - Apporter des contributions novatrices dans le cadre d'échanges de haut niveau, et dans des contextes internationaux</p> <p>B3 - Mettre en œuvre les problématiques de transfert à des fins d'exploitation et valorisation des résultats ou des produits dans des secteurs économiques ou sociaux</p> <p>B3 - Respecter les règles de propriété intellectuelle ou industrielle liées à un secteur</p> <p>B3 - Respecter les principes de déontologie et d'éthique en relation avec l'intégrité des travaux et les impacts potentiels</p> <p>B3 - Mettre en œuvre l'ensemble des dispositifs de publication à l'échelle internationale permettant de valoriser les savoirs et connaissances nouvelles</p> <p>B3 - Mobiliser les techniques de communication de données en « open data » pour valoriser des démarches et résultats</p> <p>B4 - Acquérir, synthétiser et analyser les données et informations scientifiques et technologiques d'avant-garde à l'échelle internationale</p> <p>B4 - Disposer d'une compréhension, d'un recul et d'un regard critique sur l'ensemble des informations de pointe disponibles</p> <p>B4 - Développer des réseaux de coopération scientifiques et professionnels à l'échelle internationale</p> <p>B4 - Disposer de la curiosité, de l'adaptabilité et de l'ouverture nécessaire pour se former et entretenir une culture générale et internationale de haut niveau</p> <p>B5 - Rendre compte et communiquer en plusieurs langues des travaux à caractère scientifique et technologique en direction de publics ou publications différents, à l'écrit comme à l'oral</p> <p>B5 - S'adapter à un public varié pour communiquer et promouvoir des concepts et démarches d'avant-garde</p>
<p>Supervision des projets de recherche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veille scientifique • En interne : accompagnement dans la mise en place des projets (méthodologique, éthique, conception de l'intervention, statistiques, réglementaire, organisation de la logistique sur le terrain (circuit patient), administratif, budgétaire, gestion des données, participation aux réunions de projets, recherche de centres investigateurs partenaires, évaluation de la faisabilité, recherche de prestataires • En externe : participation aux réunions projets avec des partenaires nationaux et internationaux pour la mise en place scientifique et organisationnelle d'études cliniques 	<p>B1 - Identifier les possibilités de ruptures conceptuelles et concevoir des axes d'innovation pour un secteur professionnel</p> <p>B1 - S'adapter en permanence aux nécessités de recherche et d'innovation au sein d'un secteur professionnel</p> <p>B2 - Garantir la validité des travaux ainsi que leur déontologie et leur confidentialité en mettant en œuvre les dispositifs de contrôle adaptés</p> <p>B4 - Dépasser les frontières des données et du savoir disponibles par croisement avec différents champs de la connaissance ou autres secteurs professionnels</p>

<p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réalisation des entretiens annuels individuels, bilan de l'année, objectifs à fixer, accompagnement dans les souhaits de formation • Suivi régulier des collaborateurs • Gestion des contrats RH • Organisation de réunions d'équipe • Mise en place de procédures et d'outils de suivi • Recrutement de nouveaux personnels • Création de parcours d'évolution • Présentation des dossiers des collaborateurs lors des commissions institutionnelles pour les évolutions • Recherche et gestion des financements pour les collaborateurs n'étant pas financés par le CLB (appels à projets, partenariat avec des associations, mutuelles, organismes...), rédaction des rapports d'activité, gestion des conventions 	<p>B6 - Animer et coordonner une équipe dans le cadre de tâches complexes ou interdisciplinaires B6 - Repérer les compétences manquantes au sein d'une équipe et participer au recrutement ou à la sollicitation de prestataires B6 - Construire les démarches nécessaires pour impulser l'esprit d'entrepreneuriat au sein d'une équipe B6 - Identifier les ressources clés pour une équipe et préparer les évolutions en termes de formation et de développement personnel B6 - Évaluer le travail des personnes et de l'équipe vis à vis des projets et objectifs</p>
<p>Recherche de financements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veille régulière sur les appels à projets régionaux, nationaux et internationaux • Rédaction des dossiers d'appels à projets 	<p>B2 - Mettre en œuvre les principes, outils et démarches d'évaluation des coûts et de financement d'une démarche d'innovation ou de R&D B4 - Dépasser les frontières des données et du savoir disponibles par croisement avec différents champs de la connaissance ou autres secteurs professionnels</p>
<p>Missions transversales pour le département</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participation au comité de pilotage du département bimensuel impliquant la responsable du département et les responsables d'axes dédié à la stratégie du département (clinique et recherche) • Co-animation d'une réunion mensuelle pour les cadres dédiée à l'organisation du département • Référente RGPD du département : participation à des réunions régulières au niveau institutionnel, mise en œuvre des process pour les projets du département, transmission des connaissances • Gestion budgétaire des comptes de recherche du département (+ de 30 comptes) : évaluation des besoins financiers, suivi budgétaire, imputation, projections et bilans financiers en collaboration avec la Direction Administrative et Financière 	<p>B1 - S'adapter en permanence aux nécessités de recherche et d'innovation au sein d'un secteur professionnel B4 - Disposer de la curiosité, de l'adaptabilité et de l'ouverture nécessaire pour se former et entretenir une culture générale et internationale de haut niveau</p>

Responsable recherches impliquant la personne humaine – octobre 2017 – octobre 2019 (2 ans)	
Département Prévention Cancer Environnement (30 salariés) Centre Léon Bérard, Lyon (2000 salariés)	
Ma hiérarchie : Responsable du Département Management : 6 collaborateurs	
<p>Développement, mise en œuvre et suivi de projets de recherche clinique/épidémiologique et valorisation scientifique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veille scientifique sur les thématiques de recherche • Rédaction d'appels à projets • En charge de la conception des projets sur les aspects méthodologiques et logistiques • Rédaction des protocoles de recherche • Réalisation des démarches éthiques et réglementaires • Mise en place d'études multicentrique au niveau national, recherche de centres partenaires, évaluation de la faisabilité • Recherche de prestataires, élaboration des cahiers des charges, gestion des contrats • Réalisation de supports de présentation des études • Réalisation du calendrier prévisionnel des études • Coordination des projets avec les différents acteurs impliqués • Suivi budgétaire des projets • Gestion des données, contrôle qualité • Réalisation des analyses statistiques • Rédaction des rapports d'activité • Organisation et animation des réunions de projet • Valorisation scientifique : rédaction d'articles scientifiques pour des revues internationales à comité de relecture • Accompagnement rédactionnel et relecture des articles rédigés par les collaborateurs de l'axe • Soumission et présentation des travaux de recherche lors de congrès nationaux (posters, communications orales) 	<p>B1 - Disposer d'une expertise scientifique tant générale que spécifique d'un domaine de recherche et de travail déterminé B1 - Faire le point sur l'état et les limites des savoirs au sein d'un secteur d'activité déterminé, aux échelles locale, nationale et internationale B1 - Apporter des contributions novatrices dans le cadre d'échanges de haut niveau, et dans des contextes internationaux B2 - Mettre en œuvre les méthodes et les outils de la recherche en lien avec l'innovation B2 - Gérer les contraintes temporelles des activités d'études, d'innovation ou de R&D B2 - Mettre en œuvre les facteurs d'engagement, de gestion des risques et d'autonomie nécessaire à la finalisation d'un projet R&D, d'études ou d'innovation B3 - Respecter les règles de propriété intellectuelle ou industrielle liées à un secteur B3 - Respecter les principes de déontologie et d'éthique en relation avec l'intégrité des travaux et les impacts potentiels B3 - Mettre en œuvre l'ensemble des dispositifs de publication à l'échelle internationale permettant de valoriser les savoirs et connaissances nouvelles B3 - Mobiliser les techniques de communication de données en « open data » pour valoriser des démarches et résultats B4 - Acquérir, synthétiser et analyser les données et informations scientifiques et technologiques d'avant-garde à l'échelle internationale B4 - Disposer d'une compréhension, d'un recul et d'un regard critique sur l'ensemble des informations de pointe disponibles B4 - Développer des réseaux de coopération scientifiques et professionnels à l'échelle internationale B5 - Rendre compte et communiquer en plusieurs langues des travaux à caractère scientifique et technologique en direction de publics ou publications différents, à l'écrit comme à l'oral B5 - S'adapter à un public varié pour communiquer et promouvoir des concepts et démarches d'avant-garde</p>
<p>Accompagnement des équipes dans la mise en place de projets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Accompagnement des équipes projet dans la conception et le suivi des études • Accompagnement dans les démarches réglementaires • Accompagnement dans la mise en œuvre logistique au niveau local et dans les centres extérieurs 	<p>B1 - Identifier et résoudre des problèmes complexes et nouveaux impliquant une pluralité de domaines, en mobilisant les connaissances et les savoir-faire les plus avancés B2 - Garantir la validité des travaux ainsi que leur déontologie et leur confidentialité en mettant en œuvre les dispositifs de contrôle adaptés</p>
<p>Management</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réalisation des entretiens annuels individuels, bilan de l'année, objectifs à fixer, accompagnement dans les souhaits de formation • Suivi régulier des collaborateurs (réunions individuelles toutes les 2 à 3 semaines) • Gestion des contrats RH • Organisation de réunions d'équipe • Mise en place de procédures et d'outils de suivi • Recrutement de nouveaux personnels • Création des fiches de postes • Présentation des dossiers des collaborateurs lors des commissions institutionnelles pour les évolutions 	<p>B6 - Animer et coordonner une équipe dans le cadre de tâches complexes ou interdisciplinaires B6 - Repérer les compétences manquantes au sein d'une équipe et participer au recrutement ou à la sollicitation de prestataires B6 - Construire les démarches nécessaires pour impulser l'esprit d'entrepreneuriat au sein d'une équipe B6 - Identifier les ressources clés pour une équipe et préparer les évolutions en termes de formation et de développement personnel B6 - Évaluer le travail des personnes et de l'équipe vis à vis des projets et objectifs</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Participation à la recherche de financements pour les collaborateurs n'étant pas financés par l'institution 	
<p>Missions transversales pour le département</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participation au comité de pilotage du département bimensuel impliquant la responsable du département et les responsables d'axes dédié à la stratégie du département (clinique et recherche) • Participation mensuelle à la réunion des cadres du département • Veille réglementaire • Structuration des appels à projets, conception d'outils de suivi • Suivi budgétaire des comptes de recherche du département 	<p>B2 - Mettre en œuvre les principes, outils et démarches d'évaluation des coûts et de financement d'une démarche d'innovation ou de R&D</p> <p>B6 - Évaluer le travail des personnes et de l'équipe vis à vis des projets et objectifs</p>

Chef de projet épidémiologie/recherche clinique –novembre 2013 – septembre 2017 (4 ans)	
Département Prévention Cancer Environnement (20 salariés) Centre Léon Bérard, Lyon (1800 salariés)	
Ma hiérarchie : Responsable du Département Management : 1 collaborateur	
Développement et mise en place de projets de recherche clinique/épidémiologique <ul style="list-style-type: none"> • Veille scientifique sur les thématiques de recherche • Participation à la rédaction d'appels à projets • Participation à la conception du projet sur les aspects méthodologiques et logistiques • Rédaction des protocoles de recherche • Réalisation des démarches éthiques et réglementaires • Mise en place d'études multicentrique au niveau national • Recherche de prestataires (enquêtes téléphoniques, infogérance, pharmacovigilance...), élaboration des cahiers des charges, gestion des contrats • Elaboration des questionnaires et du recueil des données • Réalisation de supports de présentation des études • Mise en place dans les centres investigateurs • Réalisation du calendrier prévisionnel des études 	B1 - Disposer d'une expertise scientifique tant générale que spécifique d'un domaine de recherche et de travail déterminé B1 - Identifier et résoudre des problèmes complexes et nouveaux impliquant une pluralité de domaines, en mobilisant les connaissances et les savoir-faire les plus avancés B2 - Mettre en œuvre les principes, outils et démarches d'évaluation des coûts et de financement d'une démarche d'innovation ou de R&D B6 - Repérer les compétences manquantes au sein d'une équipe et participer au recrutement ou à la sollicitation de prestataires
Coordination de projets de recherche clinique / épidémiologique <ul style="list-style-type: none"> • Coordination des projets avec les différents acteurs impliqués (investigateurs, partenaires, biologistes, infirmières, techniciens, ARCs, prestataires...) • Suivi budgétaire des projets • Gestion des données, contrôle qualité • Réalisation des analyses statistiques • Rédaction des rapports d'activité • Organisation et animation des réunions de projet 	B2 - Mettre en œuvre les méthodes et les outils de la recherche en lien avec l'innovation B2 - Gérer les contraintes temporelles des activités d'études, d'innovation ou de R&D B2 - Mettre en œuvre les facteurs d'engagement, de gestion des risques et d'autonomie nécessaire à la finalisation d'un projet R&D, d'études ou d'innovation
Valorisation scientifique <ul style="list-style-type: none"> • Participation à la rédaction d'articles scientifiques sur les 2 thématiques de recherche • Publications d'articles scientifiques • Soumission d'abstract pour des congrès scientifiques • Communications orales, réalisation de posters 	B1 - Apporter des contributions novatrices dans le cadre d'échanges de haut niveau, et dans des contextes internationaux B3 - Mettre en œuvre les problématiques de transfert à des fins d'exploitation et valorisation des résultats ou des produits dans des secteurs économiques ou sociaux B3 - Respecter les principes de déontologie et d'éthique en relation avec l'intégrité des travaux et les impacts potentiels B3 - Mettre en œuvre l'ensemble des dispositifs de publication à l'échelle internationale permettant de valoriser les savoirs et connaissances nouvelles B3 - Mobiliser les techniques de communication de données en « open data » pour valoriser des démarches et résultats
Management <ul style="list-style-type: none"> • Définition des objectifs annuels • Réalisation des entretiens d'évaluation • Suivi régulier sur les projets • Recrutement de nouveaux personnels 	B6 - Repérer les compétences manquantes au sein d'une équipe et participer au recrutement ou à la sollicitation de prestataires B6 - Évaluer le travail des personnes et de l'équipe vis à vis des projets et objectifs

Assistante chef de projet –septembre 2011 – octobre 2013 (2 ans)	
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (35 salariés) Centre Léon Bérard, Lyon (1800 salariés)	
Ma hiérarchie : Responsable du Département Management : 1 collaborateur	
Missions spécifiques sur des projets de recherche clinique (phases I, II et III) <ul style="list-style-type: none"> • Rédaction des notes d'information et consentement • Traduction des documents anglais/français (synopsis, notes d'information) • Elaboration des budgets • Rédaction de rapports d'activité • Evaluation de la faisabilité auprès des centres investigateurs • Participation à la rédaction d'appels à projets • Recherches bibliographiques, création des références 	B2 - Mettre en œuvre les méthodes et les outils de la recherche en lien avec l'innovation B2 - Mettre en œuvre les principes, outils et démarches d'évaluation des coûts et de financement d'une démarche d'innovation ou de R&D B2 - Gérer les contraintes temporelles des activités d'études, d'innovation ou de R&D
Actions transversales pour optimiser le fonctionnement du pôle « Conception » <ul style="list-style-type: none"> • Veille sur les appels à projets de recherche • Mise en place d'outils transversaux : base projets (Access), suivi des appels à projets • Organisation de formation (Pubmed...) • Création de modèles de documents : trame de protocole, trame de budget, procédures • Recherche de nouveaux prestataires (gestion des remboursements des frais de transport des patients, infogérance...) • Organisation et participation aux réunions mensuelles avec les chefs de projets 	B6 - Repérer les compétences manquantes au sein d'une équipe et participer au recrutement ou à la sollicitation de prestataires
Missions administratives et réglementaire (études de phases I, II et III) <ul style="list-style-type: none"> • Soumission réglementaires auprès des autorités compétentes (ANSM, CPP), préparation des amendements • Rédaction et soumission des projets de recherche dans clinicaltrials.gov • Création des fichiers EudraCT pour les études médicamenteuses • Gestion des accords de confidentialité avec les centres investigateurs • Gestion des conventions inter-établissements 	

6. ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL

1. Le Centre Léon Bérard



Le Centre Léon Bérard (CLB) est l'un des centres de lutte contre le cancer de la Région Auvergne Rhône-Alpes et fait partie de la Fédération Nationale des Centres de lutte contre le cancer en France Unicancer qui regroupe 20 centres en France. Le CLB est un établissement de soins privé à but non lucratif participant au service public. Cet établissement est entièrement dédié à la cancérologie. Le CLB a une triple mission : le soin, la recherche et l'enseignement.

a. Organisation au Centre Léon Bérard

Au total, les effectifs du CLB sont composés de 2056 salariés dont 80% sont des femmes. Les principales filières d'emploi sont le soin (n=688), la recherche (n=404), les médecins (n=279), la filière médico-administrative (n=231) et la filière médico-technique (n=209).

Comme l'ensemble des centres de lutte contre le cancer, le CLB est dirigé par un médecin, le Pr Jean-Yves BLAY, également président de la fédération Unicancer.

L'organisation du CLB est articulée autour des 13 départements médicaux, de la recherche fondamentale et la recherche clinique et des services supports (administratifs et techniques) (Figure 1, Figure 2).

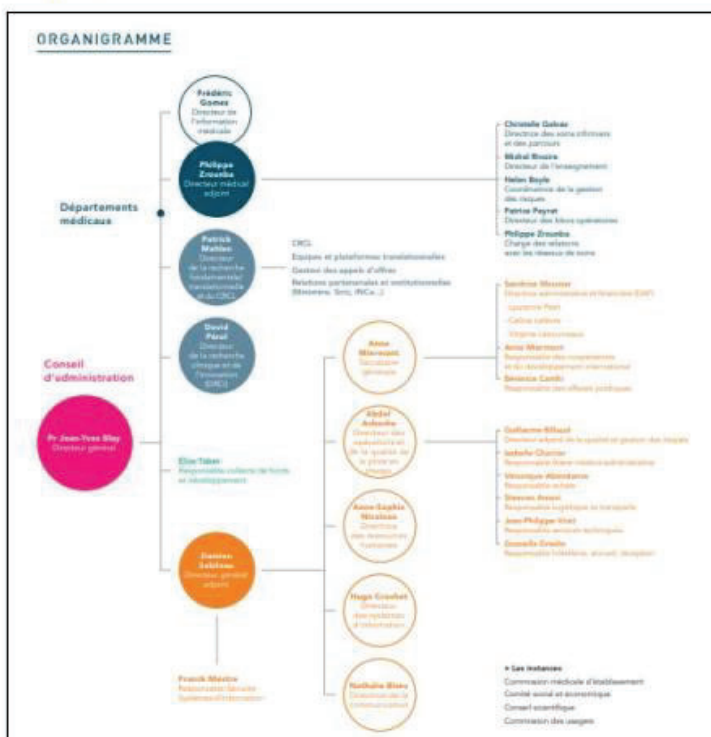


Figure 1 - Organigramme du Centre Léon Bérard. Source : rapport d'activité du CLB, 2021

Départements médicaux

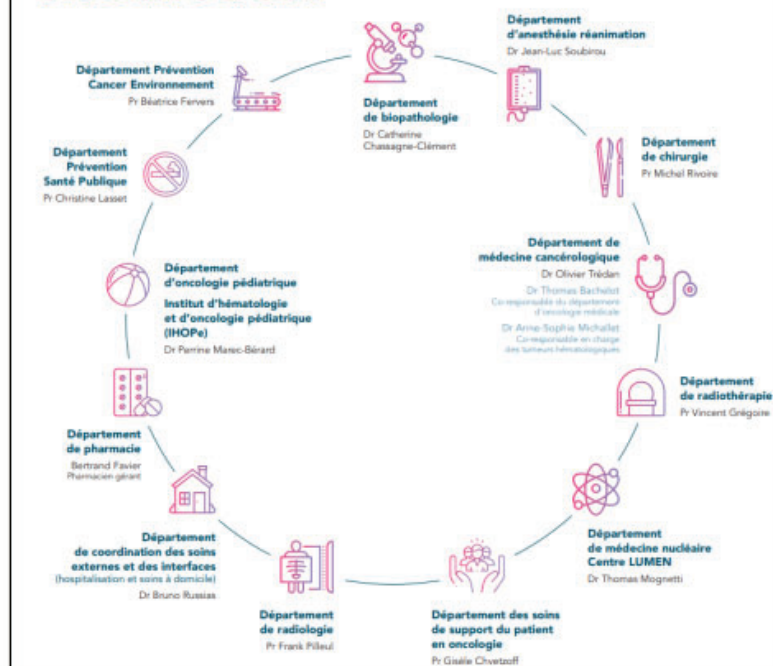


Figure 2 - Départements médicaux du Centre Léon Bérard. Source : Rapport d'activité du CLB, 2021

Comme l'ensemble des établissements hospitaliers en France, le financement des activités du CLB est principalement assuré par la tarification à l'activité. En complément, le CLB reçoit des dons provenant de particuliers, de communes de la région, de fondations, d'entreprises et d'associations. Le montant de ces dons s'élevait à 7 millions d'euros en 2021.

b. Activités du Centre Léon Bérard

Les données présentées pour l'activité du CLB correspondent aux chiffres de l'année 2021.

Au niveau **du soin**, plus de 44 000 patients ont été suivis au CLB, dont près de 18 000 d'entre eux pour une nouvelle prise en charge. Cette population de patients était composée de 61% de femmes. La Figure 3 présente les profils de la patientèle du CLB. L'âge médian pour la survenue d'un cancer se situant autour de 65 ans, il est cohérent de constater que près de 18 000 des patients pris en charge sont âgés de plus de 65 ans. Le CLB étant un centre de référence pour la prise en charge des cancers, de nombreux cancers chez les enfants, adolescents et jeunes adultes sont traités chaque année. Le CLB est un centre régional et à ce titre, prend en charge des patients de toute la région. Aussi, seule la moitié des patients suivis viennent du département du Rhône. Près de 100 000 consultations, 12 000 hospitalisations et 37 000 hospitalisations de jour ont été réalisées cette même année.

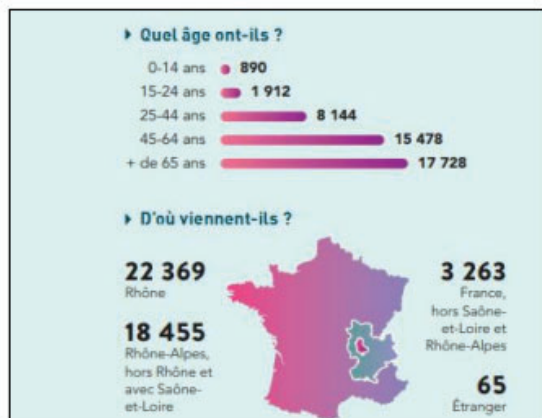


Figure 3 - Profil des patients pris en charge au Centre Léon Bérard. Source : rapport d'activité, 2021

Concernant **la recherche**, 2 920 patients ont été inclus dans un essai clinique (dont 1 892 dans une recherche interventionnelle), ce qui représente 22% de la file active de patients. Actuellement, le CLB participe à 286 essais cliniques dont 52 sont promus par le CLB. En termes de valorisation, 559 articles scientifiques ont été publiés.

Pour **l'enseignement**, ce sont 2 284 heures de formation qui ont été dispensées en 2021, à travers 36 formations et 72 heures de sessions. Le CLB est également impliqué dans six diplômes universitaires et interuniversitaires en partenariat avec l'Université Lyon 1. Au total, 12 enseignants universitaires et 80 médecins et infirmiers dispensent des enseignements universitaires. Le CLB a également participé à la création d'un master en cancérologie qui accueille chaque année une centaine d'étudiants.

2. Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)

La DRCI est un département du CLB composé de salariés ayant différents profils : médecins de santé publique, chefs de projets, biostatisticiens, attachés de recherche clinique, data managers. L'ensemble de ces personnes permettent d'assurer la mise en place et le suivi des essais cliniques menés au CLB, à la fois sur le versant de la Promotion que sur le versant de l'investigation.

La DRCI s'est considérablement développée. Lorsque j'y travaillais, elle était constituée d'une vingtaine de salariés alors qu'elle en compte désormais 70. La Figure 4 présente l'organigramme actuel de la DRCI.

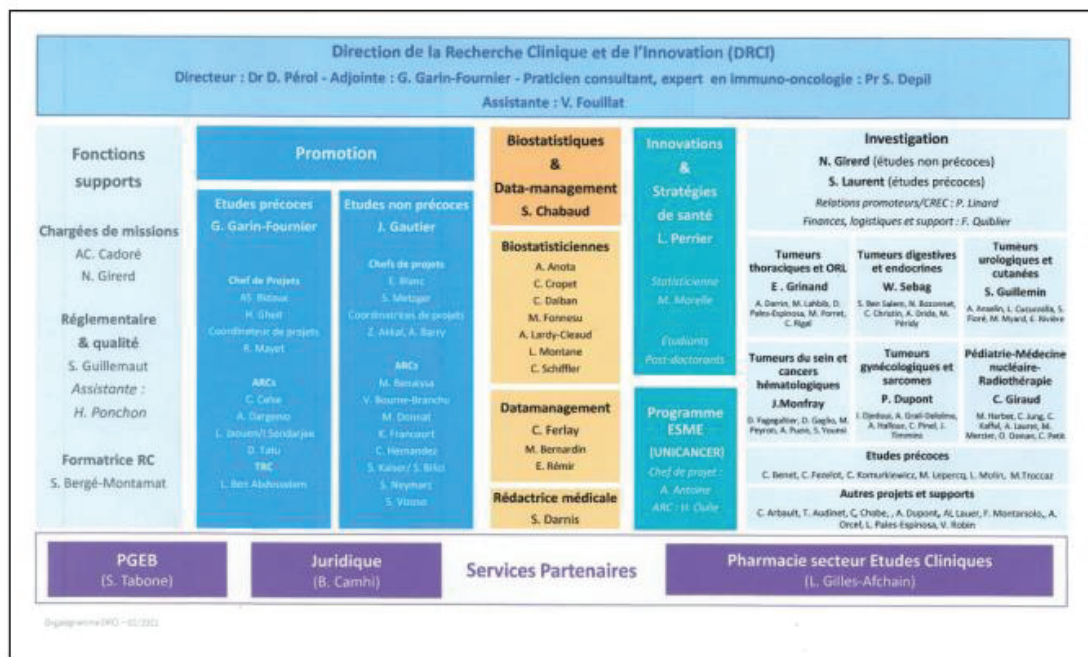


Figure 4 - Organigramme de la DRCI du Centre Léon Bérard, janvier 2021

J'ai travaillé plusieurs années au sein du pôle promotion de la DRCI du CLB. Après une première expérience en tant que technicienne de recherche clinique qui m'a permis de découvrir la logistique et le suivi des essais cliniques, j'ai exercé pendant deux ans (2011-2013) le poste d'assistante aux chefs de projets. Ce poste m'a permis de découvrir la conception des essais cliniques, de la formulation de l'hypothèse de recherche à la rédaction du protocole scientifique. Ce poste m'a également permis d'appréhender la recherche et la veille bibliographique ainsi que la recherche de financements par la réponse aux appels à projets. Je me suis également familiarisée avec les aspects réglementaires qui encadrent la recherche en France.

3. Département Prévention Cancer Environnement (DPCE)

Le département Prévention Cancer Environnement est l'un des départements médicaux du CLB et est dirigé par le Pr Béatrice FERVERS. Il s'agit d'un département ayant des missions à la fois cliniques pour la prise en charge des patients, et de recherche. Il s'agit d'un département interdisciplinaire de 50 salariés aux profils très variés : médecins, chercheurs, enseignants en activité physique adaptée, diététicienne, épidémiologistes, attachés de recherche clinique, assistantes médicales, assistantes administratives, chef de projet promotion de la santé. La Figure 5 présente l'organigramme actuel du DPCE.

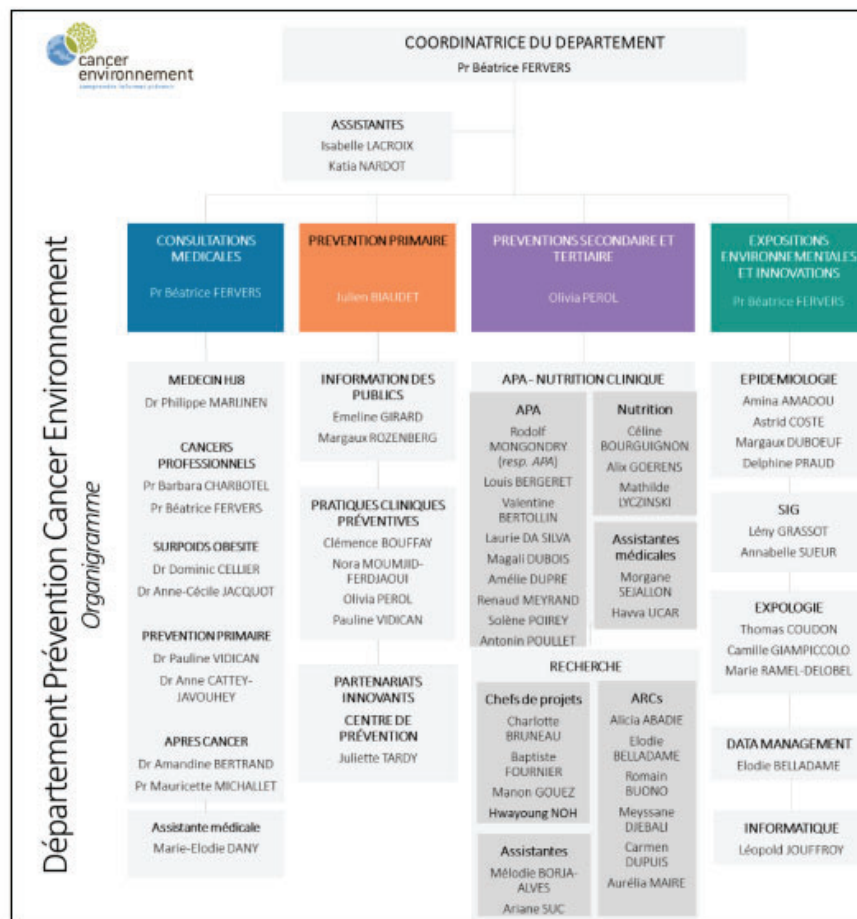


Figure 5 - Organigramme du DPCE du Centre Léon Bérard, janvier 2023

La mission du DPCE est de développer une stratégie de prévention intégrée afin de répondre aux enjeux de la prévention et d'une prise en charge personnalisée des facteurs de risque, avant, pendant et après un cancer.

Au niveau de la **prise en charge clinique**, le DPCE assure une prise en charge nutritionnelle et en activité physique pendant les traitements du cancer au CLB pour limiter les effets secondaires des traitements, la prise de poids et diminuer le risque de récurrence de la maladie. Des consultations en maladie professionnelle sont également réalisées pour repérer les expositions professionnelles et accompagner les patients concernés dans la déclaration et la reconnaissance en maladie professionnelle de leur cancer.

Au niveau de la **recherche**, le DPCE mène des recherches dans le champ de la nutrition, à la fois en termes de recherche épidémiologique pour étudier les associations entre l'activité physique, la nutrition et la survie, mais également par le biais de recherches interventionnelles, pour étudier les bénéfices d'interventions en activité physique auprès des patients atteints de cancer. Des recherches sont également menées sur l'environnement avec comme thématiques principales de recherche l'impact de l'exposition vie entière à la pollution de l'air sur le risque de cancer du sein et l'impact de l'exposition aux pesticides tout au long de la vie sur différents cancers.

Le DPCE mène également des actions en **prévention primaire** pour sensibiliser le grand public et notamment les jeunes sur les facteurs de risque évitables de cancer (sédentarité, surpoids/obésité, nutrition, environnement). Des actions ont également été mises en place auprès des aidants du CLB et

le DPCE coordonne un réseau de recherche transdisciplinaire en prévention primaire (CANCEPT). La Figure 6 résumé les actions menées par le DPCE au CLB.

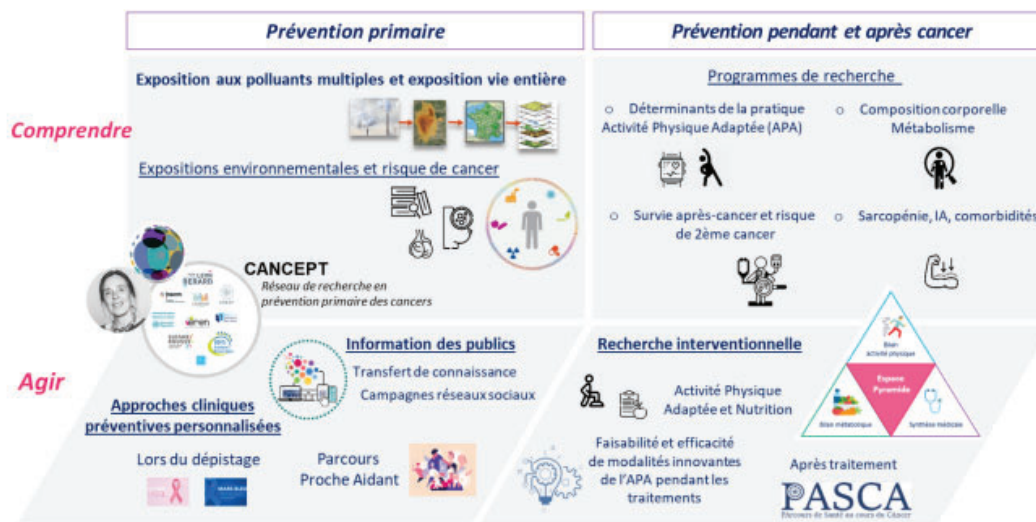


Figure 6 - Actions du département prévention cancer environnement du Centre Léon Bérard, 2023

Je travaille au sein du DPCE depuis novembre 2013. Arrivée en tant que chef de projet, j'ai travaillé sur la mise en place d'une grande étude cas-témoins nationale et sur la question du repérage des expositions professionnelles. Le département a connu une croissance importante ayant nécessité une restructuration. Ainsi, mes missions se sont élargies quatre ans plus tard et je suis devenue responsable de la structuration et la coordination des projets de recherche clinique, réalisés en prévention pendant et après cancer. Tout en conservant mon activité de recherche sur le repérage des expositions professionnelles, j'ai commencé à travailler sur des projets de recherche sur la thématique « activité physique et cancer » et me suis davantage impliquée dans la supervision des publications scientifiques, la recherche de financements et la gestion budgétaire. J'ai également développé au fil du temps une activité de management. Depuis 2019, j'occupe le poste de responsable prévention secondaire et tertiaire au DPCE avec une activité de recherche et d'encadrement et de supervision des activités cliniques et de recherche renforcée. Je participe, avec la responsable du département et le responsable de la prévention primaire, au développement et à la mise en œuvre de la stratégie globale du DPCE.

7. SITUATION PROFESSIONNELLE / EVENEMENTS MARQUANTS

1. Développement d'un projet de recherche (STARTER)

Le projet de recherche « Starter » illustre bien mon activité de recherche. En effet, la réflexion et la mise en place d'un projet de recherche est le fruit de nombreuses semaines de travail, et mobilise de nombreuses compétences personnelles ainsi qu'un important travail interdisciplinaire.

a. Appel à projet

Ce projet a été réfléchi suite à la parution d'un appel à projets de l'Institut National du Cancer en 2021, intitulé « Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie ». Le texte de l'appel à projets permet de préciser les attentes du financeur en termes de thématiques de recherche mais également sur les modalités pratiques (durée du projet, type de projet, critères d'évaluation) (Figure 7).

APPEL À PROJETS 2021

Recherches multithématiques et pluridisciplinaires
LIMITER LES SÉQUELLES ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE

DATE LIMITE DE SOUMISSION DES PROJETS : **vendredi 9 juillet 2021-10h00**
Soumission en ligne du dossier électronique :
<https://www.e-cancer.fr/institutnationalducancer/Appelesprojets/AppelesprojetsencoursSEQ2>

2- Champs de l'appel à projets

Les thématiques de cet appel à projets sont détaillées ci-dessous :

2.1 Les soins de support

Il s'agit de l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a, tout au long des maladies graves.

Cette approche globale de la personne malade suppose que l'ensemble des soins de soins impliqués en cancérologie prenne en compte la diversité des soins de support dans la prise en charge de leurs patients, y compris en terme de continuité des soins.

Les soins de support sont proposés depuis le début de la prise en charge (épisodiquement d'annonce), pendant les traitements et après les traitements, et jusqu'à la fin de la vie afin de permettre une qualité de vie optimale.

Leurs objectifs sont de diminuer les effets secondaires des traitements et les effets de la maladie et d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients et leurs proches, sur les plans physique, psychologique et social, en prenant en compte la diversité de leurs besoins, et ce quel que soit leur lieu de soins.

Les projets dans cette thématique pourront être conduits dans différents domaines (non exhaustif) :

- l'activité physique : maintenir une activité physique adaptée, même pendant les traitements, est bénéfique pour le moral et la qualité de vie. Les projets visent à mesurer l'effet bénéfique de celle-ci, notamment au regard des complications, ainsi que son impact psychologique.
- Recherche sur d'autres interventions non médicamenteuses et sur les médecines complémentaires, notamment dans le cadre de la lutte contre la douleur.
- Lutte contre la fatigue : la fatigue est un symptôme fréquent de la maladie et de ses traitements et doit être prise en charge.

2.2 La qualité de vie

Il est important de permettre aux patients de conserver une qualité de vie la meilleure possible tout au long de leur parcours. Les projets attendus devront évaluer l'impact de différents types d'interventions innovantes, voire personnalisées, sur la qualité de vie des patients.

4.2 Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation appliqués par les rapporteurs sur les projets sont les suivants :

Qualité scientifique du projet :

- Excellence au regard de l'état de la science ;
- Positionnement du projet dans le contexte national et international ;
- Pertinence et originalité du projet ;
- Clarté des objectifs.

Coordonnateur et équipes participantes :

- Qualités et expertises du coordinateur au regard des objectifs du projet ;
- Qualité et expertise des équipes participant au projet ;
- Complémentarité des équipes participant au projet : synergie, complémentarité et pluridisciplinarité des équipes associées au projet, nature épistémologique du partenariat.

Méthodologie et faisabilité :

- Qualité méthodologique ;
- Pertinence des technologies et/ou des approches innovantes ;
- Ressources techniques : centres de ressources, logiciels associés à des données, données génomiques, biochimiques, centres de traitement informatique des données, etc. ;
- Respect des règles éthiques et des réglementations ;
- Qualité de la coordination entre les équipes : conditions d'attribution des réunions, rédaction des rapports de suivi, communications, etc. ;
- Adéquation et justification du calendrier proposé au regard des objectifs du projet.

Impact du projet :

- Impact scientifique, technique et médical ;
- Clés d'impact innovantes ;
- Potentiel d'utilisation ou de valorisation des résultats du projet par la communauté scientifique, industrielle et la société (transferts technologiques, retombées économiques et sociales, etc.).

Faisabilité financière :

- Ressources humaines allouées au projet ;
- Crédibilité et justification du cofinancement, si applicable ;
- Adéquation et justification du financement demandé au regard des objectifs du projet.

Figure 7 - Texte de l'appel à projets de l'Institut National du Cancer, 2021

L'une de mes thématiques de recherche est l'activité physique et le cancer et cette thématique apparaissant clairement dans les attentes de cet appel à projets, j'ai ainsi réfléchi à un nouveau projet de recherche. Parmi les populations sur lesquelles nous travaillons, il y a les patients ayant un cancer du testicule. Jusqu'ici, nous avons plutôt travaillé autour de projets épidémiologiques et pas sur des projets interventionnels. Néanmoins, les patients ayant un cancer du testicule étant souvent jeunes, la question des séquelles est particulièrement d'intérêt dans cette population.

Afin de cerner les questions de recherche pouvant être d'intérêt sur la thématique « activité physique et cancer du testicule », j'ai effectué des recherches bibliographiques sur Pubmed en utilisant des mots clés pour connaître l'état de l'art. Cette recherche m'a permis d'identifier les données disponibles sur cette thématique et également de constater que très peu d'études avaient été réalisées. La question de l'activité physique apparaissait comme très pertinente pour cette population selon les conclusions de nombreux articles, et pourtant peu d'études interventionnelles avaient été réalisées et aucune n'intégrait des suivis à long terme pour évaluer la question des séquelles.

J'ai colligé l'ensemble des références pertinentes pour mon sujet dans un logiciel de gestion de références bibliographiques (Zotero) afin de pouvoir y accéder facilement et classer mes articles (Figure 8).

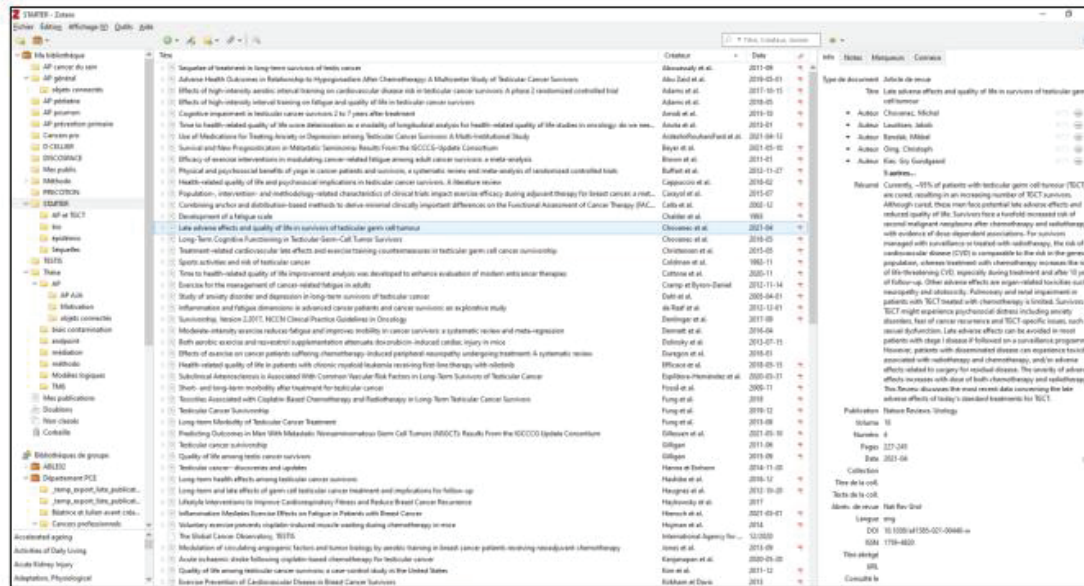


Figure 8 - Archivage des références dans Zotero, 2023

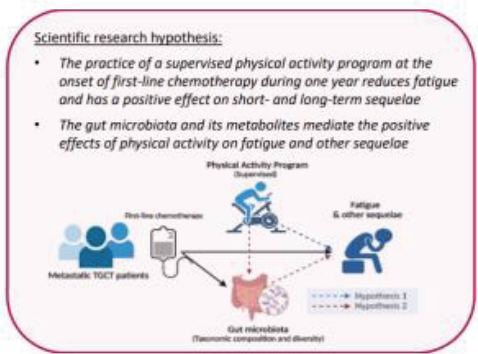
Cette première étape m'a permis de mobiliser plusieurs compétences :

- Faire le point sur l'état et les limites des savoirs au sein d'un secteur d'activité déterminé, aux échelles locale, nationale et internationale (bloc 1) ;
- Disposer d'une compréhension, d'un recul et d'un regard critique sur l'ensemble des informations de pointe disponibles (bloc 4).

b. Hypothèses de recherche

Une fois le sujet cerné, cela m'a permis de définir le périmètre de mes travaux en fonction de ce que je souhaitais développer. J'ai ensuite effectué une revue de la littérature autour de mon sujet précis, qui m'a permis de structurer une hypothèse de recherche. Une fois celle-ci formalisée, j'ai défini mes objectifs de recherche qui me permettraient de valider ou d'infirmer mon hypothèse de recherche.

Par ailleurs, travaillant avec une chercheuse qui s'intéresse aux questions du microbiote intestinal, il nous est apparu intéressant de développer cette thématique dans ce projet. Elle a poursuivi les recherches bibliographiques sur cette thématique, en utilisant mes premiers questionnements. Nous avons ainsi pu faire émerger une nouvelle hypothèse de recherche et ajouter un volet ancillaire à notre étude, la rendant ainsi pluridisciplinaire. Nous avons ensuite cherché des partenaires travaillant sur cette thématique, pour les associer au projet et pouvant prendre en charge nos analyses biologiques. Nous avons ainsi pu échanger et associer au projet le Centre International de Recherche sur le Cancer et l'Université Lyon 1.



De plus, cette étude nécessitant l'inclusion de patients atteints d'un cancer du testicule, il semblait pertinent d'associer les oncologues et urologues à ce projet. Au Centre Léon Bérard, j'ai pris contact avec le médecin oncologue responsable pour l'associer au projet. Afin de pouvoir fédérer autour de ce projet, j'ai présenté l'idée du projet au sein du Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales (GETUG), ce qui m'a permis de prendre en compte une expertise clinique et d'associer un groupe coopérateur au projet. Le GETUG a ainsi accepté d'être partie prenante au projet.

La structuration scientifique du projet m'a permis de mobiliser les compétences suivantes :

- *Disposer d'une expertise scientifique tant générale que spécifique d'un domaine de recherche et de travail déterminé (bloc 1) ;*
- *Apporter des contributions novatrices dans le cadre d'échanges de haut niveau, et dans des contextes internationaux (bloc 1) ;*
- *Acquérir, synthétiser et analyser les données et informations scientifiques et technologiques d'avant-garde à l'échelle internationale (bloc 4) ;*
- *Dépasser les frontières des données et du savoir disponibles par croisement avec différents champs de la connaissance ou autres secteurs professionnels (bloc 4).*

Une fois mon hypothèse de recherche et mes objectifs définis, il a fallu réfléchir et définir la méthodologie adaptée pour répondre à mes objectifs.

L'objectif principal étant lié à la qualité de vie et la fatigue, j'ai pris contact avec une chercheuse travaillant sur ces questions chez les patients atteints de cancer pour lui proposer de participer au projet sur ce volet-là. J'avais déjà travaillé avec elle par le passé et elle a accepté de s'impliquer dans ce nouveau projet.

En parallèle du design de l'étude, il a également été nécessaire de définir l'intervention en activité physique. Cette partie a été réalisée en collaboration avec des professionnels de l'activité physique travaillant au DPCE, afin de trouver l'intervention la plus adaptée à la population d'étude et permettant de répondre aux objectifs visés. Le choix de l'intervention a nécessité la mobilisation de prestataires (pour la réalisation de séances d'activité physique en visioconférence et l'utilisation d'une application smartphone pour répondre aux questionnaires et collecter les données d'activité physique). Mon rôle a été de définir un cahier des charges et d'accompagner et de superviser les professionnels de l'activité physique dans la recherche de prestataires.

En collaboration avec le médecin oncologue responsable de l'étude, j'ai recherché et sollicité des centres investigateurs intéressés pour participer à l'étude afin d'inclure des patients. Cette étape est indispensable pour garantir la faisabilité de notre étude.

La réalisation de ces différentes étapes m'a permis d'avoir une vision globale du déroulé de l'étude et de la méthodologie associée, permettant ainsi la réalisation d'une évaluation des coûts de l'étude. Cette évaluation m'a permis de définir un budget, élément indispensable à fournir pour l'appel à projets.

J'ai ainsi pu rédiger le dossier en collaboration avec la chercheuse sur le microbiote intestinal. Avant soumission, ce dossier a été relu par l'ensemble des partenaires et des personnes impliquées.

Cette soumission d'appel à projets m'a permis de mobiliser les compétences suivantes :

- *Mettre en œuvre les méthodes et les outils de la recherche en lien avec l'innovation (bloc 2) ;*
- *Mettre en œuvre les principes, outils et démarches d'évaluation des coûts et de financement d'une démarche d'innovation ou de R&D (bloc 2) ;*
- *Respecter les règles de propriété intellectuelle ou industrielle liées à un secteur (bloc 3).*

c. Obtention du financement

Le projet a été soumis à l'Institut National du Cancer le 09/07/2021. Nous avons reçu un retour positif à notre demande de financement le 16/11/2021 (Figure 9), rendant ainsi possible la réalisation du projet.

De : LABARTHE Bernadette [<mailto:blabarthe@institutcancer.fr>]
Envoyé : mardi 16 novembre 2021 18:14
À : FLECHON Aude <aude.flechon@lyon.unicancer.fr>
Cc : LAVERGNE Véronique <vlavergne@institutcancer.fr>
Objet : IMPORTANT : SEQL 21-031 FLECHON - Projet retenu + demande des engagements + budget INCa à valider et à signer - Institut national du cancer
Importance : Haute

IMPORTANT

Objet : Résultat du Comité international d'évaluation scientifique

Références du dossier : SEQL 21-031

A L'attention de Madame Aude FLECHON

Chère Madame,

Dans le cadre de l'Appel à projets «Recherches multithématiques et pluridisciplinaires - Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie » - SEQUELLES-2021 (AAP) vous avez transmis à l'Institut National du Cancer le projet intitulé : «**Étude nationale, multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée visant à évaluer l'impact d'un programme supervisé d'activité physique d'un an sur la diminution de la fatigue à long terme chez les patients atteints d'un cancer du testicule métastatique (STARTER)**». Nous avons le plaisir de vous informer que ce projet a été favorablement évalué par le Comité international d'évaluation scientifique, et que l'Institut National du Cancer souhaite le financer.

Votre projet sera financé pour un montant prévisionnel de 887 917 euros pour une durée prévue de 60 mois.

Nous vous prions de noter que le règlement des subventions de l'Institut a été modifié. Aussi, nous vous demandons de bien vouloir :

- compléter et faire compléter les documents d'engagements joints ;
- **faire valider votre budget par le représentant légal de l'organisme bénéficiaire de la subvention, l'onglet – onglet 2 « coût total » devra être signé, daté avec le cachet de l'organisme.**

Ces deux documents sont à renvoyer scannés par email au plus tard jeudi 25 Novembre 2021.

La synthèse des arguments d'évaluation de votre projet sera prochainement consultable sur votre espace personnel - menu «dépôt de projets», dans le portail PROJETS (<https://projets.e-cancer.fr>). Vous recevrez une notification par mail automatique de « noreply@institutcancer.fr », lorsque la synthèse sera disponible.

Pour tous renseignements scientifiques, vous pouvez joindre le Docteur Véronique Lavergne, Responsable Projet, par mail : vlavergne@institutcancer.fr

Nous vous prions d'agréer, Chère Madame, l'expression de nos plus sincères salutations.

BERNADETTE LABARTHE
Gestionnaire
Département plateforme appels à projets

52, avenue André Morizet - 92100 Boulogne-Billancourt
T : 01 41 10 14 08

Figure 9 - Accord de financement de l'Institut National du Cancer pour le projet STARTER, 2021

d. Mise en œuvre de la recherche

Une fois le financement obtenu, il a fallu mettre en œuvre le projet, un processus qui prend plusieurs mois, voire plus longtemps en fonction de la complexité du projet et des développements nécessaires. Ce projet étant pluridisciplinaire, il mobilise plusieurs professionnels de différents champs : chercheurs, biologistes, cliniciens, attaché de recherche clinique, biostatisticiens, enseignants en activité physique adaptée, data-manager. L'articulation entre les personnes impliquées a nécessité une véritable coordination de projet, autant à travers l'animation de réunions que par des sollicitations et un travail avec chacun pour l'élaboration et la mise en œuvre du projet.

En effet, la mise en œuvre d'un projet de recherche implique plusieurs dimensions :

- La **formalisation des documents de l'étude** : il a été nécessaire de rédiger le protocole de recherche (Figure 10), comprenant une synthèse de la littérature, les objectifs de la recherche et les critères d'évaluation, la méthodologie, la population d'étude, l'intervention détaillée, le déroulement de l'étude et les évaluations, les analyses statistiques prévues, les aspects réglementaires et les références bibliographiques ; les documents remis aux participants : une note d'information vulgarisée présentant l'étude et un consentement éclairé de participation ; un flyer de présentation de l'étude pour les médecins
- La **mise en œuvre logistique de l'étude**, à savoir le circuit des patients inclus tout au long de l'étude et l'organisation pratique avec les centres recruteurs. Cette partie était gérée en direct par l'attachée de recherche clinique que je supervisais
- Les **données pertinentes pour la recherche** : il s'agit ici de réfléchir en amont à toutes les données à collecter chez les participants qui permettront de répondre aux objectifs de la recherche, qui sont soit issues des dossiers médicaux, soit d'auto-questionnaires. Ces données ont ensuite été structurées dans une base de données répondant aux exigences de sécurité pour ce type de recherche
- Le choix d'un **logo** (Figure 11)
- Le choix définitif des **prestataires**, fait en fonction du cahier des charges souhaité, de l'estimation budgétaire et de la temporalité de réalisation puis l'accompagnement des prestataires dans la réalisation de leurs missions
- Les **démarches réglementaires**, garantissant la pertinence de la recherche en termes éthique, méthodologique, de protection des données et de balance bénéfices / risques pour les participants. Aussi, une assurance de responsabilité civile a été souscrite et l'ensemble des démarches a été réalisée pour obtenir un avis favorable d'un comité de protection des personnes et une déclaration de conformité à la CNIL

Protocole de l'étude STARTER

Etude nationale, multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée visant à évaluer l'impact d'un programme supervisé d'activité physique d'un an sur la diminution de la fatigue à long terme chez les patients atteints d'un cancer du testicule métastatique et traités par chimiothérapie

Promoteur	Centre Léon Bérard (CLB) 28 rue Laennec 69373 Lyon Cedex 08, France +33 4 78 78 28 28 +33 4 78 78 27 15
Investigateur Coordonnateur	Dr Aude FLECHON 28 rue Laennec 69373 Lyon Cedex 08, France +33 4 78 78 26 43 Aude.flechon@lyon.unicancer.fr
Centre de Coordination	CLB – Département Prévention Cancer Environnement
Version	1.1
Date	01/08/2022
Nombre total de pages	54
N° Promoteur	ET22-125
N°ID-RCB	2022-A00542-41

APPROBATION DU PROTOCOLE

Comité de Protection des Personnes « CPP Sud-Est III »	Avis favorable en date du 09/08/2022
Enregistrement Clinical Trial (http://clinicaltrials.gov/)	Date d'enregistrement : 19/10/2022 Référence : NCT05588700

Figure 10 - Protocole de l'étude STARTER



Figure 11 - Logo de l'étude STARTER

La mise en œuvre de ce projet de recherche m'a permis de mobiliser les compétences suivantes :

- *Garantir la validité des travaux ainsi que leur déontologie et leur confidentialité en mettant en œuvre les dispositifs de contrôle adaptés (bloc 2) ;*
- *Gérer les contraintes temporelles des activités d'études, d'innovation ou de R&D (bloc 2) ;*
- *Mettre en œuvre les facteurs d'engagement, de gestion des risques et d'autonomie nécessaire à la finalisation d'un projet R&D, d'études ou d'innovation (bloc 2) ;*
- *Encadrement d'équipes dédiées à des activités de recherche et développement, d'études et prospective (bloc 6) ;*
- *Animer et coordonner une équipe dans le cadre de tâches complexes ou interdisciplinaires (bloc 6).*

La mise en œuvre du projet de recherche STARTER est en cours de finalisation par les prestataires et l'étude sera ouverte au recrutement à partir de mai 2023.

e. Valorisation

Le projet de recherche a déjà été valorisé bien qu'il n'ait pas encore débuté. En effet, dans la recherche où les projets peuvent durer plusieurs années, il est fréquent de communiquer en amont sur ses recherches, notamment pour présenter la méthodologie de l'étude ou encore des résultats préliminaires.

Au niveau scientifique, plusieurs congrès en lien avec la thématique activité physique et cancer ont eu lieu, ce qui m'a donné l'opportunité de soumettre mes travaux. Ainsi, j'ai déposé un résumé (Figure 12) du protocole au congrès de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) et aux Journées d'Etudes Francophones en Activité Physique Adaptées (JEFAPA), qui ont tous deux sélectionné mon résumé pour une présentation de l'étude sous format poster (Figure 14). J'ai donc présenté le protocole de recherche STARTER auprès de la communauté scientifique lors de ces deux congrès.

En parallèle, j'ai souhaité également informer du lancement de cette étude au CLB. Le CLB dispose d'un journal interne qui permet d'informer sur les actualités de l'établissement et les nouveaux projets au niveau de la clinique et de la recherche. S'adressant à un public plus large et pas uniquement scientifique, il a été nécessaire de vulgariser l'information pour présenter le projet. Un article a été publié dans le journal interne en janvier 2023 (Figure 13).

La valorisation de l'étude m'a permis de mobiliser les compétences suivantes :

- *Rendre compte et communiquer en plusieurs langues des travaux à caractère scientifique et technologique en direction de publics ou publications différents, à l'écrit comme à l'oral (bloc 5) ;*
- *S'adapter à un public varié pour communiquer et promouvoir des concepts et démarches d'avant-garde (bloc 5).*

Etude nationale, multicentrique, randomisée, contrôlée, visant à évaluer l'impact d'un programme supervisé d'activité physique d'un an sur la diminution de la fatigue à long terme chez les patients atteints d'un cancer du testicule métastatique : protocole de l'étude STARTER

Auteurs: Olivia Pérol, Rodolf Mongondry, Renaud Meyrand, Hwayoung Noh, Amélie Anot, Aude Fléchon

Contexte

Bien que les patients atteints de tumeurs germinales du testicule (TGCT) aient un bon pronostic de survie, ces patients généralement jeunes peuvent souffrir de séquelles à court et à long terme (fatigue^{1,2}, qualité de vie altérée, toxicités cardiovasculaires, seconds cancers), notamment ceux ayant reçu de la chimiothérapie^{3,4}. Peu de programmes d'AP sont proposés à ces patients et leurs effets sur les séquelles n'ont pas été évalués⁵. Les objectifs de STARTER seront d'évaluer l'impact d'un programme d'AP sur la fatigue et les séquelles à court et à long terme.

Méthodes

STARTER est une étude prospective, nationale, multicentrique, de phase III, randomisée et contrôlée, d'un programme d'AP d'un an. 236 hommes atteints d'un TGCT devant recevoir de la chimiothérapie seront randomisés à l'intervention d'AP ou au bras contrôle. Tous les patients bénéficieront d'une montre connectée et d'une application pour suivre leur nombre de pas quotidien et remplir les auto-questionnaires. Dans le bras d'intervention, le programme d'AP sera basé sur des séances supervisées. Pendant la chimiothérapie, les séances auront lieu individuellement à l'hôpital et collectivement en visioconférence en intercure. A la fin du traitement, les patients pourront poursuivre l'accompagnement en visioconférence ou rejoindre une salle de sport partenaire. Ils bénéficieront également de quatre entretiens motivationnels individuels. Le critère d'évaluation principal (fatigue) sera évalué après 3 ans et le suivi sera de 10 ans.

Conclusion

Cette étude apportera des données sur l'impact de l'AP sur la fatigue et d'autres séquelles chez les survivants de TGCT avec un haut niveau de preuve.

Références

¹ Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjørø T, et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2015;26(10):2133-40. 23.

² Fleer J, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Hoekstra-Weebers JEHM. Quality of life of survivors of testicular germ cell cancer: a review of the literature. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* juill 2004;12(7):476-86.

³ Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, Kollmannsberger C, Motzer RJ, Schmoll HJ, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol.* sept 2011;60(3):516-26.

Figure 12 - Abstract de l'étude STARTER soumis au congrès de l'AFSOS, octobre 2022 et aux JEFAPA, mars 2023

[Starter]

Une étude sur les bénéfices de l'activité physique dans le cas de cancers du testicule

Les cancers du testicule sont les tumeurs malignes les plus fréquentes chez les hommes jeunes. Ces patients souffrent souvent de séquelles à court et à long terme (fatigue, toxicités cardio-vasculaires...).

Aujourd'hui, les bénéfices de l'activité physique (AP) pendant les traitements du cancer ont été démontrés pour améliorer la qualité de vie, la condition physique et réduire la fatigue. Pourtant, peu de programmes d'activité physique ont été proposés à cette population et les effets sur les séquelles n'ont pas été évalués. Des données montrent un lien entre l'altération du microbiote intestinal liée au traitement et les séquelles des survivants du cancer. L'activité physique est un modulateur possible du microbiote intestinal.

Une étude, nommée Starter, permet d'évaluer l'impact d'un programme d'AP sur la fatigue et les séquelles à court et à long terme, et d'étudier l'effet du microbiote intestinal modéré par l'AP sur les séquelles. Cette étude, à laquelle une dizaine de centres de lutte contre le cancer participent, est promue par le Centre Léon Bérard (investigateur coordonnateur : Docteur Aude Fléchon) et coordonnée par Prévention Cancer Environnement. L'étude a débuté fin 2022.

Les 236 participants seront des hommes avec un cancer du testicule devant recevoir une 1^{re} ligne de chimiothérapie.

Tous les participants bénéficient d'une montre connectée avec une application dédiée et des recommandations en activité physique. La moitié des patients reçoit un programme supervisé d'activité physique durant un an. Pendant la chimiothérapie, ils ont des séances à l'hôpital et des séances en visioconférence en intercure.

À la fin du traitement, ils peuvent poursuivre l'activité physique en visioconférence et/ou rejoindre une salle de sport partenaire. Quatre entretiens motivationnels seront réalisés pour accompagner les patients vers une pratique autonome. Le suivi se fera sur dix ans.

 **+ d'informations**
starter@lyon.unicancer.fr

on^léon 102 • NOVEMBRE - DÉCEMBRE 2022 •

Figure 13 - Présentation vulgarisée de l'étude STARTER dans le journal interne du Centre Léon Bérard, janvier 2023

Etude nationale, multicentrique, randomisée, contrôlée, visant à évaluer l'impact d'un programme supervisé d'activité physique d'un an sur la diminution de la fatigue à long terme chez les patients atteints d'un cancer du testicule métastatique : protocole de l'étude STARTER



Olivia Pérol^{1,2}, Hwayoung Noh^{1,2}, Rodolphe Mongondry¹, Renaud Meyrand¹, Carmen Dupuis¹, Joel Lachuer¹, Béatrice Fervers^{1,2}, Amélie Anota¹, Aude Fléchon³

¹Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon, France; ²IGGDM UMR 1206, Centre Léon Bérard, Lyon, France; ³IGGDM U1032 Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Lyon, France; ⁴Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Léon Bérard, Lyon, France; ⁵Département d'Urologie Médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, France

Contact : olivia.perol@lyon.unicancer.fr

- ◆ Nombreuses séquelles chez les patients atteints d'un cancer du testicule métastatique en lien avec la chimiothérapie
Fatigue, altération de la qualité de vie, troubles cognitifs, toxicités cardiovasculaires, second cancer
- ◆ Modification des facteurs liés au mode de vie identifiée comme un moyen de réduire les séquelles chez ces patients
- ◆ Peu de programmes d'activité physique (AP) proposés dans cette population

Contexte

- ◆ L'AP est un modulateur possible de la composition du microbiote intestinal.
- ◆ Pas de données évaluant comment le microbiote intestinal modère l'effet de l'AP sur la fatigue et d'autres effets tardifs chez ces patients

Hypothèses de recherche



Objectifs

OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer l'impact d'un programme d'AP supervisé mis en place dès le début de la première ligne de chimiothérapie sur la **fatigue** chez les patients atteints d'un cancer du testicule métastatique

évalué par le questionnaire EORTC QLQ-FA12 (dimensions de fatigue physique et cognitive), 3 ans post inclusion

OBJECTIFS SECONDAIRES

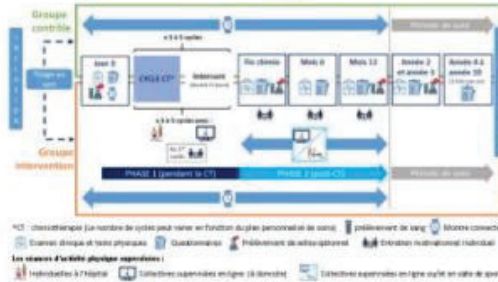
Evaluer l'impact du programme d'AP sur :

- ◆ La qualité de vie liée à la santé, cognition, anxiété/dépression, neuropathies, condition physique, rechute, qualité du sommeil, retour au travail, toxicités cardiovasculaires et deuxième cancer primaire
- ◆ Les altérations induites par la chimiothérapie au niveau microbiote intestinal et de ses métabolites
- ◆ L'effet du microbiote intestinal et de ses métabolites modulés par l'AP sur la fatigue et d'autres séquelles

Méthodologie

236 patients à recruter

- ◆ Homme ≥ 18 ans
- ◆ Atteint d'un cancer du testicule métastatique confirmé histologiquement
- ◆ 1^{ère} ligne de chimiothérapie prévue
- ◆ PS ≤ 2
- ◆ Absence de métastases osseuses instables et/ou cérébrales symptomatiques
- ◆ Pas d'atteinte du système nerveux central avec déficits neurologiques empêchant la marche
- ◆ Certificat d'aptitude à la pratique d'AP



Groupe intervention :
Programme d'activité physique **supervisé et individualisé** d'un an
Phase 1 = pendant la chimiothérapie : 2 à 4 séances par semaine à l'hôpital pendant les cures + 1 à 2 séances collectives/semaine en visioconférence en intercure
Phase 2 = à la fin de la chimiothérapie : 2 à 3 séances/semaine en visioconférence ou dans une salle de sport partenaire
4 entretiens motivationnels

✚
Pour tous les patients
Recommandations d'AP
Une montre connectée

Perspectives

- ◆ Pas d'études évaluant l'impact de l'AP sur les séquelles à court et à long terme dans cette population de jeunes patients
- ◆ Compréhension des mécanismes sous-jacents potentiels du microbiote intestinal
- ◆ Utilisation des montres connectées chez tous les patients, suivi en vie réelle de l'AP



Figure 14 - Poster de l'étude STARTER, AFSOS, octobre 2022 et JEFAPA, mars 2023

2. Activité de management

Contexte de la problématique

Dans le cadre de mes activités managériales, j'encadre des attachés de recherche clinique (ARC), en charge de l'inclusion et du suivi des patients participant aux projets de recherche, ainsi que de la collecte et la saisie des données. Chacun d'entre eux est en charge de plusieurs projets.

En tant que manager, je fais des réunions individuelles avec chacun d'entre d'eux à intervalle régulier (environ toutes les 3 semaines), où l'on aborde les projets en cours, les éventuelles difficultés rencontrés et la charge de travail.

Au fil des rencontres avec l'un des ARCs, j'ai senti une perte d'intérêt dans les tâches confiées et un manque de motivation, se traduisant notamment par une baisse de la proactivité. Cette personne occupait son poste depuis 6 ans.

Lors de son entretien annuel d'évaluation, j'ai abordé cette question pour avoir son point de vue et faire un bilan de la situation. L'ARC a confirmé une certaine lassitude dans les missions confiées après plusieurs années sur le même poste.

Stratégie managériale

Afin de remédier à cette situation il m'a fallu mettre en perspectives :

1) Les compétences, les aimer faire et les perspectives d'évolution du collaborateur

- L'ARC avait une appétence certaine pour la gestion des données. Cette tâche était déjà en partie intégrée à son poste avec la collecte et la saisie des données des patients inclus dans les projets de recherche. Dans le cadre des entretiens annuels précédents, nous avons demandé des formations sur cette thématique et l'ARC avait déjà réalisé deux formations, la première sur la gestion des bases de données Access et la seconde via un diplôme universitaire « Méthodes de gestion de bases de données en santé ». Ces formations avaient confirmé son aimer-faire dans ce domaine.

2) Les ressources nécessaires au bon fonctionnement du département dans un contexte de développement important faisant apparaitre de nouveaux besoins

- Le développement du département, avec la montée en charge du nombre de projets de recherche pris en charge a amené de nouveaux besoins et notamment en termes de data management. Le data management consiste à mettre en place une base de données pour la collecte des données d'une étude et également à « nettoyer les données » (vérifier les incohérences, leur format...) en amont des analyses statistiques. Jusqu'à présent, ces tâches étaient réalisées par les statisticiens directement en amont des analyses. Néanmoins, la charge de travail devenant plus importante et le nombre de projets plus conséquents, la création d'un poste de data manager en transversal, à temps partiel, semblait pertinente.

Mise en œuvre de la solution

La création d'un poste de data manager à mi-temps a été actée avec la direction, j'ai ensuite rédigé une fiche de poste pour définir les missions globales et spécifiques.

J'ai ensuite présenté ce projet d'évolution à l'ARC concerné, qui y était favorable.

Il a ensuite fallu vérifier l'adéquation entre les compétences de l'ARC et les missions proposées. Il apparaissait que l'ARC n'était pas complètement opérationnel en termes de programmation avec les logiciels nécessaires. J'ai donc demandé une formation spécifique pour cette personne dans le cadre d'un développement de compétences auprès du service des ressources humaines. La demande a été acceptée et l'ARC a pu réaliser cette formation.

L'ARC a donc évolué sur un poste à mi-temps de data manager tout en conservant un mi-temps d'ARC qui la satisfait actuellement. Nous avons fait le bilan ensemble de cette prise de poste lors de l'entretien d'évaluation annuel suivant. Le bilan était très positif et nous avons fixé ensemble comme perspective une évolution à moyen terme vers un poste de data manager à temps plein qui sera conditionnée par la montée en charge de l'activité du département.

Cette situation m'a permis de mobiliser les compétences suivantes du bloc 6 :

- *Construire les démarches nécessaires pour impulser l'esprit d'entrepreneuriat au sein d'une équipe ;*
- *Identifier les ressources clés pour une équipe et préparer les évolutions en termes de formation et de développement personnel ;*
- *Évaluer le travail des personnes et de l'équipe vis à vis des projets et objectifs.*

8. ANALYSE DE L'EXPERIENCE / CONCLUSION

Je travaille dans le domaine de la recherche en cancérologie depuis 15 ans au Centre Léon Bérard, dont 12 années passées sur la conception de projets. A mes débuts, bien que passionnée par l'environnement de la recherche clinique en oncologie, je ne m'étais pas imaginée devenir chercheur. J'avais envie d'exercer un métier qui me semblait « utile ». A cette époque, j'ai découvert beaucoup de choses sur l'environnement de la recherche en général et j'avais à cœur de me former sur les aspects plus pratiques, qui me permettraient de travailler dans ce domaine. Néanmoins, j'ai rapidement développé un attrait particulier pour la conception des projets de recherche.

Afin de pouvoir me diriger dans cette voie, j'ai postulé au poste **d'assistante chef de projet** à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du Centre Léon Bérard. J'ai obtenu ce poste en septembre 2011 qui m'a permis de travailler en étroite collaboration avec les chefs de projets et de m'impliquer davantage dans la conception des projets. Sur ce poste, j'ai également pu participer à la recherche de financements. Ce poste m'a permis de mettre en œuvre les méthodes et outils de la recherche et de gérer les contraintes temporelles des activités de recherche. En parallèle, j'ai entamé un master de santé publique à Paris XI, afin d'acquérir les connaissances théoriques nécessaires pour mener à bien mon projet professionnel. J'ai réalisé ce master en partie par correspondance pour pouvoir maintenir mon activité professionnelle en parallèle, mais j'allais néanmoins à Paris chaque semaine. Le fait d'avoir déjà une expérience professionnelle m'a permis d'apprécier d'autant plus le contenu des cours que je trouvais très concret. Ces deux années de master m'ont beaucoup apporté et m'ont conforté dans mon souhait de travailler dans ce domaine.

Dès l'obtention de mon diplôme de Master, j'ai eu l'opportunité de rejoindre le département Prévention Cancer Environnement du Centre Léon Bérard en tant que **chef de projet** (novembre 2013). Ce poste m'a permis de mettre en application le contenu de ma formation en participant pleinement à la conception des projets et à leur mise en œuvre de manière autonome. A cette période, j'ai eu l'opportunité de faire une thèse, opportunité que j'ai refusée par crainte de me retrouver ensuite « enfermée » dans une thématique de recherche. En effet, ces deux années de formation m'ont permis de constater une appétence particulière pour la méthodologie des projets, domaine assez transversal et qui me paraissait à ce moment-là incompatible avec la réalisation d'une thèse. J'ai néanmoins commencé à développer des projets autour de la question du repérage des expositions professionnelles chez les patients atteints de cancer. J'avais également pour mission la mise en place d'une grande étude cas-témoins au niveau national pour évaluer l'impact de l'exposition aux pesticides chez les patients atteints d'un cancer du testicule. Cette nouvelle expérience professionnelle m'a notamment permis de développer des compétences autour de la veille scientifique, ainsi que la conception et l'élaboration d'une démarche de recherche de mobiliser de nouvelles compétences pour la valorisation scientifique. J'ai également intégré une première activité de management avec l'encadrement d'une assistante de recherche clinique. Ce nouveau département que j'ai intégré, constitué de davantage de chercheurs, m'a apporté une nouvelle vision de la recherche, très dynamique et stimulante.

En 2017, la croissance du département a nécessité une réorganisation des activités et m'a donné l'opportunité de devenir **responsable des recherches impliquant la personne humaine** et ainsi d'élargir mon périmètre et d'intégrer des missions transversales. D'une part, la poursuite et le développement sur le territoire national de mes travaux de recherche autour des cancers professionnels et de l'étude cas-témoins, m'ont amené à renforcer mes compétences dans le développement et la mise en œuvre de projets de recherche complexes et la valorisation scientifique mais également à développer des réseaux de coopération scientifique et mettre en œuvre des travaux pluridisciplinaires. D'autre part, j'ai élargi mon périmètre managérial avec l'encadrement de six

collaborateurs, intégrant ainsi des chefs de projets et des missions d'accompagnement dans la mise en place des projets de recherche. C'est dans ce contexte que mes thématiques de recherche se sont diversifiées et m'ont permis de travailler sur l'activité physique pendant les traitements du cancer. De plus, j'ai développé de nouvelles compétences managériales à travers l'encadrement, l'animation et la coordination d'une équipe. J'ai également renforcé mon activité dédiée à la recherche de financements et la réponse aux appels d'offres, avec en plus de mes propres demandes, la relecture et la validation des demandes de mes collaborateurs. Cette évolution m'a également permis d'intégrer le comité de pilotage du département et ainsi de participer à la définition et au déploiement de la stratégie. J'ai également eu en charge la gestion budgétaire des comptes de recherche du département et je suis devenue référente RGPD du département au CLB. Cette période m'a permis de m'ancrer encore davantage dans la recherche et de découvrir un véritable intérêt pour le management, notamment sur les aspects d'accompagnement et de montée en compétences des collaborateurs.

La poursuite de la croissance du département ainsi que l'intégration à part entière de la prévention dans nos missions ont amené une nouvelle réorganisation en octobre 2019, qui m'a permis de devenir **responsable de l'axe « Prévention secondaire et tertiaire »**. Ce changement a entraîné une montée en charge de mes activités de management avec un périmètre de 27 collaborateurs en supervision et un accompagnement dans la mise en place des projets renforcé. Concernant mon activité de recherche, elle est désormais principalement dédiée à la réflexion sur de nouveaux projets, la recherche de financements et la valorisation scientifique. J'ai à présent délégué la mise en œuvre concrète des projets sur le terrain et supervise cette partie-là. La mise en œuvre de la stratégie du département, en constante évolution, et son déploiement au sein des équipes occupe une bonne partie de mon activité. Cela a nécessité le développement de compétences et notamment le fait de s'adapter en permanence aux nécessités de la recherche et d'impulser une dynamique collective pour fédérer les équipes autour d'objectifs communs. Mes activités de management m'ont également amenée à accompagner des doctorants dans leur projet de thèse, ce qui me plaît beaucoup puisque cela me permet de travailler à la fois sur la conception de projets de recherche et sur l'accompagnement humain et la transmission de savoirs.

L'ensemble de mes expériences professionnelles m'a permis d'acquérir des compétences des blocs 1, 2, 3, 4, 5 et 6 de l'arrêté du 22 février 2019 définissant les compétences des diplômés du doctorat.

Au final, bien que la réalisation d'une thèse de sciences n'était pas une évidence pour moi au début de ma carrière, mes expériences professionnelles et les rencontres humaines que j'ai pu faire m'ont permis de faire murir ce projet au fil des années et de finalement souhaiter le concrétiser.

Au-delà de la mise en œuvre de projets de recherche, j'ai à cœur de pouvoir accompagner mes collaborateurs et de transmettre mes connaissances et mon expérience. J'espère à terme pouvoir le faire par l'encadrement de futurs doctorants avec la perspective d'une habilitation à diriger les recherches.

DECLARATION SUR L'HONNEUR

A remplir obligatoirement

Code de l'Education art L613-3, R613-33, R613-34, R613-35

Je soussigné(e) Olivia PEROL

- déclare sur l'honneur que toutes les informations fournies sont exactes et que la présente candidature à la validation des acquis de l'expérience en vue de l'obtention du (Diplôme visé) Doctorat de Sciences constitue l'unique demande pour ce diplôme pour la même année civile.

« Un candidat ne peut déposer, au cours de la même année civile et pour un même diplôme, qu'une seule demande et ne peut en saisir qu'un seul établissement. »

- Je m'engage également à ne pas présenter plus de trois candidatures à la validation des acquis de l'expérience pour des diplômes, certificats ou titres différents durant la présente année civile.

« S'il postule des diplômes différents, le candidat ne peut au total déposer plus de 3 demandes de validation au cours de la même année civile. »

La loi punit quiconque se rend coupable de fausses déclarations :

« constitue un faux toute altération frauduleuse de la vérité, de nature à causer un préjudice et accomplie par quelque moyen que ce soit, dans un écrit ou tout autre support d'expression de la pensée qui a pour objet ou qui peut avoir pour effet d'établir la preuve d'un droit ou d'un fait ayant des conséquences juridiques.

Le faux et l'usage de faux sont punis de trois ans d'emprisonnement et de 45000 euros d'amende (*code pénal, art.441-1*).

Le fait de se faire délivrer indûment par une administration publique ou par un organisme chargé d'une mission de service public, par quelque moyen frauduleux que ce soit, un document destiné à constater un droit, une identité ou une qualité ou à accorder une autorisation, est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30000 euros d'amende » (*code pénal art.441-6*).

- Je m'engage à financer ou faire financer, en totalité, ma démarche de VAE, en remplissant la fiche d'informations financières.

Fait à Lyon le 12/04/2023

Signature du candidat :

