Rôle des facteurs professionnels dans les cancers de la prostate : études EPICAP, PROtEuS et MCC-SPAIN

Auteur : A. C. Wendy BIJOUX

Résumé

En dépit d'une diminution du taux de mortalité lié au cancer de la prostate depuis ces dernières décennies dans les pays industrialisés, en raison des avancées diagnostiques et thérapeutiques considérables, le cancer de la prostate demeure le cancer masculin le plus fréquent et représente un fardeau socioéconomique important. Cependant, son étiologie demeure largement inconnue. Le rôle potentiel des facteurs de risque environnementaux et professionnels a été évoqué dans la littérature mais les résultats sont discordants.

Mes travaux de thèse ont cherché à étudier le rôle des facteurs professionnels dans la survenue du cancer de la prostate à partir de trois études cas-témoins en population générale. Les résultats ont montré un excès de risque de cancer agressif de la prostate chez les médecins, dentistes et vétérinaires, les pêcheurs, chasseurs et travailleurs assimilés et les membres des forces armées et une augmentation du risque de cancer faiblement agressif dans les professions des services de protection, particulièrement chez les pompiers et les policiers qui ont fait du travail de nuit à long terme et du travail de nuit rotatif.

Dans cette note interdisciplinaire, des leviers d'actions tant auprès des travailleurs et de leurs employeurs, des médecins du travail, des pouvoirs publics que des chercheurs seront proposés en regard des résultats de mes travaux de thèse, en vue de la prévention de ce cancer.

Contexte

En 2020, près de 1,4 million de nouveaux cas de cancer de la prostate ont été estimés au niveau mondial. Dans plus de 112 pays, c'est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les hommes, y compris en France, en Espagne ou au Canada. De plus, il est la première cause de décès par cancer chez les hommes dans 48 pays, la deuxième cause en France et au Canada et la troisième en Espagne (1). Dans la plupart des pays industrialisés, une augmentation rapide des taux d'incidence a été observée à la fin des années 80, suite à l'introduction généralisée du dépistage massif du cancer de la prostate grâce à l'antigène

prostatique spécifique (PSA). Cette augmentation a été suivie d'une forte réduction en quelques années, reflétant probablement une diminution de la détection des cancers latents en population générale et des changements dans les recommandations concernant le dépistage chez des patients asymptomatiques. Parallèlement, les taux de mortalité ont diminué dans la plupart des pays industrialisés depuis le milieu des années 1990, réduction probablement liée aux évolutions considérables en matière de moyens thérapeutiques et diagnostiques (2,3).

Néanmoins, le cancer de la prostate impose encore aujourd'hui un fardeau économique important à la société, aux victimes et à leurs proches. Son cout social était estimé en 2009 à 7% de tous les cancers, soit 8,43 milliards d'euros, derrière les cancers les plus couteux dans l'Union Européenne à savoir le cancer des poumons, du sein et le cancer colorectal (4). Mis à part les couts médicaux et non médicaux liés au dépistage, au diagnostic et aux traitements de ce cancer, une perte de productivité énorme est liée à sa survenue, en raison de la mortalité précoce relative aux formes agressives, survenant notamment chez les hommes de moins de 50 ans, et de son importante morbidité accompagnée de lourdes séquelles liées aux traitements (5). Cependant, les seuls facteurs de risque connus sont l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de ce cancer.

Des études de migrants ont suggéré que des facteurs liés au mode de vie, environnementaux ou professionnels pourraient être impliqués dans le développement du cancer de la prostate (6–10). En effet, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a pointé des associations possibles entre ce cancer et certaines professions, notamment les agriculteurs, les travailleurs des métaux lourds, les pompiers ou les travailleurs de nuit (11–13). De plus, certains groupes de travailleurs seraient bien plus à risque que d'autres, étant donné que la probabilité d'exposition à certains agents reconnus ou soupçonnés comme étant cancérogènes est plus élevée dans certaines professions, contribuant ainsi à l'accroissement des inégalités sociales de santé (14). Par ailleurs, les comportements liés au dépistage des cancers, dont le cancer de la prostate, peuvent être différents selon les professions (15), ce qui augmenterait le risque de diagnostic précoce et de sur-traitement par rapport à la population générale. De plus, les facteurs associés à l'agressivité de ce cancer ont rarement été pris en compte dans les précédentes études. Dans ce contexte, nous avons étudié le rôle des facteurs professionnels dans la survenue du cancer de la prostate, avec un intérêt particulier pour les cancers agressifs, à partir des données de trois études cas-témoins en population générale : EPICAP (EPIdémiologie des CAncers de la Prostate), PROtEuS (*Prostate cancer & Environment Study*) et MCC-SPAIN (*MultiCase-Control study in common tumors in SPAIN*).

Principaux résultats des travaux de thèse

Nous avons d'abord évalué le risque de cancer de la prostate dans un large éventail de professions et de sous-groupes peu étudiés dans la littérature à partir des données de l'étude cas-témoins française EPICAP (16) afin d'identifier les professions qui devraient faire l'objet d'études ultérieures plus approfondies et d'émettre des hypothèses sur des expositions spécifiques à certaines professions, possiblement impliquées dans le développement de ce cancer. Ces analyses, réalisées sur 818 cas dont 182 cas agressifs (22,6%) et 875 témoins, ont permis d'observer une augmentation du risque de cancer agressif de la prostate chez les médecins, dentistes et vétérinaires, les pêcheurs, chasseurs et travailleurs assimilés et les membres des forces armées, particulièrement en cas d'emploi pendant 10 ans ou plus (17).

Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un lien entre certaines professions et le risque de cancer de la prostate, bien que la durée d'exposition en années à ces professions et l'agressivité du cancer n'aient pas toujours été prises en compte dans la littérature. Néanmoins, une étude cas-témoins récente a également rapportée une augmentation du risque de cancer agressif de la prostate chez les travailleurs employés au moins une fois dans les professions médicales et chez les membres des forces armées (18).

Puis, nous avons évalué le risque de cancer de la prostate dans les professions des services de protection (regroupant les pompiers, les policiers, les gardiens de prison/agents de sécurité et les membres des forces armées), particulièrement exposées dans leur environnement de travail à différents agents chimiques, biologiques ou physiques -potentiellement cancérogènes ou à effets perturbateurs endocriniens reconnus-, au stress chronique intense et au travail de nuit et plus enclins au dépistage précoce, en ayant recours à une plus grande taille d'échantillon obtenue à partir des données poolées d'EPICAP mais aussi de PROtEuS (19,20) et de MCC-SPAIN (21), études ayant des protocoles similaires à EPICAP et réalisées respectivement au Canada et en Espagne. Les analyses poolées, basées sur 3 859 cas dont 893 cas agressifs (23,4%) et 4 359 témoins, ont rapporté une augmentation du risque de cancer faiblement agressif dans les professions des services de protection exercées 10 ans ou plus, particulièrement chez les pompiers. Un excès de risque de cancer faiblement agressif a également été retrouvé chez les policiers et les inspecteurs de la police judiciaire et détectives employés moins de 10 ans.

Ces résultats confirment l'excès de risque de cancer de la prostate chez les pompiers observé dans les études précédentes, tout en montrant également une augmentation du risque de

cancer faiblement agressif dans d'autres sous-groupes de professions des services de protection peu étudiés dans la littérature. En outre, une méta-analyse publiée en 2017 a montré un risque plus élevé de cancer de la prostate (indépendamment de l'agressivité) chez les travailleurs employés au moins une fois comme pompiers ou policiers ; néanmoins, les autres sous-groupes de professions des services de protection n'ont pas été pris en compte dans cette étude (22). Plus récemment, la dernière monographie du CIRC sur le risque de cancers chez les pompiers a permis de classer cette profession comme cancérogène (Groupe 1) pour l'Homme ; classement basé sur l'existence de preuves suffisantes chez l'Homme pour le mésothéliome et le cancer de la vessie mais de preuves limitées chez l'Homme pour le mélanome, le lymphome de Hodgkin, le cancer du côlon, des testicules et le cancer de la prostate (11).

Les mécanismes sous-jacents impliqués dans le risque élevé de cancer de la prostate dans les professions des services de protection n'ont pas encore été établis. Néanmoins, l'hypothèse suggérée de manière récurrente dans la littérature concerne le rôle du travail de nuit, effectué par les hommes impliqués dans les professions des services de protection. Certaines hypothèses biologiques plausibles ont été formulées concernant l'effet de l'exposition au travail de nuit dans l'apparition des cancers (23). La suppression de la mélatonine, induite par l'exposition des travailleurs de nuit à la lumière artificielle, pourrait entraîner une augmentation de la mutagenèse et des dommages oxydatifs, une réduction de la réparation de l'ADN et une suppression immunitaire accrue avec un changement de la régulation des cytokines inflammatoires vers celles qui sont plus susceptibles de promouvoir le cancer. La diminution des niveaux de mélatonine pourrait également induire la production continue de testostérone, ce qui pourrait jouer un rôle dans la cancérogénèse d'un organe hormono-dépendant comme la prostate. De plus, le rôle des gènes de « l'horloge » biologique dans la régulation de la cancérogenèse est désormais établi. Chez les individus normaux, les gènes de « l'horloge », en particulier PER1 (Period 1)/PER2 (Period 2) et BMAL1 (brain and muscle ARNT-like 1), sont exprimés de manière rythmique circadienne. Cette rythmicité serait perdue chez les patients atteints de cancer de la prostate, et la mélatonine peut réguler les niveaux de BMAL1, rétablissant ainsi la fonction circadienne. En outre, la diminution de l'exposition à la lumière du jour imposée par le travail de nuit réduit la production de vitamine D et il a été démontré que la forme biologiquement active de la vitamine D inhibe la prolifération des cellules cancéreuses (23).

De plus, sur la base de preuves suffisantes chez l'animal mais limitées chez l'Homme pour le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer de la prostate, en 2019, le CIRC a classé le travail de nuit comme probablement cancérogène pour l'Homme (Groupe 2A) (12). Tout

comme rapporté dans des études précédentes, la prévalence du travail de nuit était significativement plus élevée dans les professions des services de protection comparée aux autres professions (65,4% *vs* 27,4%) dans nos analyses poolées. L'étude de l'influence du travail de nuit dans les associations entre les professions des services de protection et le risque de cancer de la prostate dans l'étude poolée a montré une augmentation du risque chez les hommes employés dans les professions des services de protection qui ont fait du travail de nuit au moins une dizaine d'années ou du travail de nuit rotatif, particulièrement chez les pompiers et les policiers, comparés à ceux n'ayant jamais travaillé de nuit. Néanmoins, d'autres études sont encore nécessaires pour confirmer ces résultats étant donné que notre étude poolée est la première à avoir étudié un potentiel effet modificateur du travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate dans plusieurs sous-groupes de professions des services de protection.

Perspectives – Approches d'amélioration possibles

Approfondir les recherches sur les facteurs de risque modifiables et accessibles à la prévention du cancer de la prostate demeure indispensable afin de diminuer son important cout humain et économique. De par l'identification, dans un premier temps, des professions les plus à risque de cancer agressif de la prostate dans l'étude EPICAP, puis du sur-risque de ce cancer chez les travailleurs des professions des services de protection, particulièrement exposés au travail de nuit à long terme et au travail de nuit rotatif dans l'étude poolée, les résultats issus de mes travaux de thèse contribuent à suggérer des approches d'amélioration pour la prévention du cancer de la prostate.

1) Actions visant à prévenir le cancer agressif de la prostate chez les médecins, dentistes et vétérinaires, des pêcheurs, chasseurs et travailleurs assimilés et des membres des forces armées

Les résultats issus de cette thèse inviteraient à une meilleure sensibilisation des médecins, dentistes et vétérinaires, des pêcheurs, chasseurs et travailleurs assimilés et des membres des forces armées ainsi que leurs employeurs quant à leur excès de risque de cancer agressif de la prostate en cas d'emploi à long terme, en vue d'une adaptation du suivi de ces derniers par la médecine du travail tout au long leur carrière.

Ces résultats suggèrent aussi la nécessité de mener des recherches plus approfondies dans la caractérisation des expositions professionnelles propres à ces professions, notamment par l'application de matrices emplois-expositions ou par l'approche par expertise réalisée par des

hygiénistes industriels (24) afin d'étudier le risque de ce cancer de la prostate dans ces professions de manière plus exhaustive, tout en tenant compte de l'agressivité de ce cancer. L'identification de ces agents potentiellement cancérogènes ou à effets perturbateurs endocriniens reconnus inciterait les pouvoirs publics à élaborer des recommandations quant à la réduction ou l'élimination de ces agents dans l'environnement de travail de ces groupes de professions.

2) Actions visant à prévenir le cancer faiblement agressif de la prostate dans les professions des services de protection

Les travailleurs des professions des services de protection étant soumis à des examens de santé réguliers obligatoires au cours de leur carrière, la probabilité d'un diagnostic précoce de cancer de la prostate reste élevée comparativement à la population générale (25). De plus, l'excès de risque de ce cancer était particulièrement observé pour la forme faiblement agressive dans notre étude poolée, ce qui n'écarte pas la possibilité d'un biais de détection. Par conséquent, ces résultats inviteraient les médecins du travail à être plus vigilants concernant le risque de sur-diagnostic dans ces professions et à adapter le suivi de ces travailleurs, tout en sensibilisant ces derniers à leur risque de détection précoce.

Différents facteurs potentiellement cancérogènes présents dans l'environnement professionnel des travailleurs des professions des services de protection pourraient être à l'origine de l'excès de risque observé dans notre étude. De ce fait, nos résultats inciteraient à la mise en place d'études caractérisant les expositions professionnelles spécifiques à ces professions et potentiellement cancérogènes afin d'élaborer des stratégies permettant leur réduction ou leur élimination.

Les résultats de notre étude souligneraient également la nécessité de veiller à l'application des recommandations de bonnes pratiques déjà élaborées par certaines agences telles que l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) et le CCHST (Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail), particulièrement pour les pompiers, les policiers et les agents de sécurité, en vue de réduire l'excès de risque de cancer de la prostate dans ces professions (26–28).

3) Actions visant à adapter la durée en années d'exposition et le type d'horaire de travail de nuit dans les professions des services de protection

Les travailleurs des professions des services de protection étant plus exposés au travail de nuit durant de nombreuses années de leur carrière par rapport à la population générale, une meilleure adaptation des horaires et des postes de travail seraient indispensables afin de

diminuer leur risque de cancer de la prostate. Tout comme les recommandations de prévention préconisées par l'ANSES ou le CCHST (26,27), il serait important notamment de privilégier les horaires de travail qui minimisent le nombre de nuits consécutives, de prévoir un minimum de 11 heures de repos entre deux postes, d'ajuster la longueur du poste de nuit en fonction de la pénibilité des tâches et d'agencer la nature des tâches avec les capacités fonctionnelles des travailleurs, de concilier les horaires de travail avec l'exercice des responsabilités familiales et sociales et d'offrir la possibilité aux travailleurs de revenir à un horaire de jour, à n'importe quel moment de leur carrière.

Par ailleurs, depuis le décret n° 2021-1724 du 20 décembre 2021, le cancer de la prostate lié à l'exposition aux pesticides, pendant 10 ans ou plus, a été inscrite aux tableaux des maladies professionnelles, suite à l'expertise de l'ANSES basée sur plusieurs études de cohortes et méta-analyses montrant un excès de risque chez les agriculteurs et des données mécanistiques cohérentes avec le rôle des pesticides dans la cancérogénèse de la prostate (29,30). Néanmoins, au regard des données actuelles et aux résultats de notre étude, le cancer de la prostate lié à d'autres expositions professionnelles potentiellement cancérogènes telles le travail de nuit (fréquemment réalisé dans les professions des services de protection) mériteraient d'être évaluées en vue d'une probable reconnaissance juridique en tant que maladie professionnelle.

Conclusion

Les travaux de recherche menés dans le cadre de cette thèse soutiennent les preuves en faveur d'un lien entre l'exercice de certaines professions et le risque de cancer de la prostate, notamment dans les professions des services de protection exposées au travail de nuit à long terme et au travail de nuit rotatif. Ces résultats renforcent la nécessité de faire appliquer les recommandations préconisés par les pouvoirs publics en vue de préserver la santé des travailleurs des professions des services de protection. Enfin, la mise en place de méthodes visant à adapter les horaires et les postes de travail pour les hommes les plus à risque et le déploiement de moyens permettant d'améliorer le suivi de ses sous-groupes professionnels demeurent indispensables.

Références

1. GLOBOCAN I. Cancer today [Internet]. 2020 [cited 2022 May 2]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/home

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.

3. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer. Prog Urol. 2020 Nov;30(12S):S136–251.

4. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1165–74.

5. Kanso C, Etner J, Debré B, Zerbib M. [Prostate cancer: medicoeconomic aspects]. Prog Urol. 2010 Feb;20(2):85–90.

6. Miller BA, Chu KC, Hankey BF, Ries LAG. Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and Pacific Islander populations in the U.S. Cancer Causes Control. 2008 Apr;19(3):227–56.

7. McCracken M, Olsen M, Chen MS, Jemal A, Thun M, Cokkinides V, et al. Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese ethnicities. CA Cancer J Clin. 2007 Aug;57(4):190–205.

8. Luo W, Birkett NJ, Ugnat AM, Mao Y. Cancer incidence patterns among Chinese immigrant populations in Alberta. J Immigr Health. 2004 Jan;6(1):41–8.

9. Maskarinec G, Noh JJ. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. Ethn Dis. 2004;14(3):431–9.

10. Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? Epidemiol Rev. 2001;23(1):3–13.

11. Demers PA, DeMarini DM, Fent KW, Glass DC, Hansen J, Adetona O, et al. Carcinogenicity of occupational exposure as a firefighter. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):985–6.

12. IARC Monographs Vol 124 group. Carcinogenicity of night shift work. Lancet Oncol. 2019 Aug;20(8):1058–9.

13. IARC. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100C [Internet]. Lyon, France; 2012 [cited 2020 May 28]. 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

14. Musu T, Vogel L. Cancer et travail : comprendre et agir pour éliminer les cancers professionnels [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 16]. 283 p. Available from: https://www.etui.org/fr/publications/livres/cancer-et-travail-comprendre-et-agir-pour-eliminer-les-cancers-professionnels

15. Peters CE, Villeneuve PJ, Parent MÉ. Occupation as a predictor of prostate cancer screening behaviour in Canada. J Med Screen. 2020 Dec;27(4):215–22.

16. Menegaux F, Anger A, Randrianasolo H, Mulot C, Laurent-Puig P, Iborra F, et al. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. BMC Cancer. 2014 Feb 19;14:106.

17. Bijoux W, Cordina-Duverger E, Balbolia S, Lamy PJ, Rebillard X, Tretarre B, et al. Occupation and prostate Cancer risk: results from the epidemiological study of prostate cancer (EPICAP). Journal of Occupational Medicine and Toxicology. 2022 Feb 7;17(1):5.

18. Adler C, Friesen MC, Yeboah ED, Tettey Y, Biritwum RB, Adjei AA, et al. Usual adult occupation and risk of prostate cancer in West African men: The Ghana Prostate Study. Occup Environ Med. 2019 Feb;76(2):71–7.

19. Blanc-Lapierre A, Sauvé JF, Parent ME. Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study. Occup Environ Med. 2018 Aug;75(8):562–72.

20. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent MÉ. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. BMC Public Health. 2015 Sep 18;15:913.

21. Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Martín V, Llorca J, Moreno V, et al. Population-based multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain): rationale and study design. Gac Sanit. 2015 Aug;29(4):308–15.

22. Sritharan J, Pahwa M, Demers PA, Harris SA, Cole DC, Parent ME. Prostate cancer in firefighting and police work: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. Environ Health. 2017 Nov 17;16(1):124.

23. Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. Med Hypotheses. 2011 Sep;77(3):430–6.

24. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. Occup Environ Med. 2002 Sep;59(9):575–93; discussion 594.

25. Jakobsen J, Veierød MB, Grimsrud TK, Fosså SD, Hammarström B, Kjærheim K. Early detection of prostate cancer in firefighters: a register-based study of prognostic factors and survival. Occup Environ Med. 2022 Mar;79(3):200–6.

26. ANSES. État des lieux sur les risques sanitaires liés aux activités des sapeurs-pompiers [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cited 2022 Jul 24]. Available from: https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9tat-des-lieux-sur-les-risques-sanitaires-li%C3%A9s-aux-activit%C3%A9s-des-sapeurs-pompiers

27. CCHST C canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Policier : Réponses SST [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.cchst.ca/oshanswers/occup_workplace/police.html

28. INRS. Evaluation et prévention des risques chez les agents de sécurité - Article de revue - INRS [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 24]. Available from: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20113

29. Légifrance. Décret n° 2021-1724 du 20 décembre 2021 révisant et complétant les tableaux de maladies professionnelles annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime [Internet]. 2021-1724. Sect. 37 décembre, 2021. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044538004

30. ANSES. Expositions professionnelles aux pesticides et cancer de la prostate : l'Anses rend son premier rapport d'expertise pour la reconnaissance des maladies professionnelles [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2021 [cited 2023 Mar 19]. Available from: https://www.anses.fr/fr/content/expositions-professionnelles-aux-pesticides-et-cancer-de-la-prostate-l%E2%80%99anses-rend-son