



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département du Vivant et de l'Environnement

Polycopié : Cours
Module : Xénobiotiques et pathologies tumorales
Parcours : Master 2 : Toxicologie fondamentale et appliquée
Enseignante : Dr. TAHARI Zineb

2021/2022

Intitulé du Master: Toxicologie fondamentale et appliquée

Semestre : S 03

Intitulé de l'UE: UEF1

Intitulé de la matière 2 : Xénobiotiques et pathologies tumorales

Crédits : 06

Coefficients : 03

Objectifs de l'enseignement

Le module en question traite des différents aspects de la toxicologie et leurs effets sur l'oncogénèse, ainsi que les différents types de cancers.

Connaissances préalables recommandées

Les candidats doivent justifier d'un diplôme de Licence dans les disciplines demandées et avoir suivi tout le cursus prévu dans cette spécialité (modules de Toxicologie et d'Ecotoxicologie). Ils doivent aussi justifier un niveau minimum dans les disciplines de Biologie Cellulaire, Biochimie et Chimie.

Contenu de la matière:

- Etude de la cancérogénèse
- Bases de l'oncogénèse : Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur; progression tumorale
- Systèmes d'analyse de l'oncogénèse : systèmes in vitro et in vivo. Modèles animaux de cancer.
- Dépôt des particules et migration; réponse inflammatoire. Biopersistance dans le poumon.
- Cancers principalement liés aux expositions par inhalation : cancers broncho-pulmonaires, ..
- Particules minérales et inorganiques; effets cancérogènes pour l'appareil respiratoire
- Cancer des voies aéro-digestives
- hémopathies malignes, système nerveux central
- Cancérologie professionnelle. Etude de cas : Mutagénèse, carcinogénèse et tératogénèse

Autres : Etude des cas- Workshop- Atelier

Mode d'évaluation : Contrôles Ecrit ou/et Orale,

Références Livres et photocopiés, sites Internet , etc :

- Pathologie tumorale rénale. Lroy M. et Rioux-LeclercqN., 2014. Elsevier-Masson, 272p.
- Pathologie cutanée tumorale. Wechsler J. et al., 2019. Sauromp medicina, 256p
- Anomalies moléculaires des cancers. Leroy K., De Cremoux P., 2014. Jhon libbey eurotext.276p.

Remarque

Ce photocopié représente 80% de tout le programme, les 20% ont été visualisés sous format vidéo.

I. La cellule normale: RAPPELS

En culture cellulaire, on appelle cellules normales, des cellules qui ne diffèrent en aucune façon de celles trouvées dans un organisme sain et intact. Par définition, les cellules normales ont un caryotype euploïde, normal, ne comportant aucune anomalie chromosomique de nombre ou de structure visualisable par cytogénétique.

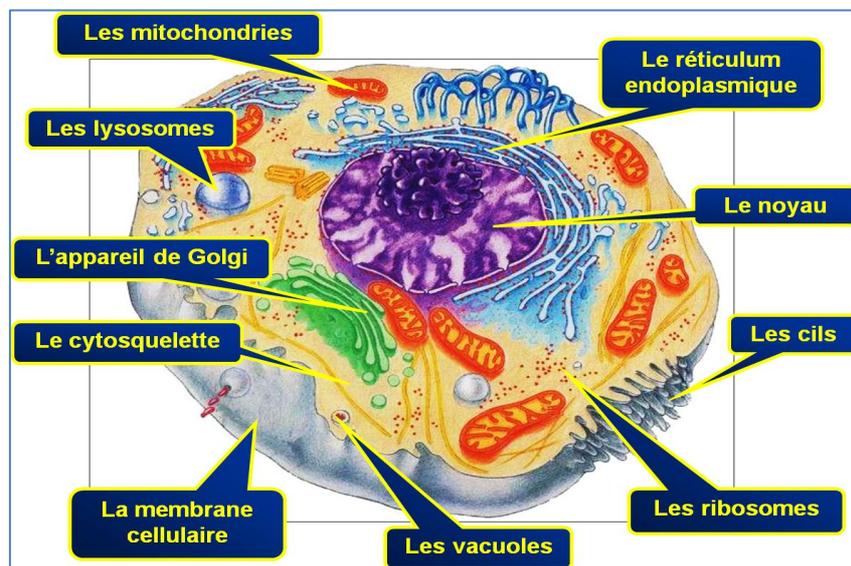


Figure 1: Ultrastructure d'une cellule animale

La cellule normale est issue d'une cellule initiale souche. Cette cellule initiale se divise et produit deux autres cellules qui peuvent se différencier.

Au fur et à mesure de la différenciation, les cellules perdent leur pouvoir de multiplication. Les cellules mûres entrent en sénescence et meurent par apoptose (suicide programmé)

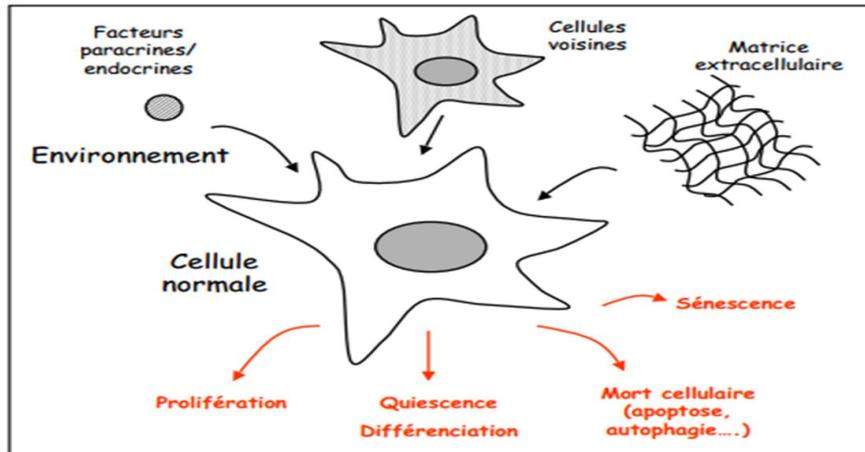


Figure 2: Communication et comportement d'une cellule normale dans son environnement.

Plus de 60 milles milliards de cellule composent les tissus constituant nos organes : foie, poumon, cœur , etc. ,,

Lorsque le corps en a besoin, nos cellules se dédoublent, en remplaçant les cellules en fin de vie ou défailantes, ce qui permet à nos tissus de conserver, au fil du temps leurs formes et leurs fonctions respectives.

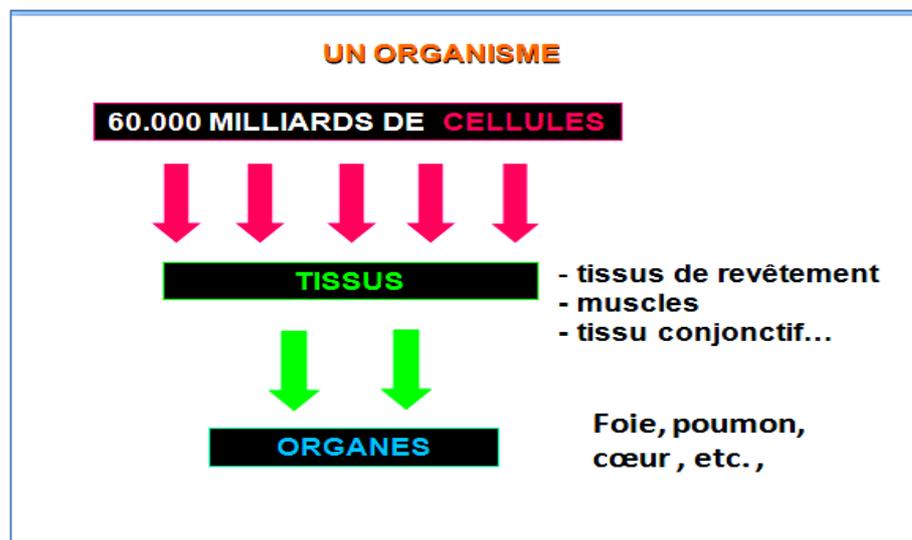


Figure 3 : Niveaux de structuration d'un organisme

Toute cellule est donc programmée pour se multiplier et mourir. Ce programme complexe et ordonné est commandé par le centre de la cellule: le noyau, qui reçoit ses ordres de nos gènes à travers l'ADN contenus dans les chromosomes.

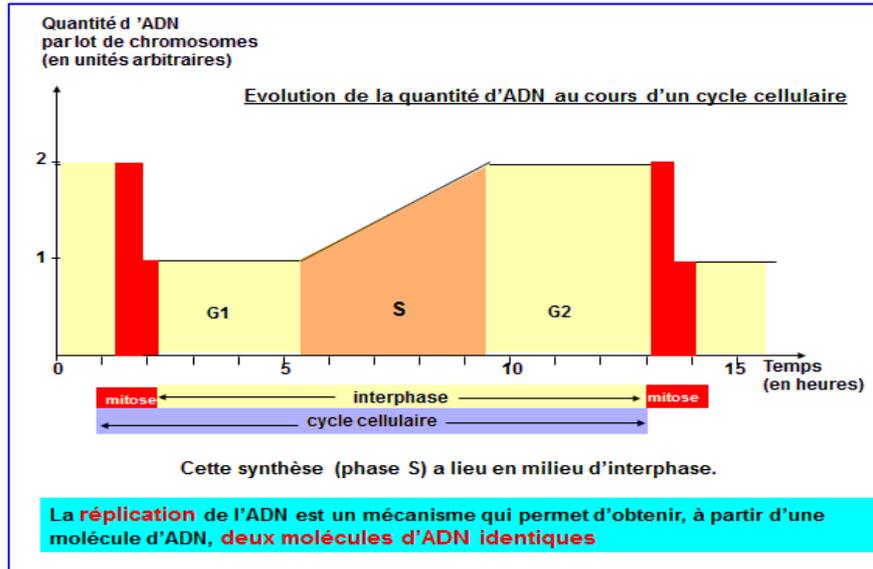


Figure 4 : Evolution de la quantité d'ADN au cours d'un cycle cellulaire

La mitose est un processus conservateur de **l'information génétique**. Le cycle cellulaire est essentiellement constitué de deux temps, l'**interphase**, au cours de laquelle les chromosomes sont répliqués, et la **mitose**, au cours de laquelle les chromosomes se répartissent équitablement entre les deux cellules-filles. La division cellulaire est un processus essentiel au développement embryonnaire, mais également vital pendant toute la vie de l'organisme adulte.

Les phases du cycle cellulaire se répartissent (selon les espèces et le type cellulaire) en moyenne, de la façon suivante :

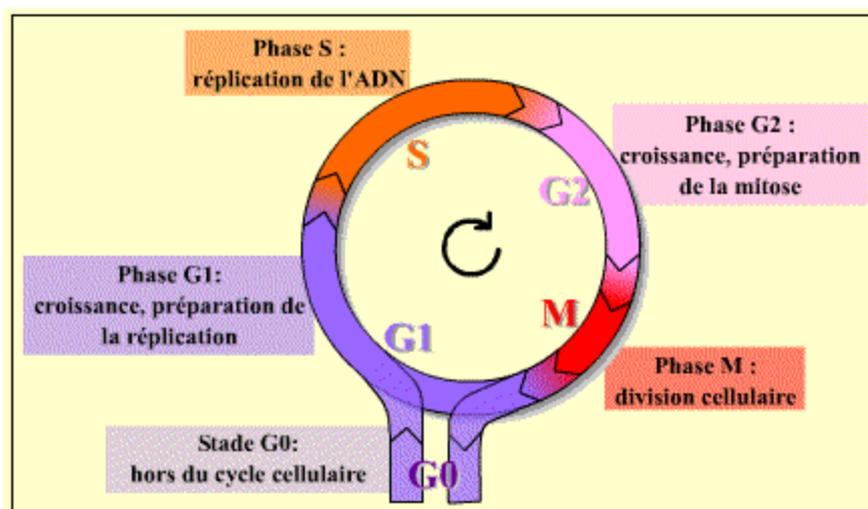


Figure 5 : Les quatre phases du cycle cellulaire et la phase G0

Il arrive occasionnellement qu'une anomalie de régulation de la division apparaisse dans une cellule en cycle. Cette anomalie transmissible libère la cellule des multiples régulations qui limitent ses capacités de division. L'apparition de ces anomalies est favorisée par les produits cancérigènes (tabac, amiante, etc.). Une fois ces anomalies établies, la cellule devient « cancéreuse ».

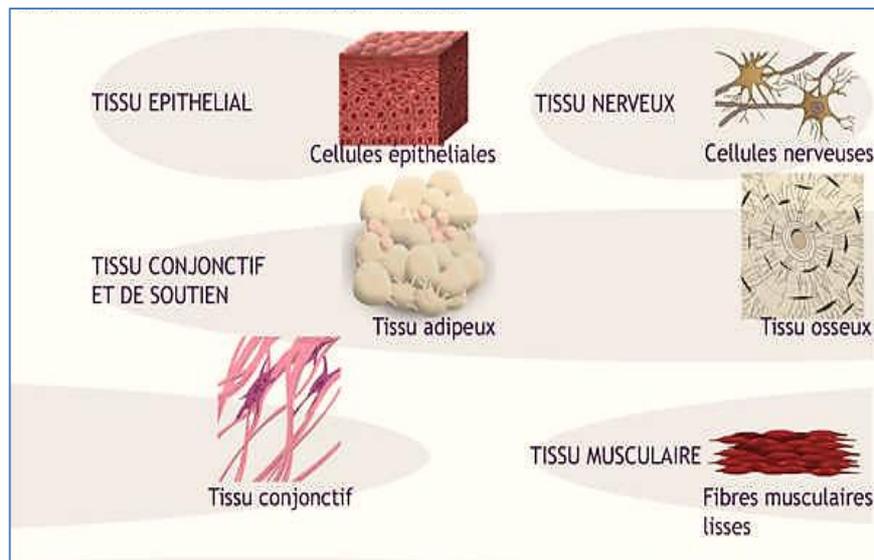


Figure 6 : Différentes formes de tissus

Le concept de tissu a été inauguré fin XVII^{ème} / début XVIII^{ème} par Xavier Bichat. On distingue plusieurs familles de tissus, qui sont étudiés dans le cadre de l'histologie générale :

- Le tissu épithélial
- Le tissu conjonctif
- Le tissu musculaire
- Le tissu nerveux
- Le tissu osseux
- Le tissu adipeux

L'étude des tissus est cruciale dans la détermination du type de cancer.

II. Cellule cancéreuse

1. Etymologie et mythe

Le mot cancer vient du grec « karkinos » qui veut dire crabe. Cette maladie faisait penser à la douleur causée par les pinces d'un crabe.

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle. En fait, elle est aussi ancienne que l'humanité. Par exemple, on a trouvé des traces de cancer sur des momies Égyptiennes et des Dinosaures.

2. Introduction

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation). Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d'une seule cellule (monoclonale). Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'altérations de leur génome (génotype). Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales). Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (variabilité du phénotype des sous-clones). Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques.

3. Caractères généraux de la cellule cancéreuse

3.1. Modifications fonctionnelles et morphologiques

D'un point de vue fonctionnel on reconnaît aux cellules cancéreuses des propriétés communes qui les différencient des cellules normales :

- ❖ Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) provenant de l'environnement ;
- ❖ Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs ;
- ❖ Résistance à l'apoptose ;
- ❖ Prolifération illimitée (perte de la sénescence) ;
- ❖ Capacité à induire l'angiogénèse ;
- ❖ Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique.

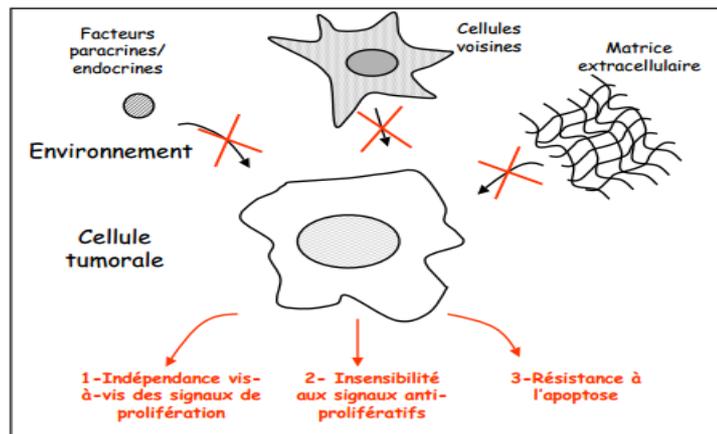


Figure 7 : Propriétés des cellules cancéreuses

Ces anomalies fonctionnelles sont l'aboutissement d'un processus multi-étapes dans lequel l'environnement n'est pas neutre. Elles s'accompagnent de modifications morphologiques de la cellule qui permettent le plus souvent de reconnaître son caractère cancéreux en l'observant au microscope optique.

a. Caractères résiduels

La cellule garde un certain degré de différenciation caractéristique du tissu d'origine.

b. Caractères dynamiques acquis

- Taux élevé
- Autonomie
- Anarchie
- Nombre indéfini de mitoses
- Mort cellulaire par hypoxie

c. Caractères morphologiques acquis

- Anomalies du noyau : volumineux, multiples, nucléoles visibles, hyperploïdie
- Anomalies de la taille des cellules : hétérogènes
- Anomalies cytoplasmiques : augmentation du rapport cyto-nucléaire
- Anomalies de la membrane cytoplasmique : perte de l'inhibition de contact, modification de l'adhésivité, modifications des antigènes de surface.

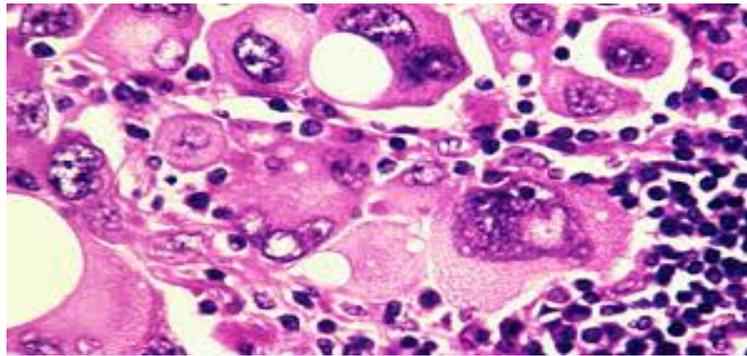


Figure 7 : Prolifération cellulaire anarchique et excessive

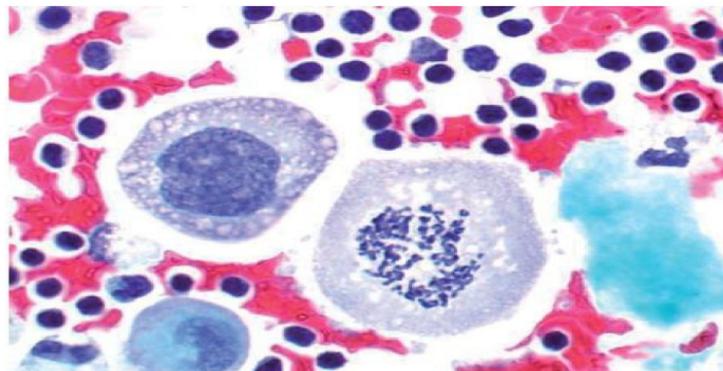


Figure 8 : Une mitose anormale et une cellule à noyau irrégulier ou anisocaryose
(l'anisocaryose : différence de taille des noyaux d'une cellule à l'autre.)

3.2. Stroma tumoral

Le stroma tumoral est caractérisé par tout ce qui est présent au sein d'une tumeur et n'est pas une cellule tumorale. Le stroma comprend donc le tissu conjonctif, les vaisseaux, les leucocytes et la matrice extra-cellulaire.

Le stroma sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs. Il est sous la dépendance du tissu tumoral dont les cellules peuvent, par exemple, élaborer des substances qui vont favoriser la pousse des vaisseaux. Il est d'usage de réserver le terme de stroma au support conjonctif des tumeurs malignes et de ne pratiquement pas l'utiliser dans le cas des tumeurs bénignes, mais rien ne s'y opposerait conceptuellement.

C'est dans les carcinomes invasifs que le stroma est le plus nettement individualisé. Il y a cependant un stroma dans toutes les autres tumeurs solides, constitué au minimum des vaisseaux et d'une matrice extra-cellulaire d'abondance variable.

Les variations morphologiques du stroma sont multiples, certaines d'entre elles sont caractéristiques d'un type tumoral donné et auront donc une valeur séméiologique pour le diagnostic du type tumoral.

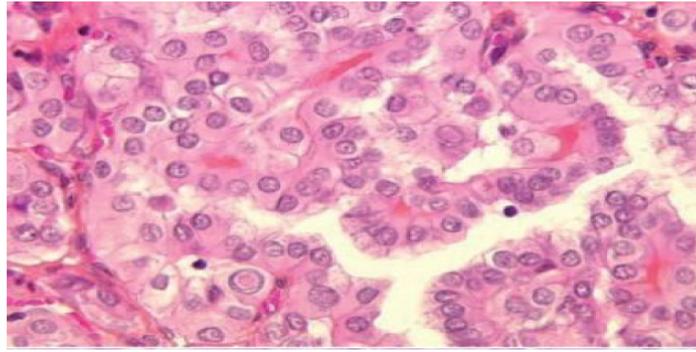


Figure 9 : Stroma réaction

3.3. Cancer et angiogenese

La néovascularisation issue de l'angiogenèse tumorale présente un état d'activation cellulaire maximum pour une efficacité de perfusion médiocre. Elle est très hétérogène en densité, par sa maturation phénotypique d'une zone tumorale à l'autre et d'une tumeur à l'autre. Une tumeur ne peut pas croître au-delà de 1 à 2 mm sans l'aide d'une riche vascularisation sanguine. Les rapports entre le tissu tumoral proprement dit et sa vascularisation sont donc critiques dans l'histoire naturelle de chaque cancer.

La vasculogenèse est une prolifération vasculaire due à la différenciation de cellules précurseurs, communes aux lignées sanguines, en cellules endothéliales qui se répandent, s'associent et établissent un réseau vasculaire. Ce terme est très majoritairement réservé aux étapes correspondantes de l'embryogenèse.

L'angiogenèse est une prolifération vasculaire due au bourgeonnement vasculaire à partir de vaisseaux préexistants, puis à l'installation d'un réseau et à sa différenciation en différents secteurs fonctionnels. Ce processus implique le recrutement et la différenciation de cellules péricytaires et de cellules musculaires lisses, qui concourent à stabiliser le nouveau réseau et à lui donner une efficacité fonctionnelle. L'angiogenèse est souvent liée aux processus inflammatoires ou tumoraux.

III . Cancérogénèse

Un tissu sain est le résultat de la juxta-position d'un grand nombre de cellules identiques.

Toute prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et excessive de cellules mutantes au sein d'un tissu normal de l'organisme est appelée « **cancer** ».

L'ensemble de phénomènes ou d'événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en un tissu cancéreux est appelé cancérogénèse.

Les agents cancérogènes peuvent être physique (RX, RI), chimique (pesticides,..) ou biologique (virus, ..)

III.1 Etapes de la cancérogénèse

La modélisation du processus de cancérogénèse comporte trois étapes :

- **Initiation** : dysrégulation génomique ⇒ dysrégulation majeure.
⇒ Transformation cellulaire.
- **Promotion** :
⇒ Perte de l'homéostasie tissulaire et
⇒ Emergence de clones cellulaires transformés.
- **Invasion locale** : à l'origine du phénomène de dissémination métastatique.

Processus réversible
↓
Processus Non réversible

1. Initiation

Atteinte génotoxique correspondant à une modifications de l'ADN (les mutations) par un cancérogène dit « initiateur ». L'initiation n'est pas suffisante pour donner une tumeur.

C'est un phénomène Réversible

Ex d'initiateurs:

- Agents alkylants (Diméthyl sulfate)
 - Hydrocarbures aromatiques (Benzo(a)pyrène (cigarettes) et cancers bronchopulmonaires)
 - Amines aromatiques, colorants (Benzidine, 2-Naphtylamine et cancers de la vessie)

2. Promotion

La promotion est une multiplication des cellules initiées jusqu'à l'apparition d'une *cellule cancéreuse*, cellule mère de la tumeur. Ce processus est assuré par un cancérogène dit « promoteur ».

Ex de promoteur:

- Hormones (oestrogènes et cancer du sein)
- Schistosomiase (cancer de la vessie)

3. Progression

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée

4 Métastases

Invasion (dissémination) des tissus avoisinants puis prolifération des cellules tumorales dans un site secondaire (autres organes).

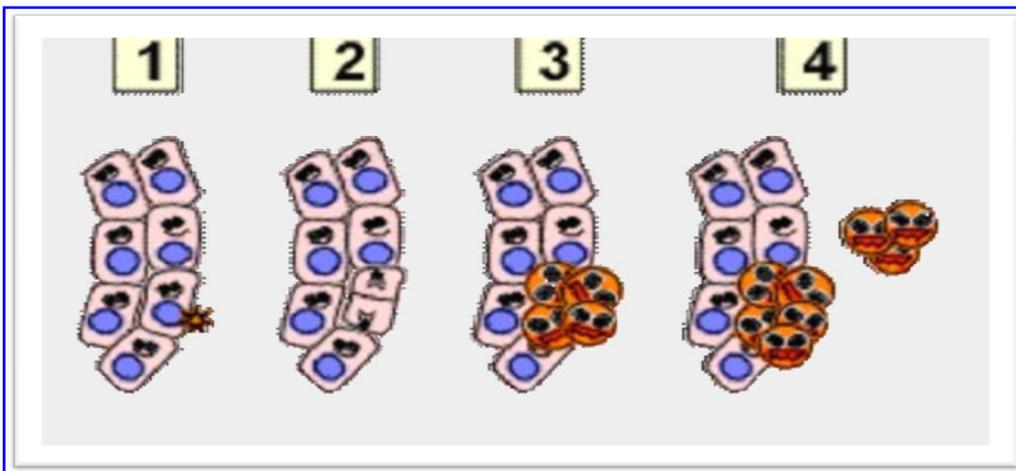


Figure 11: Etapes du processus de cancérogenèse

(1). Initiation, (2). Promotion, (3). Progression, (4).Métastases

III.2 Nomenclature des cancers

- **Bénin** suffixe « **ome** »
ex: adénome, lipome.....
- **Malin**
 - Origine épithéliale: « **carcinomes** »
ex: carcinome de l'estomac, hépatocarcinome...
 - Origine mésenchymateuse: « **sarcome** »
ex: fibrosarcome, ostéosarcome, liposarcome

Références bibliographique

[1]W. Burkart, et al.Damage pattern as a function of radiation quality and other factors
C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. III, 322 (1999), pp. 89-101

[2]I. Berenblum, P. ShubikThe role of croton oil applications, associated with a single
painting of a carcinogen, in tumour induction of the mouse skinBr. J. Cancer, 1
(1947), pp. 379-382

[3]W.G. Woods, R.N. Gao, J.J. Shuster, et al.Screening of infants and mortality due to
neuroblastoma N. Engl. J. Med., 346 (2002), pp. 1041-1053

View Record in ScopusGoogle Scholar

[4]F.H. Schilling, C. Spix, F. Berthold, et al.Neuroblastoma screening at one year of
age

N. Engl. J. Med., 346 (2007), pp. 1047-1053

[5]R. Fodde, R. SmitsA matter of dosageScience, 298 (2002), pp. 761-763

[6]A. Esquela-Kerscher, F.J. SlackOncomirs microRNAs with a role in Cancer
Nat. Rev./Cancer, 6 (2006), pp. 259-269

[7]J.M. Thomson, M. Neuman, J.S. Parkes, et al.

Expensive part transcriptional regulation of micro RNAs and its implication for cancer
Genes Dev., 20 (2006), pp. 2202-2207

[8]B.N. Ames, L.S. Gold Environmental pollution, pesticides and the prevention of
cancer: misconceptions

FASEB J., 11 (1997), pp. 1041-1052

[9] K. Rothkamm, M. Löbrich

Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very
low X-ray doses Proc. Natl Acad. Sci. USA, 100 (2003), pp. 5057-5062

Cours 2 : Bases de l'oncogenèse : Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur; progression tumorale

Les vingt-cinq dernières années ont permis des avancées spectaculaires dans le domaine de la recherche sur le cancer. L'ensemble de ces connaissances décrit le cancer comme une maladie faisant intervenir des changements dynamiques dans le génome cellulaire. La cancérogenèse chez l'homme est un mécanisme en plusieurs étapes, dont chacune reflète des altérations génétiques aboutissant à la transformation progressive d'une cellule humaine en une cellule maligne. Durant cette transformation, les cellules tumorales détournent les circuits de régulation classiques qui gouvernent la prolifération cellulaire et l'homéostasie.

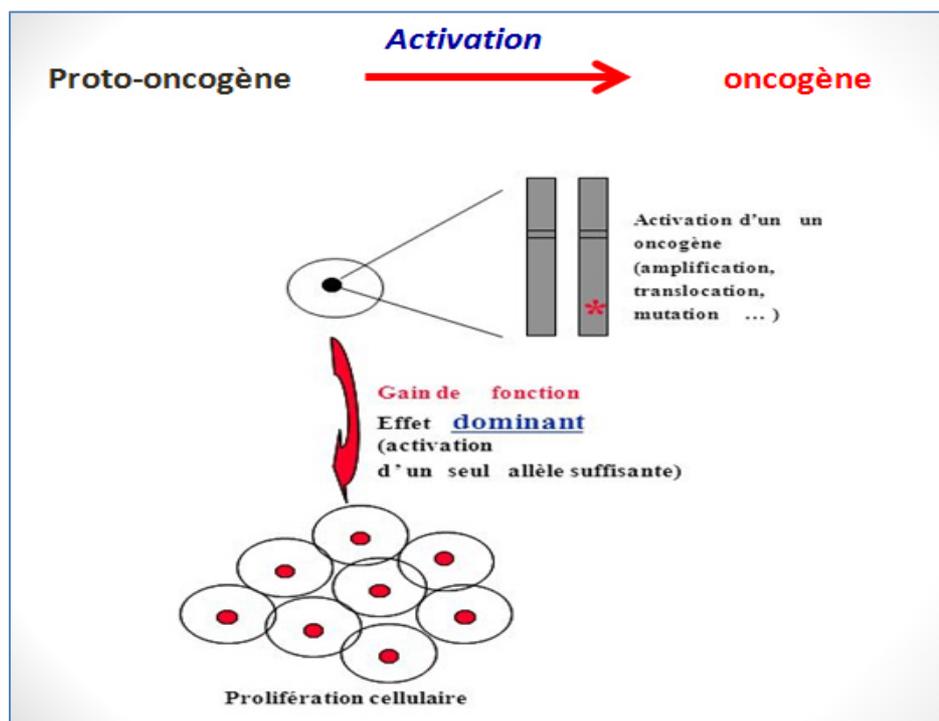
1. Rappel: ADN, gènes, allèle (Vidéo)

2. Quels sont les gènes impliqués dans l'oncogenèse ?

2.1. Les oncogènes

Tout gène cellulaire, appelé proto-oncogène, susceptible de devenir suite à une modification qualitative ou quantitative, un *gène transformant*, c'est-à-dire un gène capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux à une cellule normale eucaryote.

Action cellulaire dominante : L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner un gain de fonction (activation anormale).



Les oncogènes sont répartis en 6 grandes classes en fonction des oncoprotéines pour lesquels ils codent :

1. **les facteurs de croissance** (assurent une boucle de régulation autocrine),

Exemple : proto-oncogènes codant pour les protéines de la famille **FGF** (fibroblast growth factor).

2. **les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance**

Exemple : le proto-oncogène **erb B** code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor).

3. **les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP**

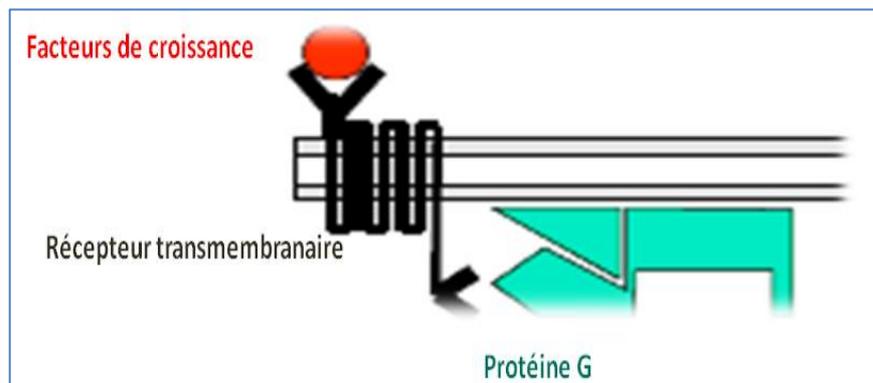
Exemple : proto-oncogènes de la famille *ras*.

4. **les tyrosines protéine-kinases membranaires**

5. **les protéine-kinases cytosoliques**

6. **les protéines à activité nucléaire** : contrôlent la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN.

Exemple : proto-oncogène **erbA** codant pour le récepteur aux hormones thyroïdiennes, les proto-oncogènes *fos*, *jun* et *c-myc*.



2.1.1 Mécanismes d'activation des oncogènes

Ils sont multiples :

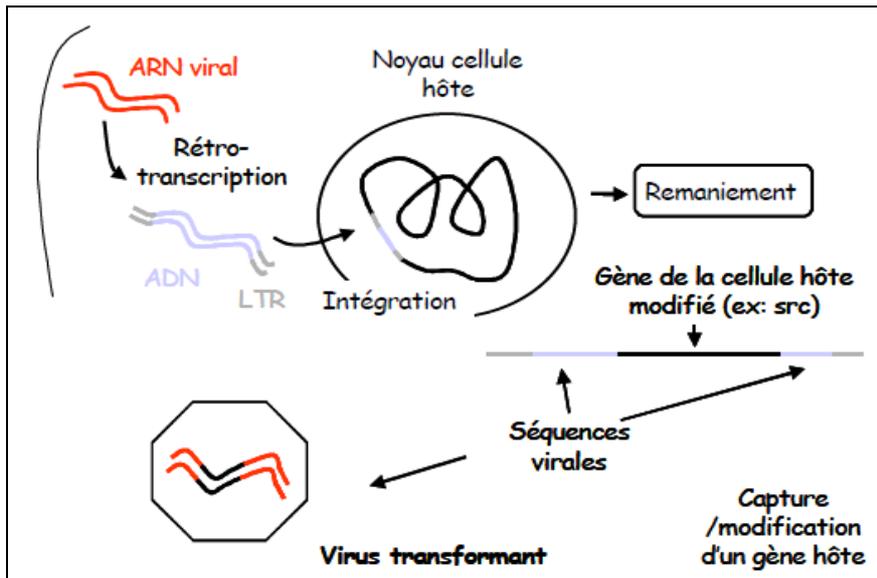
A. Intégration virale

Exemple 1 : **HBV** :

Insertion de l'ADN viral au niveau d'un gène régulateur aboutissant à un gène chimère à l'origine de la synthèse d'une protéine hybride.

Exemple 2 : **HTLV I**, **HTLV II** et **HPV** :

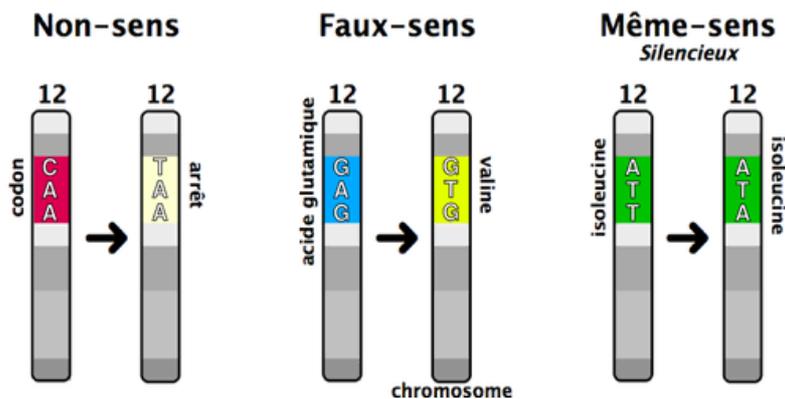
Insertion au hasard du virus qui possède ses propres séquences activatrices.



B. Mutation ponctuelle

Dans une séquence codante pour un proto-oncogène aboutissant à une modification fonctionnelle de l'**oncoprotéine**.

Exemple : mutation faux-sens et activation de la famille *ras* aboutissant à un blocage en conformation active, liée au GTP.

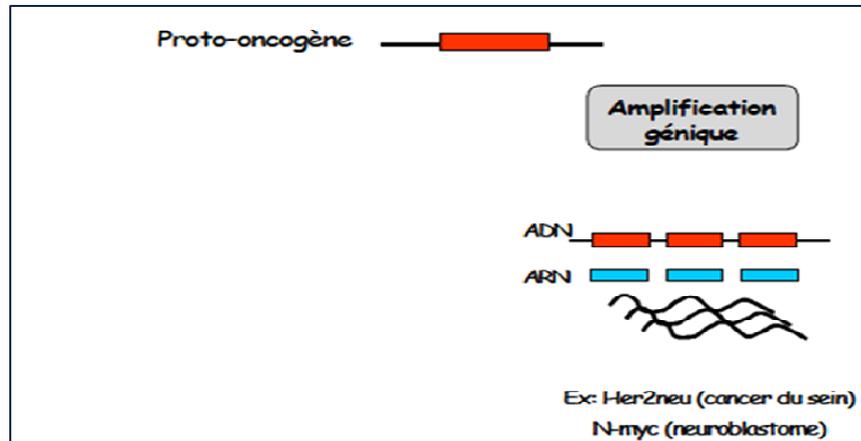


C. Amplification génique

L'amplification correspond à une augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule, les copies surnuméraires se trouvant alors, soit sous forme intégrée dans un chromosome, soit sous forme de minichromosomes surnuméraires, les chromosomes double-

minute (DM). Cette amplification entraîne généralement une augmentation du niveau de l'expression du gène.

Exemple : Les proto-oncogènes **c-myc** et **N-myc** sont souvent amplifiés dans les tumeurs solides.

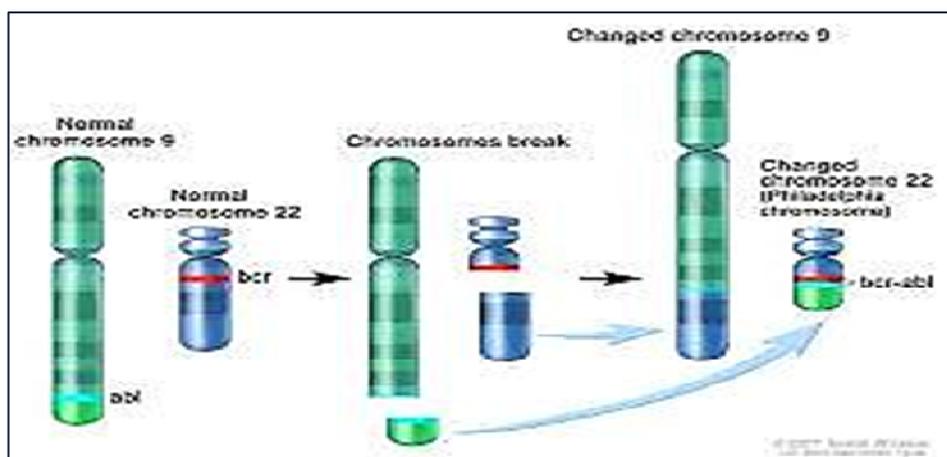


D. Réarrangement structural

Des altérations chromosomiques (translocations, inversions...) peuvent avoir pour conséquence moléculaire la formation d'un gène hybride généré par la fusion de régions codantes entraînant la synthèse de protéines chimériques non fonctionnelles.

Exemple : la leucémie myéloïde chronique (LMC) la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 produit un chromosome 22 raccourci : le chromosome de Philadelphie.

Cette translocation aboutit à un gène de fusion **bcr/c-abl** codant pour une tyrosine kinase activée.



Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines		
Proto-oncogènes	Type d'anomalie	Exemples de tumeurs impliquées
<i>ERBB1 (EGFR)</i>	sur-expression ou mutation activatrice	nombreux carcinomes
<i>ERBB2 (HER2)</i>	amplification	carcinomes mammaires et ovariens
<i>FLT3</i>	mutation activatrice	leucémies aiguës myéloïdes
<i>RET</i>	mutation activatrice	carcinomes thyroïdiens
<i>PDGFR</i>	mutation activatrice	sarcomes, gliomes
<i>KIT</i>	mutation activatrice	tumeurs stromales gastro-intestinales
<i>KRAS</i>	mutation activatrice	carcinomes coliques, bronchiques, pancréatiques
<i>NRAS</i>	mutation activatrice	leucémies, mélanomes
<i>BRAF</i>	mutation activatrice	mélanomes
<i>ABL</i>	translocation	leucémie myéloïde chronique
<i>CMYC</i>	translocation	lymphome de Burkitt
<i>NMYC</i>	amplification	neuroblastomes
cycline D	translocation	lymphomes du manteau
<i>CDK4</i>	mutation activatrice	mélanomes

3. Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur

Ces gènes sont aptes à inhiber la croissance cellulaire lorsqu'ils sont introduits par transfection dans les cellules tumorales. Cette propriété s'explique par la capacité de ces gènes à réguler négativement le cycle cellulaire et à induire l'apoptose (ou mort cellulaire programmée).

Action cellulaire récessive : une altération des 2 allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité.

3.1 Mécanisme d'action

Les anti-oncogènes agissent principalement en phase G1/S. Cette transition G1/S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F qui contrôlent l'expression de gènes indispensables à la phase S de synthèse de l'ADN.

Les protéines de la famille E2F existent soit sous forme libre (active), soit sous forme complexée à la protéine RB (inactive).

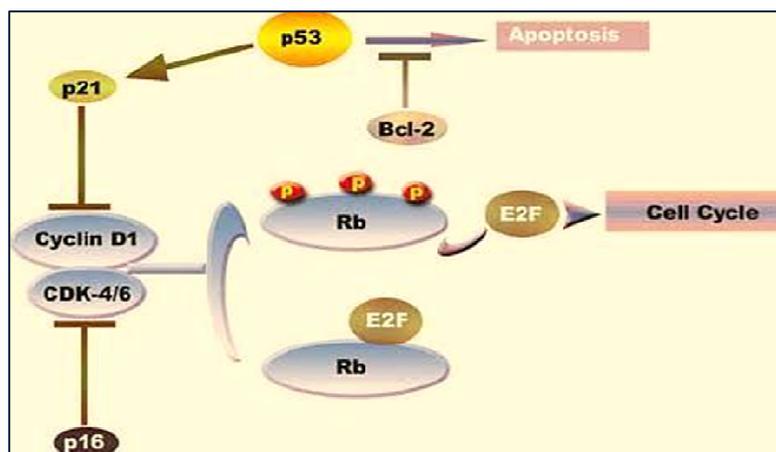
L'aptitude de la protéine RB à fixer les facteurs de transcription E2F dépend de son état de phosphorylation. En effet, lorsque la protéine RB est non phosphorylée, elle est active et peut fixer les facteurs E2F, il en résulte un blocage de la transition G1/S. Lorsque la protéine RB

est phosphorylée, elle devient inactive et est incapable de fixer la protéine E2F qui, libérée, permet la transition G1/S.

La phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexes protéiques jouant le rôle de verrous moléculaires au niveau de la transition entre les différentes phases du cycle. Ces complexes sont composés d'unités régulatrices, les cyclines, et d'unités catalytiques, les kinases dépendantes de cyclines ou CDK (Cyclin Dependant Kinase). L'association de ces deux unités constitue le complexe actif.

Les complexes cyclines/CDK sont eux-mêmes régulés par des protéines inhibitrices (p16, p15, p18, p19 et p21, p57 et p27), qui agissent en se fixant sur les CDKs, et donc en empêchant la constitution du complexe actif. Le gène p21, inhibiteur universel de CDK, est régulé par la protéine p53 au niveau transcriptionnel. Les gènes RB, p16 et p53 interviennent sur la même voie biologique, qui régule la transition G1/S.

La protéine p53 régule la transcription de nombreux gènes dont certains régulent l'apoptose (*bax*).



3.2 Altérations des gènes suppresseurs de cancers

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les tumeurs sont variées. Il peut s'agir de:

- Mutations ponctuelles,
- délétions,
- Insertions,
- Anomalies de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.

La voie biologique contrôlant le cycle cellulaire au niveau de la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs p53, p16 et RB, est la voie la plus fréquemment altérée dans les cancers.

Par exemple:

- l'inactivation constitutionnelle du gène suppresseur RB est à l'origine des formes héréditaires de rétinoblastome et représente également un facteur de risque génétique pour le développement d'ostéosarcomes. Chez l'adulte, les mutations somatiques de RB sont observées dans les cancers du sein ou du poumon.
- Les mutations somatiques de p53 représentent l'altération moléculaire la plus fréquemment observée dans les tumeurs solides et les mutations constitutionnelles de ce gène constituent la base moléculaire du syndrome de Li-Fraumeni.
- Les altérations constitutionnelles de BRCA1 sont à l'origine des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire.

Par exemple:

- l'inactivation constitutionnelle du gène suppresseur RB est à l'origine des formes héréditaires de rétinoblastome et représente également un facteur de risque génétique pour le développement d'ostéosarcomes. Chez l'adulte, les mutations somatiques de RB sont observées dans les cancers du sein ou du poumon.
- Les mutations somatiques de p53 représentent l'altération moléculaire la plus fréquemment observée dans les tumeurs solides et les mutations constitutionnelles de ce gène constituent la base moléculaire du syndrome de Li-Fraumeni.
- Les altérations constitutionnelles de BRCA1 sont à l'origine des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire.

Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humaines	
Gènes suppresseurs	Exemples de tumeurs impliquées
<i>TP53</i>	nombreux cancers
<i>NF1</i>	tumeurs des nerfs périphériques
<i>NF2</i>	méningiomes
<i>APC</i>	carcinomes digestifs
<i>WT1</i>	néphroblastome (tumeur de Wilms)

4. Les gènes de l'apoptose

Toute cellule possède un programme intrinsèque de mort cellulaire; Il s'agit de la mort cellulaire programmée ou "apoptose".

Ce processus hautement régulé, aboutit à la destruction cellulaire de façon organisée et indépendante de tout phénomène d'inflammation.

Les effecteurs de ce programme d'apoptose sont les caspases (cystéine-protéases).

Deux voies permettent d'activer les caspases:

- la voie extrinsèque passant par des récepteurs transmembranaires, tels que Fas et le ligand de Fas.
- la voie intrinsèque impliquant la mitochondrie et la balance des facteurs pro-apoptotiques (Bax, Bad) et anti-apoptotiques (Bcl2).

4.1 Contrôle génétique et rapport avec le cycle cellulaire

• Gène bcl-2

Il s'agit d'un gène de résistance à l'apoptose dans l'espèce humaine, surexprimé dans 70 % des cancers du sein et 30 à 60 % des cancers de la prostate.

• Gène bax

Ce gène code pour une protéine se complexant avec les protéines bcl-2 :

- Le complexe Bcl-2/bax est anti-apoptotique.
- Le complexe Bax/bax est pro-apoptotique.

5. Télomères et télomérases

Les télomères sont des structures particulières, situées aux extrémités des chromosomes et très anciennes sur le plan évolutionniste.

Se sont des régulateurs du nombre de réplifications programmées pour une cellule.

Les télomères sont des complexes d'ADN et de protéines. Ils évitent la dégradation et les fusions termino-terminales des chromosomes.

Le maintien de cette structure est assuré après chaque mitose grâce à une enzyme appelée la télomérase, qui est une réverse transcriptase.

Références bibliographique

- [1] D.E. Brash Sunlight and the onset of skin cancer *Trends Genet*, 13 (1997), pp. 410-414
- [2] S.M. Cohen, L.B. Ellwein Cell proliferation in carcinogenesis *Science*, 249 (1990), pp. 503-504
- [3] A.R. Kennedy, J. Little Evidence that a second event in X-ray induced oncogenic transformation in vitro occurs during cellular proliferation *Radiat. Res.*, 99 (1984), pp. 228-248
- [4] M.N. Gould Radiation initiation of carcinogenesis in vivo: a rare or common cellular event J.D. Boice Jr., J.F. Fraumeni Jr. (Eds.), *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*, Raven Press, New York (1984), pp. 347-358
- [5] R. Bjerkvig, B.B. Tynes, K.S. Aboody, J. Najbauer, A.J.A. Terzis
Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights *Nat. Rev./Cancer*, 5 (2005), pp. 899-904
- [6] H. Schneid, D. Seurin, P. Noguiez, Y. Le Bouc Abnormalities of insulin-like growth factor (IGF-I and IGF-II) genes in human tumor tissue *Growth Regul.*, 2 (1992), pp. 45-54
- [7] S.E. Hankinson, W.C. Willette, G.A. Colditz, D.J. Hunter, D.S. Michaud, B. Deroo, B. Rosner, F.E. Speizer, M. Pollak Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer *Lancet*, 9 (1998), pp. 1393-1396
- [8]. Bishop M. Les oncogènes. *Pour la Science* 1982 ; 55 : 28-39.
- [9]. Weinberg R. Une base moléculaire du cancer. *Pour la Science* 1984 ; 75 : 12-26.
- [10]. Stéhelin D. Les oncogènes cellulaires, clés de la cancérogenèse. *médecine! sciences* 1985 ; 1 : 12-6.
- [11]. Croce C, Klein G. Translocations chromosomiques et cancers humains. *Pour la Science* 1985 ; 91 : 42-8.
- [12]. Kaplan JC, Szajnert MF. Chromosomes et cancer. Le paradigme du lymphome de Burkitt. *médecine/ sciences* 1985 ; 1 : 17-23.

Cours 3: Systèmes d'analyse de l'oncogenèse : systèmes in vitro et in vivo. Modèles animaux de cancer.

1. Généralités

- **Modèle :**

Représentation simplifiée d'un processus ou d'un système qui ne peut être étudié pour des raisons éthiques ou techniques.

- **Modèle animal:**

Animal qui va permettre d'étudier, dans des conditions de laboratoires contrôlées, les causes, les processus et les traitements éventuels d'une pathologie.

- **Qu'est ce qu'un bon modèle animal ?**

L'analogie d'un modèle animal avec la pathologie humaine correspondante doit satisfaire aux critères suivants :

1. Symptômes,
2. Mécanismes,
3. Causes,
4. Traitements
5. 1. Symptômes

Le modèle animal doit présenter des symptômes identiques avec ceux de la pathologie humaine.

2. Mécanismes

La connaissance initiale (souvent faible) des mécanismes de la pathologie permet une comparaison qui s'affine avec l'utilisation du modèle (et donc une meilleure connaissance des mécanismes).

3. Causes

Les causes de la pathologie humaine n'étant pas toujours connues (exemple maladies neurodégénératives) la comparaison est souvent délicate et l'analogie difficile à établir.

4. Traitements

Si l'on dispose de pharmaceutiques dont on connaît l'effet sur la pathologie humaine, le modèle animal doit également y répondre de la même manière.

5. Aspect éthique de l'expérimentation animale

**La règle des 3 R : Remplacer
Réduire Raffiner**

REEMPLACER:

remplacer les animaux à sang chaud et vertébrés par des animaux de rang dit «inférieur» (insectes, micro-organismes) ou par des cultures cellulaires ou encore par des modèles informatiques.

REDUIRE:

Limiter au minimum le nombre d'animaux pour réaliser une expérience:

- ✓ En évitant de répéter des expériences déjà réalisées par d'autres (bibliographie).
- ✓ En mesurant simultanément un maximum de paramètres.
- ✓ En utilisant le minimum d'animaux pour une statistique significative.

RAFFINER:

Diminuer la douleur et le stress autant que possible

- en utilisant avec justesse les anesthésiants,
- en étant parfaitement formé aux techniques et soins vétérinaires.

6. Modèles utilisés en recherche

Les modèles utilisés en recherche pour analyser les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse

peuvent être:

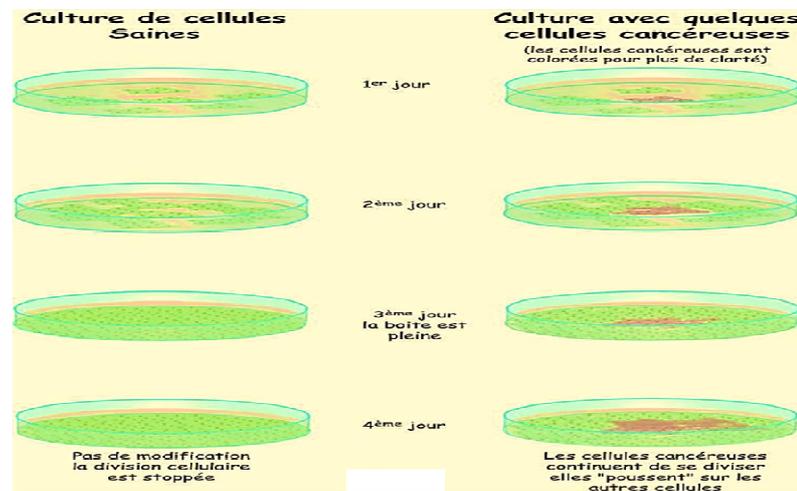
- des modèles *in vitro*
- des modèles *in vivo*

6.1 Modèles *in vitro*:

Modèles de cellules tumorales en culture. Ces cellules ont été:

- soit initialement isolées à partir de tumeurs développés chez des patients,

- soit obtenues en transfectant des cellules en culture à l'aide de protéines virales induisant la transformation tumorale (antigène T du virus SV40 (Virus Simien 40) par exemple).



Ces modèles *in vitro* sont très utiles pour analyser les mécanismes moléculaires impliqués dans la progression tumorale en permettant par exemple de manipuler l'expression de différents gènes dans les cellules afin d'observer les conséquences sur le comportement cellulaire ou encore de tester des drogues cytotoxiques.

Leur inconvénient est qu'elles ne représentent pas la complexité du tissu tumoral (absence de stroma péri-tumoral par exemple).

6.2 Modèles *in vivo*:

Il peut s'agir de souris "normales" ou de souris dont les défenses immunitaires sont déficientes ("Souris Nude") chez lesquelles on analyse le développement de tumeurs après greffe de cellules tumorales.

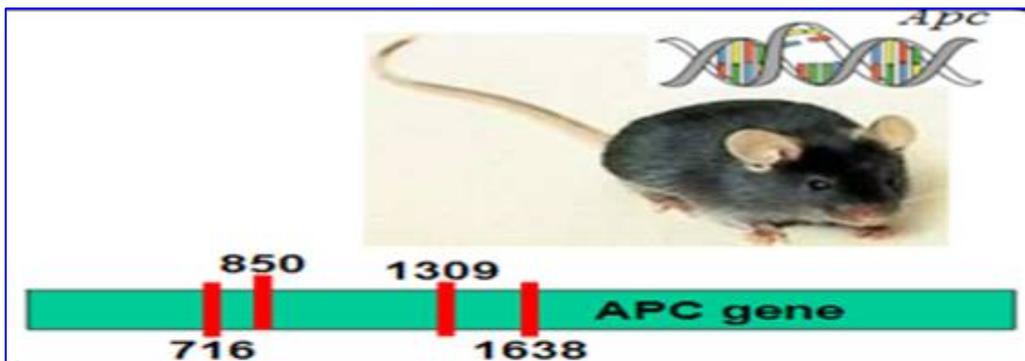
Il peut s'agir également de modèles de souris dont le matériel génétique a été manipulé (souris transgéniques) présentant une susceptibilité accrue à certains types de cancer.

6.3 Types de modèles animaux :

A. Tumeur humaine greffée (chez souris Nude)



B. Tumeur spontanée (chez souris mutées ou transgéniques)



C. Tumeur induite chimiquement ou physiquement (chez tout animal)

Rats given a colon carcinogen
AOM, DMH, PhIP, MNU, MNNG...

CN(C)N Dimethylhydrazine - DMH

CC(=O)N=N Azoxymethane - AOM

CN1C=NC2=C1C=CC=C2C3=CC=CC=C3 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine - PhIP

A photograph of a white rat being injected with a syringe. The rat is lying on its side, and the syringe is inserted into its back. The background is white.

7. A quoi servent les modèles animaux

Les modèles animaux servent à:

- Confirmer les hypothèses de l'épidémiologie ,
- Valider *in vivo* ce qu'on trouve *in vitro* ,
- Tester pleins de produits...,
- Explorer des marqueurs pour l'Homme,
- Comprendre différents mécanismes biologiques,

Références bibliographiques

1. C Barrière, F El Marjou, D Louvard, S Robine Apport des modèles animaux pour l'étude du rôle de K-ras dans l'oncogenèse, Volume 96, numéro spécial 4, décembre 2009.
2. Weinberg R. Une base moléculaire du cancer. Pour la Science 1984 ; 75 : 12-26.
3. Stéhelin D. Les oncogènes cellulaires, clés de la cancérogenèse. médecine! sciences 1985 ; 1: 12-6.
4. Croce C, Klein G. Translocations chromosomiques et cancers humains. Pour la Science 1985 ; 91 : 42-8.
5. Kaplan JC, Szajnert MF. Chromosomes et cancer. Le paradigme du lymphome de Burkitt. médecine/ sciences 1985 ; 1 : 1 7-23.
6. Hunter T. Les protéines des oncogènes. Pour la Science 1984 ; 84 : 90-101.
7. Barbacid M. Mutagens, oncogenes and cancer. Trends Genet 1986 ; 2: 1 88-92.
8. I. Bishop M. Les oncogènes. Pour la Science 1982 ; 55 : 28-39.

I. INTRODUCTION

Ex: Origines naturelles



Feu de forêt en Nouvelle-Calédonie



Foudre

Eruption volcanique

I.1. Les particules atmosphériques et leurs effets sur la santé

I.1.1. Définitions et caractérisations des particules atmosphériques

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les particules atmosphériques peuvent être définies ainsi : « les particules en suspension ou les matières particulaires sont des polluants atmosphériques consistant en un mélange complexe de substances organiques et minérales en suspension dans l'air, sous forme solide et/ou liquide. Ces particules sont de tailles, de compositions et d'origines diverses. Leurs propriétés se définissent en fonction de leur diamètre aérodynamique appelé taille particulaire ». Le diamètre aérodynamique d'une particule est égal au diamètre d'une sphère de masse volumique 1 g/cm^3 et dont la vitesse de chute est égale à celle de la particule considérée, en absence de vent et de turbulences (AFNOR, 1985). En d'autre terme, ce diamètre définit le diamètre d'une hypothétique particule d'eau sphérique possédant les mêmes caractéristiques aérodynamiques que la particule concernée. Cette définition générale révèle à quel point ce type de pollution recouvre une diversité importante de composés et donc la difficulté de caractériser précisément cette dernière. En effet bien que le diamètre aérodynamique soit un paramètre de classification communément admis, celui-ci ne traduit en rien la diversité d'origine, les composés présents

ainsi que les propriétés chimiques des particules considérées. En revanche du point de vue toxicologique, cette définition selon la taille a une signification quand au potentiel de pénétration de ces particules dans l'appareil respiratoire.

I.1.1.1. Les différents types de particules

Le diamètre aérodynamique des particules atmosphériques varie de 0,02 μm à 100 μm . Dans le cas où les mesures de particules sont réalisées à des fins sanitaires, la collecte des particules ne concerne que la fraction inhalable, c'est-à-dire les particules ayant une taille inférieure à 10 μm . Dans la littérature deux grands types de classification sont utilisés, la dénomination métrologique faisant référence à la taille des particules (Monn & Becker, 1999; Choi et al., 2004), correspondant à l'abréviation PM pour Particulate Matter avec un indice de taille et une dénomination plus imagée utilisée en toxicologie par l'utilisation des adjectifs « grosse, fine, ultrafine et/ou nano » :

- Les PM10 (particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 10 μm) ou grosses particules. Ces particules correspondent à la fraction qui va pénétrer dans l'appareil respiratoire jusque dans les voies aériennes supérieures (Donaldson & Stone, 2003).
- Les PM2,5 (particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 2,5 μm) ou particules fines. Cette fraction parcourt l'appareil respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires (Donaldson & Stone, 2003; Choi et al., 2004).
- Les PM0,1 (particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 0,1 μm) ou particules ultrafines (origine anthropique non contrôlée). Leur taille inférieure aux structures cellulaires leur confère des propriétés de pénétration au niveau intracellulaire spécifique (MacNee & Donaldson, 2003; Geiser et al., 2005). Ces particules sont également dénommées nanoparticules bien que cette dernière dénomination soit plutôt réservée aux particules manufacturées à l'échelle nanométrique (moins de 100 nm) (Borm et al., 2006). Pour le développement qui suit, on utilisera préférentiellement la dénomination toxicologique mais les données relatives à la composition sont souvent associées à la dénomination métrologique. Suivant leur mécanisme de formation, les particules seront de type primaire (directement émises dans l'atmosphère) ou de type secondaire (générées par des réactions chimiques impliquant les polluants gazeux). Les particules primaires proviennent directement des émissions dans l'atmosphère par des procédés naturels ou anthropiques, de ce fait leur composition est très différente (Alastuey et al., 2006). Les volcans et les sources terrigènes constituent les origines naturelles principales. Pour les sources anthropiques, elles se déclinent

par ordre décroissant d'importance comme suit : la combustion du diesel et de l'essence des véhicules automobiles, l'utilisation de combustibles domestiques solides (charbon, bois), les activités industrielles (constructions, cimenteries, fonderies), la circulation routière (abrasion de la route, des pneus et des freins), les travaux d'excavation et les activités minières (Choi et al., 2004; Rodriguez et al., 2004; OMS, 2005). De plus, la taille, la masse et la composition de ces particules dépend non seulement de la source mais aussi des conditions climatiques (Pozzi et al., 2003). Les particules secondaires sont d'origines anthropiques et naturelles ; elles sont générées dans l'atmosphère par des réactions mettant en jeu les polluants gazeux. En effet, les particules secondaires résultent entre autre de la transformation des NOx (oxydes d'azote), émis par la circulation automobile et certains procédés industriels, en nitrates mais aussi de la transformation du SO₂ issu de combustibles contenant du soufre en sulfates (OMS, 2005; Vassilakos et al., 2005). Plus généralement, il existe trois mécanismes de formation des particules secondaires (Baulig, 2004b; Borm et al., 2006) :

- L'accumulation : c'est la transformation dans l'atmosphère des gaz en particules.
- La nucléation : ce phénomène se produit après l'accumulation. Il consiste en une croissance des particules secondaires (qui après la nucléation vont de 1 à 10 nm) en taille par coagulation ou condensation.
- La formation mécanique : plus spécifique des particules secondaires d'origine naturelle car il s'agit de l'érosion éolienne, des météorites et des embruns contenant des particules de sels provenant du bris des vagues. Les particules primaires sont essentiellement retrouvées dans la fraction des grosses particules alors que les particules secondaires sont principalement présentes dans les classes des particules fines et ultrafines. Les substances majoritaires composant les particules sont les sulfates, les nitrates, l'ammonium, le chlorure de sodium, le carbone, des matières minérales ainsi que l'eau. Mais la composition des particules est en lien direct avec leurs origines, il peut donc être utile d'associer pour chaque classe de particules, les sources, le mode de formation et leur composition. Les particules contenant des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont un diamètre inférieur à 2 µm On constate ainsi que les grosses particules (PM₁₀) sont d'origine aussi bien naturelle qu'anthropique : embruns marins, suspension de terre et de sable, pollens, résidus de combustion de centrale électrique, cimenterie, poussière lors d'excavation de matériaux, émissions diverses des véhicules, usure de la route et des pneus (Rodriguez et al., 2004). Cependant, la fraction PM₁₀ est plutôt considérée comme composée de particules d'origine naturelle en comparaison des particules de plus petit diamètre (Choi et al., 2004). En milieu

urbain, cette fraction va être augmentée au cours d'épisodes localisés de pollution, par exemple à proximité des axes de circulation aux heures d'affluences. Il est important de souligner l'hétérogénéité des PM10 liée au fait que cette fraction de particules est un mélange de différents composés qui varient avec le lieu de formation ainsi que des conditions de formations (variations climatiques et saisons). De plus, en considérant l'ensemble des particules atmosphériques, elles sont peu nombreuses comparées à leur masse qui elle est importante. Les particules fines font exclusivement partie de la classe des particules en suspension, c'est-à-dire qu'elles ne se déposent pas. En nombre, elles représentent une part importante de la fraction PM10 qui est mesurée en routine par les réseaux de qualité de l'air. Cependant, en terme de masse elle représente une part beaucoup moins importante. En ce qui concerne leur composition, on retrouve la même que les PM10 . Au

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes classes de particule

Dénomination	Toxico-Origine	Type de formation	Composition	logique	Météorologique
Grosses particules PM10	Naturelle et anthropique	Erosion minérale - Usure de la chaussée, des pneus, des garnitures de freins - Matériaux terrigènes (oxydes d'aluminium, silice) - Carbone organique - Carbone élémentaire - Sulfates, nitrates et ammonium - Embruns (HCl)			
Particules fines PM2,5	Anthropique essentiellement	Déchets de combustion - Condensation - Nucléation - Matériaux terrigènes - Carbone organique - Carbone élémentaire - Sulfates, nitrates et ammonium - HAP** - Métaux lourds (Pb, Zn, Cd)*			
Particules ultrafines PM0,1	Anthropique essentiellement	Déchets de combustion - Carbone élémentaire - HAP** - Métaux lourds (Pb, Zn, Cd)*			

* près de 80 % des particules contenant du plomb sont inférieures à 2 µm ** environ 82 % des particules contenant des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont un diamètre inférieur à 2 µm On constate ainsi que les grosses particules (PM10) sont d'origine aussi bien naturelle qu'anthropique : embruns marins, suspension de terre et de sable, pollens, résidus de combustion de centrale électrique, cimenterie, poussière lors d'excavation de matériaux, émissions diverses des véhicules, usure de la route et des pneus (Rodriguez et al., 2004). Cependant, la fraction PM10 est plutôt considérée comme composée de particules d'origine naturelle en comparaison des particules de plus petit diamètre (Choi et al., 2004). En milieu urbain, cette fraction va être augmentée au cours d'épisodes localisés de pollution, par exemple à proximité des axes de circulation aux heures d'affluences (Baulig, 2004b). Il est important de souligner l'hétérogénéité des PM10 liée au fait que cette fraction de particules est un mélange de différents composés qui varient avec le lieu de formation ainsi que des conditions de formations (variations climatiques et saisons). De plus, en considérant l'ensemble des particules atmosphériques, elles sont peu nombreuses comparées à leur masse

qui elle est importante. Les particules fines font exclusivement partie de la classe des particules en suspension, c'est-à-dire qu'elles ne se déposent pas. En nombre, elles représentent une part importante de la fraction PM10 qui est mesurée en routine par les réseaux de qualité de l'air. Cependant, en terme de masse elle représente une part beaucoup moins importante. En ce qui concerne leur composition, on retrouve la même que les PM10.

I.1.2. Impact de la pollution particulaire sur la santé

Les particules sont en suspension dans l'air que nous respirons, de ce fait, le système respiratoire est la principale voie d'entrée des particules dans l'organisme. Les poumons sont donc les organes les plus largement exposés. Toutefois, il ne s'agit pas d'une barrière ultime car les particules les plus fines peuvent également traverser l'épithélium pulmonaire et rejoindre le système sanguin. Les risques pour la santé sont donc essentiellement liés aux pathologies respiratoires mais aussi à des pathologies systémiques. Les études épidémiologiques ont en effet mis en évidence des effets significatifs de la pollution particulaire sur différentes pathologies. La toxicologie joue pour sa part un rôle essentiel dans la compréhension des effets biologiques. Elle implique des études in vivo et in vitro réalisées principalement sur les poumons et leurs cellules pulmonaires.

I.1.2.1. Les études épidémiologiques

De nombreuses études épidémiologiques ont permis d'établir une relation entre pollution atmosphérique, notamment la pollution particulaire, ainsi que la mortalité et la morbidité chez l'homme. Ces études font apparaître des effets consécutifs à des épisodes d'exposition aiguë mais aussi des effets chroniques. Les études les plus significatives ont été réalisées aux Etats-Unis et concernent essentiellement l'effet des PM10 qui étaient jusqu'en 1997 la seule référence métrologique de la pollution particulaire. Ainsi, l'examen des admissions dans les hôpitaux de Chicago entre 1988 et 1993, ont révélé une corrélation entre épisodes de forte pollution particulaire et morbidité. Les auteurs ont déterminé qu'une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la quantité de PM10 dans l'air entraîne des augmentations d'admissions pour cause de problèmes cardiaques (+1,27 %), d'obstruction pulmonaire (+1,45 %) et de pneumonies (+2,00 %). Des observations comparables réalisées dans 10 villes des Etats-Unis durant 9 années établissent une corrélation entre les admissions pour pneumopathies et cardiopathies et la pollution particulaire. De même en 2005, une étude a montré qu'un épisode de forte pollution atmosphérique (équivalent à +10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM10) entraînerait une augmentation de 0,41 % de la mortalité, étude réalisée en analysant les données des hôpitaux de 90 villes des

Etats-Unis. A propos des PM_{2,5}, il existe très peu d'études relatives à des expositions épisodiques. Cependant, une étude portant sur 9 grandes villes de Californie de 1999 à 2002 a montré une relation entre la mortalité journalière et une augmentation de la concentration en PM_{2,5}. Les auteurs ont ainsi déterminé qu'une augmentation de la concentration en PM_{2,5} sur deux jours, de 10 µg/m³ entraîne une hausse de la mortalité journalière de 0,6 % (entraînée par des pneumopathies, cardiopathies ou encore diabètes). Concernant les effets chroniques, la morbidité (due à une accentuation de la progression de l'athérosclérose) est également affectée suite à de multiples épisodes de forte pollution atmosphérique. Une étude à grande échelle basée sur le suivi de la mortalité de 8111 adultes (pendant 14 à 16 années) de 6 villes des Etats-Unis a montré un lien entre les niveaux d'exposition aux PM_{2,5} et la mortalité cardio-pulmonaire ainsi que des déclenchements de cancer des poumons. L'équipe de Pope et collaborateurs, avec une étude portant sur près de 150 villes des Etats-Unis, a étudié la relation entre mortalité et qualité de l'air. Une des conclusions est la mise en évidence d'une corrélation entre la quantité de PM_{2,5} présente dans l'air et la mortalité. Certaines personnes sont davantage susceptibles de développer une pathologie liée à la pollution particulaire. En effet, les personnes présentant des troubles asthmatiques, des problèmes cardiaques ou une infection pulmonaire ont un risque deux fois plus élevé de morbidité lorsqu'elles sont exposées à des PM₁₀. Ces résultats sont issus d'une étude portant sur les causes d'admissions dans les hôpitaux de Chicago entre 1985 et 1994. L'analyse de ces mêmes admissions, montre également que les diabétiques, face à une augmentation de 10 µg/m³ en PM₁₀ présentent deux fois plus de risque d'être admis pour des problèmes cardiaques qu'une personne non diabétique. Un certain nombre d'études qui ont pour objectif d'élucider et de comprendre l'effet sur la santé des particules atmosphériques, ont été examinées dans un article de synthèse par Pope et Dockery (Pope & Dockery, 2006). Cet article permet d'apporter des éléments de réponses aux hypothèses relatives aux mécanismes physiopathologiques responsables des effets mentionnés ci-dessus.

I.1.2.2. L'appareil respiratoire et les pathologies respiratoires

I.1.2.2.1. Description de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est divisé en deux parties fonctionnelles : tout d'abord la partie proximale ou conductrice qui permet la circulation de l'air jusqu'aux sites d'échanges gazeux. Cette partie commence dans la cavité nasale et se poursuit jusqu'aux bronches secondaires. La partie distale ou respiratoire est le lieu des échanges gazeux, elle commence au niveau des bronches secondaires et se termine par les sacs alvéolaires.

Les poumons sont deux organes pairs de la cavité thoracique. Le renforcement dans le poumon gauche où est situé le cœur fait que le poumon droit est plus développé. Il possède d'ailleurs 3 lobes, au lieu de 2 lobes pour le poumon gauche. Au niveau des poumons, la trachée se sépare en deux branches appelées bronches primaires. Elles pénètrent ensuite dans les poumons par le hile et se divisent encore une fois en 3 branches pour le lobe droit et en 2 branches pour le lobe gauche. Ces branches se divisent alors en bronches secondaires et ce entre 23 et 25 fois chez l'homme : c'est l'arborisation pulmonaire. Les 16 premières divisions sont essentiellement dédiées à la conduction de l'air alors que les 7 dernières sont respiratoires et conduisent à des alvéoles pulmonaires. La surface totale d'échange est d'environ 100 m².

I.1.2.2.2. Pénétration des particules dans l'appareil respiratoire

Chaque jour, l'homme respire entre 10 et 20 m³ d'air, cet important volume emprunte le réseau des voies respiratoires décrit précédemment. Plus l'air s'engouffre profondément dans ce réseau, plus sa vitesse sera faible. Ainsi, le lieu de déposition des particules sera fonction de 5 mécanismes (Figure 3) :

- (1) impaction : l'air inspiré, à chaque bifurcation change brusquement de direction. Les particules ont alors tendance à continuer leur parcours et s'impactent sur les parois au niveau des bifurcations. Les zones de bifurcations sont donc des zones d'accumulation préférentielle. Toutefois, ce mécanisme concerne uniquement les particules d'un diamètre aérodynamique supérieur à 0,5 µm.
- (2) sédimentation gravitationnelle : ce mécanisme touche toutes les tailles de particules. La particule, du fait de sa masse va sortir de l'écoulement pour sédimenter sur la paroi.
- (3) interception : lorsque la particule sans dévier de son chemin rencontre la paroi, à cause de sa dimension, de sa forme ou de son aspect fibreux.
- (4) diffusion brownienne : lorsque la vitesse de l'air est presque nulle, au niveau des bronchioles et des alvéoles pulmonaires, la trajectoire des particules devient aléatoire et dépend des collisions avec les molécules de gaz. Ce mécanisme touche les particules les plus fines avec un diamètre aérodynamique inférieur à 0,5 µm.
- (5) interaction électrostatique : ce phénomène existe en raison de la charge inverse présente sur les parois, mais uniquement pour des particules fortement chargées.

Les recherches en matière de déposition de particules dans l'organisme montrent que la déposition est principalement fonction du diamètre aérodynamique de la particule (Figure 4).

Concernant des particules de l'ordre du μm , il a été montré que la déposition des particules dans les poumons semble inversement proportionnelle à la taille de la particule. En effet, des particules d'un diamètre moyen de 2,5 μm , 8,2 μm et 11,5 μm sont retrouvées dans les poumons respectivement à 83 %, 49 % et 31 % . Cependant, la déposition varie selon le sujet et les mouvements respiratoires qui peuvent varier au cours d'un exercice par exemple. La déposition peut même être accrue si le sujet présente une obstruction pulmonaire. Concernant les particules ultrafines, 90 % des particules inhalées de 1 nm se déposent dans la région nasopharyngée, 10 % dans la partie trachéobronchique et très peu dans les sacs alvéolaires. Au contraire, les particules de 20 nm se déposent majoritairement dans la région alvéolaire (50 %). Entre les deux, des particules de 5 nm, se déposent de façon équivalente dans ces 3 régions.

Références bibliographiques

- AFNOR. (1985). Air ambiant - Concepts relatifs à l'échantillonnage des matières particulaires en suspension (Norme AFNOR X43-022).
- Auwerx J. (1991). The human leukemia cell line, THP-1: a multifaceted model for the study of monocyte-macrophage differentiation. *Experientia* 47, 22-31.
- Oberdorster G, Oberdorster E & Oberdorster J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113, 823-839.
- OMS. (2005). La pollution atmosphérique par les particules en suspension : ses effets sur la santé (Aide-mémoire EURO 04/05). Organisation Mondiale de la Santé.
- OMS. (2006). Lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air : particules, ozone, dioxyde d'azote et dioxyde de soufre. Mise à jour mondiale 2005. Synthèse de l'évaluation des risques, pp. 21. Organisation Mondiale de la Santé.
- Collison LW & Vignali DA. (2008). Interleukin-35: odd one out or part of the family? *Immunol Rev* 226, 248-262.
- Comporti M. (1998). Lipid peroxidation and biogenic aldehydes: from the identification of 4-hydroxynonenal to further achievements in biopathology. *Free Radic Res* 28, 623-635.
- Dagher Z, Garcon G, Billet S, Gosset P, Ledoux F, Courcot D, Aboukais A & Shirali P. (2006). Activation of different pathways of apoptosis by air pollution particulate matter (PM2.5) in human epithelial lung cells (L132) in culture. *Toxicology* 225, 12- 24.

Cours 5: Cancers principalement liés aux expositions par inhalation : cancers broncho-pulmonaires

1. Introduction

L'oxygène est essentiel à la vie. Il suffit de retenir son souffle pendant quelques minutes pour s'en convaincre.

Le système respiratoire peut devenir fragile. Ainsi, il ne se passe presque pas une année sans qu'on attrape au moins un rhume ou une grippe (maladies guérissables).

Il en existe de plus graves. On n'a qu'à penser à des maladies comme le cancer du poumon pour en avoir le souffle coupé.

2. Définition

Le cancer broncho-pulmonaire est un cancer qui touche le poumon et les bronches. C'est une tumeur maligne, développée à partir des cellules qui tapissent la paroi des bronches. Si la tumeur est limitée aux bronches, on parle de "cancer bronchique". Si la tumeur envahit par la suite le poumon, on parle de cancer broncho-pulmonaire.

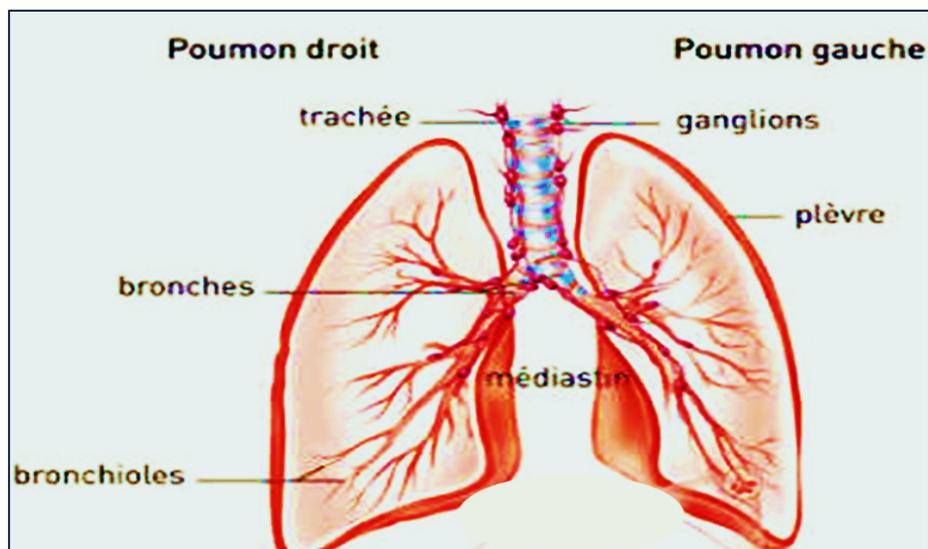


Figure 1 : Structure des poumons

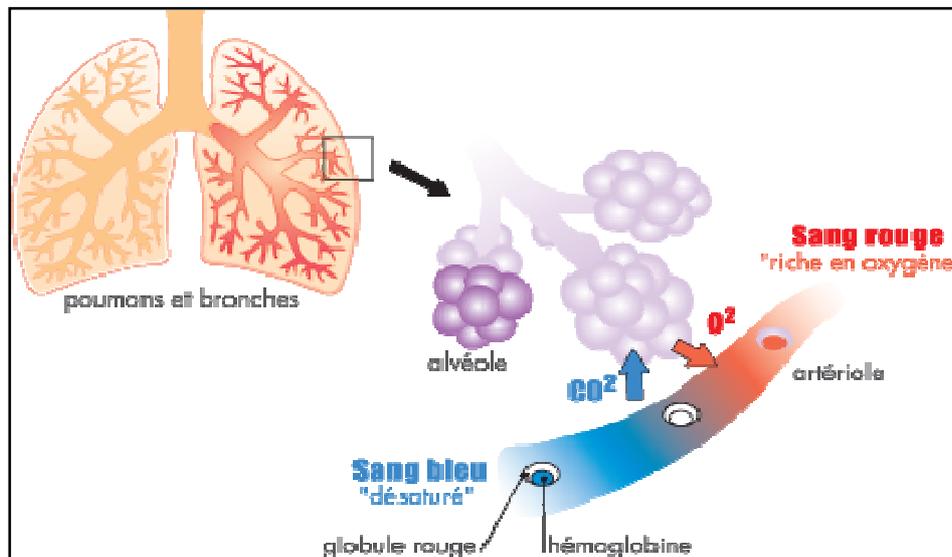


Figure 2 : Echange gazeux au niveau des alvéoles des poumons

3. Epidémiologie

Pour ce qui concerne le cancer du poumon, il se situe au 4^e rang des cancers, tous sexes confondus. On comptait 39 495 nouveaux cas en 2012 dont 71 % survenant chez l'homme. L'âge moyen au diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. Avec environ 29 949 décès estimés en 2012 (dont 72 % chez l'homme), le cancer du poumon constitue, tous sexes confondus, la première cause de décès par cancer en France, loin devant le cancer colorectal (17 722 décès) et le cancer du sein (11 886 décès). Il représente 20,1 % de l'ensemble des décès par cancer. Chez la femme, il est en progression constante, son incidence a triplé ces 20 dernières années.

Malgré les avancées thérapeutiques, son pronostic reste sombre avec une survie à 5 ans uniquement de 14 %. Ce mauvais pronostic est lié au diagnostic à un stade tardif de la majorité des patients, ne permettant pas de traitement chirurgical curatif. En effet, plus de 70% des patients présentant un cancer pulmonaire sont diagnostiqués à un stade avancé, essentiellement car les symptômes n'apparaissent que tardivement. Il n'existe à l'heure actuelle aucune méthode reconnue pour le dépistage du cancer bronchique.

Aux Etats Unis, le scanner faible dose est en cours d'évaluation comme moyen de dépistage. Cependant, la meilleure arme pour lutter contre le développement du cancer des poumons reste la prévention, en agissant en particulier contre le tabagisme.

4. Les facteurs de risque

4.1. Le tabac

Le tabac constitue la principale cause de décès liée au cancer dans le monde et en France. Il tue près de 6 millions de personnes chaque année dans le monde (données OMS 2011) dont 600 000 par tabagisme passif. Un cancer sur trois est lié au tabac car la fumée du tabac contient plus de 4 000 substances chimiques dont au moins 50 sont cancérigènes . Le tabac est le principal facteur de risque du cancer pulmonaire, en effet le tabagisme actif est responsable de 80% des cancers bronchiques. Les fumeurs ont 20 fois plus de risque de développer un cancer du poumon par rapport aux non-fumeurs. Le tabac est aussi un facteur de risque reconnu pour d'autres types de cancers : cavité buccale, pharynx, larynx, pancréas, vessie, rein, cavité nasale, sinus, oesophage, estomac, foie, col de l'utérus, colorectal, ovaire de type carcinome mucineux, sein et la leucémie myéloïde chronique.

Le risque de cancer augmente notamment en fonction de la quantité de tabac fumé (dose de tabac) ainsi que de l'ancienneté du tabagisme (durée). Le nombre de paquets-années est un moyen d'évaluer cette consommation tabagique, il se calcule en multipliant le nombre de paquets de cigarettes fumées par jour par le nombre d'années, mais d'autres facteurs sont importants notamment l'âge de début du tabagisme. Le tabac est toujours nocif, il n'existe pas de seuil en dessous duquel le tabac n'est pas cancérigène. Un bénéfice significatif de l'arrêt du tabac, augmentant avec la durée de l'abstinence, a été observé pour tous les cancers associés au tabagisme. On observe un gain d'espérance de vie de 3 ans chez un fumeur s'arrêtant à 60 ans, ce gain atteint 6 ans si l'arrêt a lieu à l'âge de 50 ans, 9 ans à 40 ans et serait proche de celui des non-fumeurs avant 35 ans. Néanmoins, les anciens fumeurs conservent un risque plus élevé de cancer du poumon comparé aux personnes du même âge n'ayant jamais fumé, même après une longue période d'abstinence. Enfin, l'arrêt du tabac après un cancer du poumon améliore le pronostic de survie à 5 ans et diminue le risque de récurrence et le risque de développer un second cancer.

Le tabagisme passif est également un facteur de risque. Il est lié à l'inhalation de manière involontaire de la fumée dégagée par un fumeur. Il a été démontré qu'une personne en situation de tabagisme passif voit son risque de développer un cancer du poumon augmenté de 26% par rapport à un non-fumeur. Le courant de fumée qui s'échappe de la cigarette d'un fumeur vers une autre personne est appelé courant secondaire. La fumée constituant ce courant secondaire est constituée de particules plus fines qui pénètrent plus profondément dans le poumon.

2.2. Le Radon

Le radon représente le second facteur de risque de cancer du poumon après le tabac. 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 dans le sol et la pierre et pénètre dans l'organisme principalement avec l'air inhalé. Il est particulièrement présent dans les régions riches en granite, en uranium ou encore volcaniques (par exemple le Massif-Central, la Bretagne, les Vosges, la Corse). Le radon a été classé cancérigène pulmonaire pour l'homme par le CIRC en 1987 et par l'IARC en 1988. Il lui est attribué annuellement en France entre 1 234 et 2 913 décès par cancer du poumon soit entre 5 % et 10 % des décès pour cette pathologie.

2.3. L'exposition professionnelle

L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) estime que 15% des cas de cancers du poumon seraient d'origine professionnelle.

L'amiante est de loin le facteur de risque le plus fréquent pour les cancers bronchopulmonaires d'origine professionnelle. L'amiante désigne un ensemble de silicates à texture fibreuse résistants au feu et pour cela utilisé dans de nombreux calorifugeages. Bien que les dangers de l'amiante aient été identifiés dès 1906 avec les premiers cas de fibrose pulmonaire, et que le CIRC l'ait classé cancérigène en 1973, il faudra attendre 1997 (décret no 96-1133 du 24 décembre 1996) pour que la France interdise son utilisation. Cependant, elle reste encore aujourd'hui présente dans de nombreux bâtiments et équipements. Les maladies liées à l'amiante représentent actuellement la deuxième cause de maladies professionnelles et la première cause de décès liée au travail (hors accidents du travail). L'amiante est connue pour induire, outre les cancers pulmonaires, les mésothéliomes.

Il existe d'autres substances cancérigènes d'origine professionnelle, que l'amiante, favorisant le cancer du poumon, elles sont inscrites sur les tableaux des maladies professionnelles :

- les rayonnements ionisants,
- l'acide chromique et les chromates,
- les goudrons de houille, les huiles de houilles et les suies de combustion du charbon,
- l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales,
- l'inhalation de poussières ou de vapeurs renfermant des arsénopyrites aurifères,
- l'inhalation de poussières d'amiante,
- les opérations de grillage de mattes à nickel,
- le travail dans les mines de fer,

- l'inhalation de poussières ou fumées renfermant du cadmium,
- l'inhalation de poussières de cobalt associées au carbure de tungstène,
- le bis (chlorméthyl) éther

D'autres substances peuvent provoquer un cancer pulmonaire comme le béryllium, le cadmium, la silice et les gaz d'échappement de moteurs diesel. Mais ces substances ne sont pas encore reconnues par les régimes d'assurances maladie comme pouvant être à l'origine de maladies professionnelles.

2.4. La pollution atmosphérique

L'expertise collective de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et de l'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) rendue publique en octobre 2008, a démontré que la pollution atmosphérique, d'origine automobile et industrielle, est un facteur, certes mineur comparé au tabac, mais qui pourrait favoriser le cancer pulmonaire. Cette pollution est due à des gaz, comme le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et les fumées de diesel. Il s'agit néanmoins de données préliminaires qui doivent être vérifiées.

2.5. Le cannabis

Il est difficile d'établir un lien entre le cancer pulmonaire et le cannabis puisque la collecte d'information sur les drogues illégales souffre de nombreux biais. Par ailleurs, beaucoup de fumeurs de cannabis consomment également du tabac et il est donc difficile de savoir quelle est l'implication exacte de l'une ou de l'autre de ces substances. Le cannabis est considéré comme un facteur de risque probable de cancers pulmonaires car il contient les substances cancérigènes du tabac et plus de goudron que le celui-ci.

2.6. Les antécédents personnels et familiaux :

Les antécédents personnels d'affections respiratoires sont également un facteur de risque de cancer du poumon, en particulier les personnes atteintes de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de silicose, de béryllose et de tuberculose.

De même, les personnes qui ont déjà été atteintes d'un cancer pulmonaire ont davantage de risque de développer un deuxième cancer pulmonaire que la population générale.

Par ailleurs, un cas de cancer pulmonaire familial augmente également le risque de survenue de ce cancer.

L'existence de facteurs génétiques protecteurs est fortement probable et pourrait expliquer qu'un grand nombre de fumeurs (plus de 80%) ne développent pas de cancers pulmonaires car ils ont la capacité de mieux métaboliser les constituants cancérigènes contenus dans la fumée de cigarette. Au contraire, il existe également des facteurs de susceptibilité génétique favorisant ce cancer. Certains polymorphismes de gènes sont connus pour être associés à un risque accru de cancer du poumon. C'est le cas des gènes codant pour les sous-unités $\alpha 3$, $\alpha 5$ et $\beta 4$ des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, pour lesquels certains polymorphismes nucléotidiques sont fortement liés à la dépendance tabagique et au cancer pulmonaire; et pour le gène TERT qui code pour la télomérase reverse transcriptase. Cependant les mécanismes par lesquels ces polymorphismes sont associés aux cancers ne sont pas connus. De plus, Bell et al ont décrit la présence d'une mutation germinale p.T790M du gène EGFR dans une famille présentant de multiples cas d'adénocarcinome de type bronchioloalvéolaire. Cette mutation était déjà connue comme mutation somatique, c'est-à-dire uniquement présente dans les cellules tumorales. La présence de cette mutation est associée à une résistance au traitement par anti-EGFR. Plus récemment, une mutation germinale sur l'exon 21 du gène EGFR (p.V843I) a également été décrite.

2.7. Les hormones sexuelles

La prédominance des cancers du poumon chez les femmes parmi les non-fumeurs suggère un rôle hormonal. Les récepteurs aux oestrogènes sont souvent exprimés dans les tumeurs pulmonaires, particulièrement chez les femmes non tabagiques. Une étude américaine récente portant sur 180 000 femmes a retrouvé une réduction du risque de cancer du poumon chez les femmes avec puberté tardive et ménopause précoce .

2.8. Les habitudes alimentaires

Des études essentiellement sur la population chinoise ont démontrées que l'inhalation de vapeur d'huile chaude ou de particules de charbon augmenteraient le risque de cancer du poumon.

3) Les différents types histologiques de tumeurs pulmonaires

Le poumon peut être le siège de tumeurs bénignes ou malignes. Les tumeurs bénignes sont rares et ne représentent que 5 à 10 % des tumeurs pulmonaires, elles sont essentiellement constituées par les papillomes et les adénomes. Parmi les tumeurs malignes, ils existent des tumeurs primitives et des tumeurs secondaires (ou métastases). D'après la classification OMS 2004, les tumeurs malignes primitives du poumon se répartissent en deux familles principales

: les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC) représentant environ 80-85% des carcinomes pulmonaires et les carcinomes bronchiques à petites cellules (CPC), représentant 15 %.

Les autres types de tumeurs malignes primitives du poumon sont très rares et comprennent les tumeurs de type glandes salivaires, les sarcomes et les lymphomes. Le développement embryologique pulmonaire explique en partie les différents types histologiques des carcinomes pulmonaires. En effet, le développement de l'arbre bronchique donnant naissance aux cellules épithéliales bronchiques ciliées, mucosécrétantes et neuroendocrines, précède celui des sacs alvéolaires comportant les pneumocytes. Ces différentes cellules sont à l'origine des adénocarcinomes, développés à partir des pneumocytes, des carcinomes épidermoïdes provenant des cellules bronchiques en métaplasie malpighienne et des tumeurs neuro-endocrines. Les CBPNPC comprennent les adénocarcinomes qui représentent 50% des CBPNPC, les carcinomes épidermoïdes (35%) et les carcinomes à grandes cellules (15%).

3.1. Les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules

A Les adénocarcinomes

Ils représentent environ 50% de l'ensemble des CBPNPC. Il s'agit généralement de nodules périphériques, les localisations centrales sont rares. Leur incidence est en nette augmentation probablement à cause des habitudes tabagiques en évolution, notamment à cause des cigarettes light sur lesquelles les fumeurs « tirent » plus fortement, engendrant des lésions pulmonaires plus périphériques. Cependant, bien que la plupart des cas soient rencontrés chez les fumeurs, il s'agit du type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les non-fumeurs et notamment chez la femme. Les adénocarcinomes sont des tumeurs d'origine glandulaire qui possèdent des architectures variées qui sont à la base de la classification histopronostique IASLC/ATS/ERS décrite en 2011 et qui sera développée plus loin.

B Les carcinomes épidermoïdes

Ils représentent environ 30% de l'ensemble des CBPNPC. Ils se développent habituellement à partir des bronches situées dans la partie centrale du poumon. Le carcinome épidermoïde est fortement lié au tabac, plus de 90% des patients sont fumeurs.

C Les carcinomes à grandes cellules

Ils représentent environ 15% des CBPNPC. Leur incidence est en diminution au profit des adénocarcinomes. Cette entité est hétérogène car elle comporte en plus des carcinomes à

grandes cellules, les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules, les carcinomes basaloïdes et les carcinomes de type lymphoépithélial. La prochaine classification OMS devrait modifier ce groupe histologique car les carcinomes basaloïdes devrait intégrer les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules devraient rejoindre le groupe des tumeurs neuro-endocrine de haut grade avec les carcinomes à petites cellules.

D Les carcinomes adénosquameux

Ces carcinomes sont rares, ils représentent moins de 5% des CBPNPC, ils sont constitués par deux contingents tumoraux, l'un glandulaire adénocarcinomeux, l'autre malpighien de type carcinome épidermoïde, chacun de ces constituant compte pour plus de 10 % de la surface tumorale.

E Les carcinomes sarcomatoïdes

Ils sont rares, également moins de 5% des CBPNPC, ils comprennent 5 sous-groupes : carcinomes pléomorphes, carcinomes à cellules fusiformes, carcinomes à cellules géantes, carcinosarcomes et blastomes pulmonaires.

F Les tumeurs carcinoïdes

Ces tumeurs représente moins de 2% des CBPNPC, ce sont des tumeurs de nature neuro-endocrine, elles sont divisées en tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques. Le caractère atypique dépend de la présence de nécrose et d'un nombre de mitoses supérieur à 2 mitoses pour 2 mm². La prochaine classification OMS devrait intégrer ces tumeurs dans le groupe des tumeurs neuroendocrines de bas grade.

3.2. Les lésions prénéoplasiques

Les lésions bronchiques prénéoplasiques sont bien connues, elles vont de la dysplasie au carcinome in situ. La transformation des lésions prénéoplasiques en adénocarcinome est moins bien connue car peu de biopsies de ces lésions ont été effectuées, essentiellement à cause de la résolution du scanner qui ne permettait pas jusqu'alors de les diagnostiquer. Néanmoins, les études moléculaires nous permettent de supposer que les hyperplasies pneumocytaires atypiques sont des lésions prénéoplasiques et que les adénocarcinomes in situ (anciennement carcinomes bronchioloalvéolaires ou BAC) sont des lésions pré-invasives. Les lésions d'hyperplasie pneumocytaire atypique sont définies par l'OMS comme des

proliférations de pneumocytes présentant des atypies cellulaires, dont la taille est inférieure à 5 mm.

3.3. Les métastases pulmonaires

En dehors des tumeurs pulmonaires primitives, le poumon peut être le siège de tumeurs secondaires ou métastatiques. Les métastases pulmonaires les plus fréquentes proviennent des cancers du sein, du côlon-rectum, de la prostate, du pancréas et du rein. L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-TTF1 permet généralement de différencier les adénocarcinomes primitifs des métastases pulmonaires d'adénocarcinomes. L'antigène TTF1 (thyroïd transcription factor 1) est un facteur de transcription, d'où son marquage nucléaire en immunohistochimie, il est exprimé dans le poumon normal par les pneumocytes de type II et par les cellules épithéliales normales de la thyroïde. Il est impliqué dans le développement pulmonaire et la différenciation du poumon distal. Environ 90% des adénocarcinomes pulmonaires non mucineux l'expriment alors que les métastases ne l'expriment généralement pas sauf celles de la thyroïde.

Le poumon peut également être le siège d'envahissement par des tumeurs malignes primitives de la plèvre ou mésothéliomes. Les mésothéliomes sont constitués de plusieurs sous-types histologiques (épithélioïde, sarcomatoïde, desmoplasique et biphasique). Le sous-type épithélioïde ressemble morphologiquement aux carcinomes, il se distingue des carcinomes pulmonaires primitifs par l'étude immunohistochimique. Dans les mésothéliomes, les cellules tumorales sont marquées par les anticorps anti-calrétinine et anti-WT1 alors qu'elles ne sont pas marquées par le TTF-1, l'ACE et le CD15, ce qui est l'inverse dans les adénocarcinomes pulmonaires. Un panel de 4 marqueurs au minimum doit être utilisé pour le diagnostic de mésothéliome, 2 marqueurs positifs pour le mésothéliome (par exemple : calrétinine, cytokératine 5/6, WT-1) et 2 marqueurs positifs pour les adénocarcinomes mais négatifs pour les mésothéliomes (par exemple : TTF1, ACE et CD15).

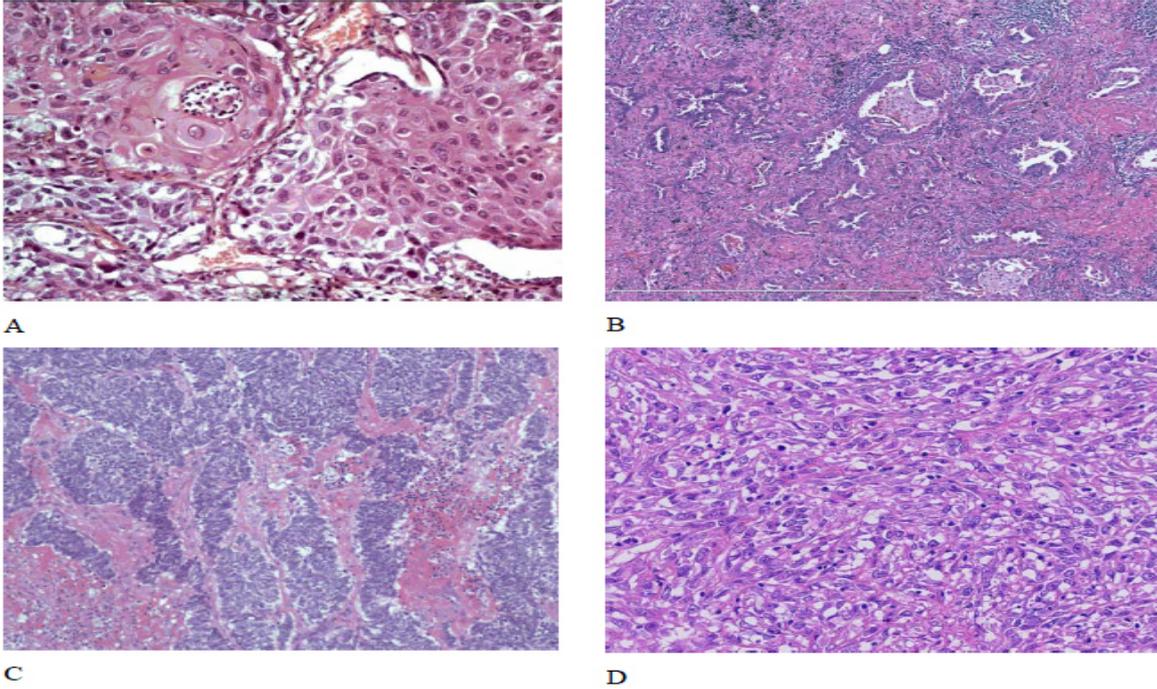


Figure 2 : photos de lames colorees a l'hes des principaux carcinomes pulmonaires non a petites cellules

A : carcinome épidermoïde infiltrant, b : adénocarcinome infiltrant (à prédominance Tubulaire), c : carcinome neuro-endocrine à grandes cellules, d : carcinome sarcomatoïde à Cellules fusiformes.

1. Les voies aéro-digestives supérieures (VADS)

Définition

Les voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont une zone anatomique complexe. Elles comprennent:

- ❑ une voie respiratoire: allant de la cavité nasale au larynx (cavité nasale et sinus de la face, nasopharynx, oropharynx (OP), larynx).
- ❑ une voie digestive allant des lèvres jusqu'à l'hypopharynx (HP) (lèvres, cavité buccale, OP, HP).

La définition des localisations incluses sous le terme VADS peut varier d'une étude à l'autre. Dans la plupart des études, les cavités naso-sinusiennes en sont exclues et certaines d'autres incluent plutôt l'œsophage.

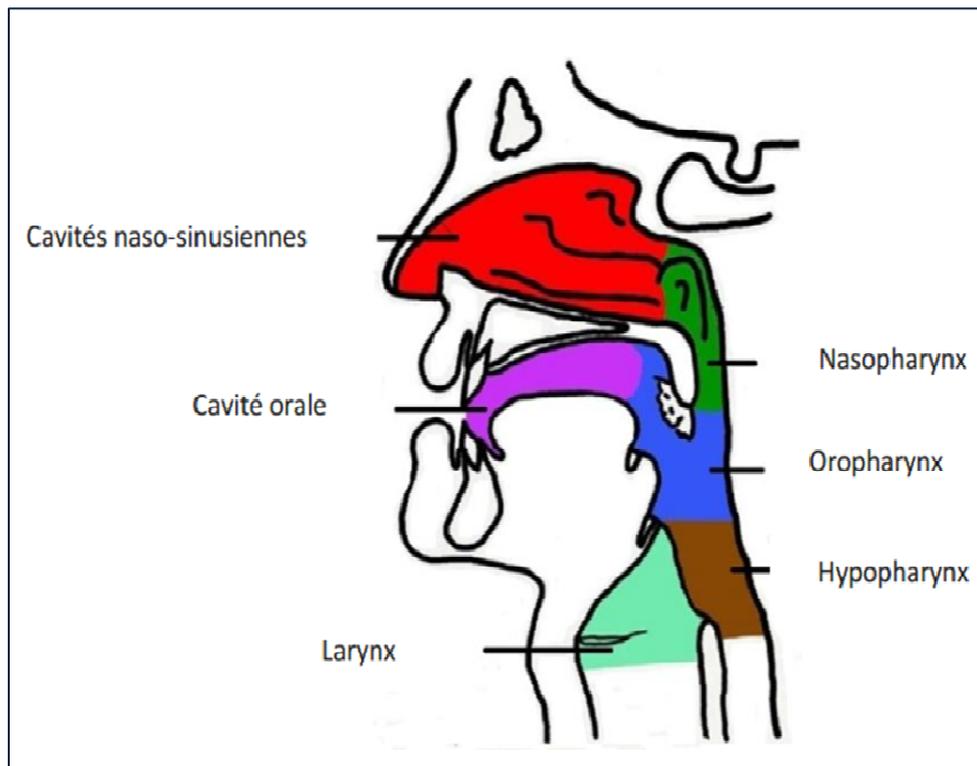


Figure 1 : Schéma des voies aérodigestives supérieures et principales régions anatomiques

Six régions sont les plus fréquemment incluses dans le terme VADS et peuvent être ainsi décrites :

Cavités naso-sinusiennes : elles comprennent les fosses nasales et les sinus paranasaux.

En France, le type histologique des cancers de cette région le plus fréquent est l'adénocarcinome (50 %), puis le carcinome épidermoïde (35 %) et les autres formes, rares ou indifférenciées.

Cavité orale : c'est le premier segment du tube digestif. Elle est limitée en haut par le palais osseux, en bas par la langue et le plancher buccal, latéralement par les joues et en avant par les lèvres.

Le type histologique des cancers de cette région le plus fréquent est le carcinome épidermoïde.

Nasopharynx ou cavum : il est situé sous la base du crâne. Peu fréquent chez les Européens, le cancer du cavum constitue un problème de santé publique en Asie du Sud-Est et dans le Maghreb.

Il est caractérisé par son type histologique (UCNT: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type) et une épidémiologie en rapport avec le virus Epstein Barr. Il occupe donc une place à part dans les cancers des VADS en raison de son histologie le plus souvent distincte du carcinome épidermoïde.

Oropharynx : il est situé en arrière de la cavité orale et communique en haut avec le nasopharynx ou cavum et en bas avec l'hypopharynx. Il est composé latéralement par les loges amygdaliennes, en arrière par une paroi postérieure, en avant par la base de la langue. Il est limité en haut et en avant par le voile du palais et la luette. Histologiquement, le type le plus fréquent est le carcinome épidermoïde.

Hypopharynx : c'est un conduit digestif cervical reliant l'oropharynx à l'œsophage. Il se situe latéralement et en arrière du larynx et en avant du rachis cervical. Il s'étend de l'épiglotte en haut au sphincter supérieur de l'œsophage en bas.

La majorité des cancers de l'hypopharynx sont des carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés. Les autres tumeurs malignes y sont exceptionnelles : cancers des glandes salivaires accessoires, lymphomes malins, sarcomes et carcinomes indifférenciés.

Larynx : il est divisé en trois étages : glottique, supra-glottique et infra-glottique (sousglotte). La majorité des cancers laryngés sont des carcinomes épidermoïdes. Les autres tumeurs malignes sont rares (moins de 1 %).

Remarque

En dehors des cancers du nasopharynx et des cavités naso-sinusiennes, la grande majorité des cancers des VADS sont de type épidermoïde et se développent à partir des épithéliums malpighiens qui recouvrent l'ensemble des régions des VADS.

2. Épidémiologie descriptive des cancers des voies aérodigestives supérieures

Les cancers de la cavité orale et du pharynx, comme ceux du larynx: surviennent surtout à l'âge adulte avec une incidence maximale entre 55 et 65 ans. Avant 40 ans, ils sont exceptionnels.

Leur incidence est nettement plus élevée chez les hommes. L'incidence du cancer du larynx est plus de deux fois plus faible que celle de la cavité orale et du pharynx.

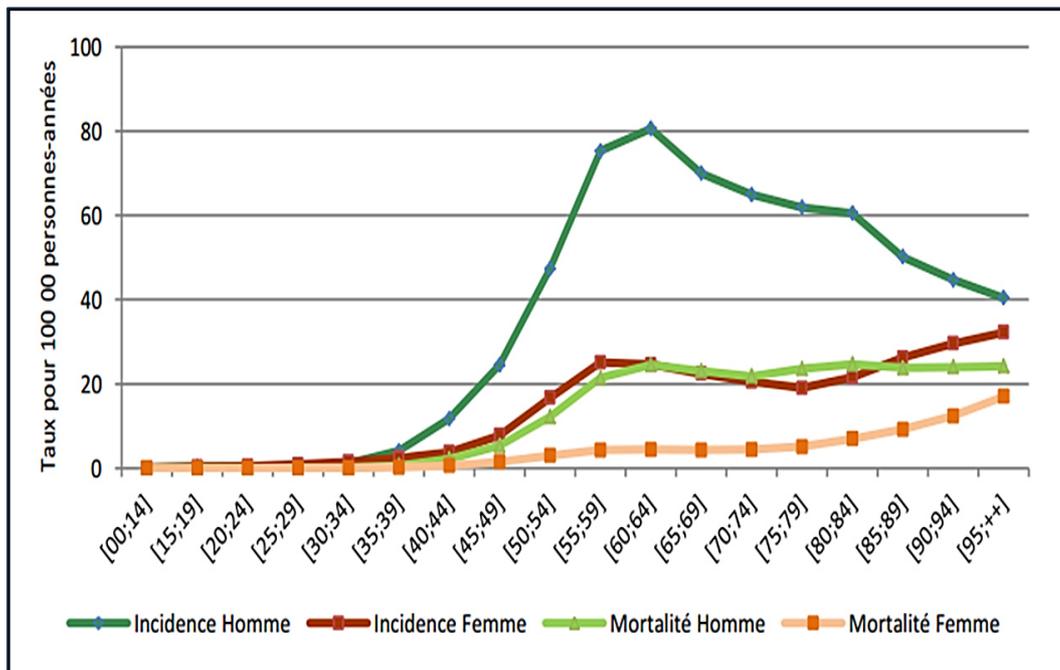


Figure 2 : Incidence et mortalité des cancers des lèvres, cavité orale et pharynx par âge en 2012 – France

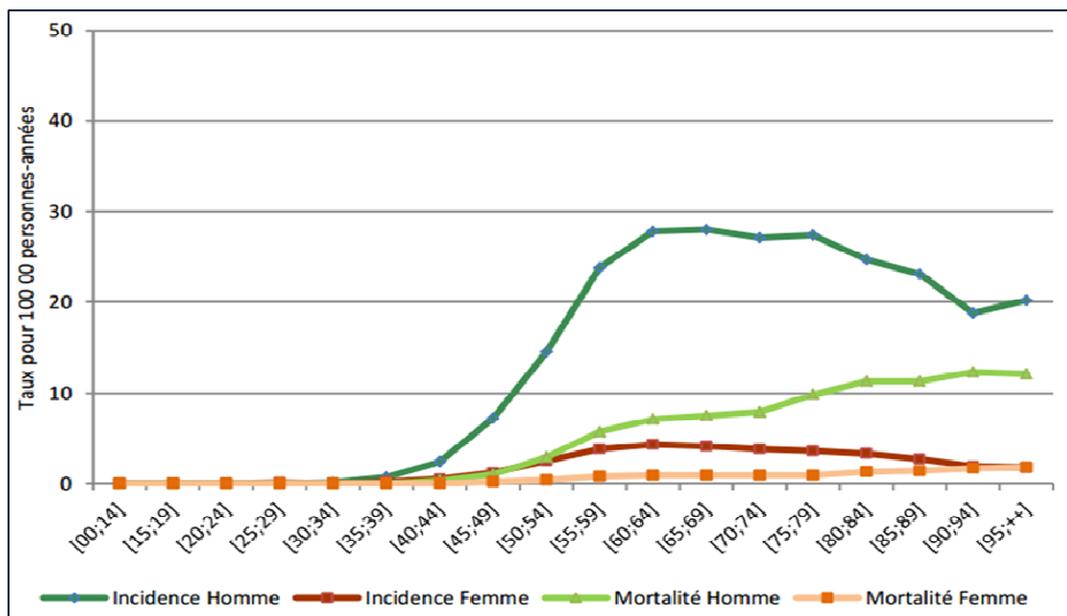


Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers du larynx par âge en 2012 – France

3. Incidence et mortalité

L'incidence des cancers des VADS est particulièrement élevée en France par rapport au reste du monde et de l'Europe.

L'incidence des cancers de la cavité orale, du pharynx et du larynx, standardisée sur l'âge, est de 22,2 cas pour 100 000 habitants chez les hommes et 6,3/100 000 chez les femmes en France.

Cela place la France parmi les 6 pays européens ayant la plus forte incidence de cancer des VADS.

4. Facteurs de risque

Les connaissances scientifiques sur les facteurs de risque des cancers des VADS seront présentées selon leur caractère professionnel ou non.

4.1 Facteurs de risque non professionnels

4.1.1 Consommation du tabac

La consommation de tabac est reconnue comme étant associée à la survenue de cancer des VADS.

Les risques relatifs (RR) sont de l'ordre de 5 pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx, et 10 pour le cancer du larynx chez les fumeurs.

Pour toutes ces localisations, le risque augmente avec la quantité de tabac fumée, la durée et la consommation cumulée en paquets/années.

Au-delà d'une consommation de 15 cigarettes par jour, les données récentes suggèrent un effet plus important de la durée de consommation que de la quantité fumée quotidiennement.

Après 20 ans d'arrêt, l'arrêt du tabagisme entraîne une diminution du risque. Les ex-fumeurs retrouvant un niveau de risque similaire à celui des personnes n'ayant jamais fumé. Une exposition longue au tabagisme passif pourrait être associée aux cancers du pharynx et du larynx.

4.1.2. Consommation d'alcool

La consommation d'alcool est une cause reconnue des cancers de la cavité buccale, de l'OP, de l'HP et du larynx.

L'ingestion de quatre verres ou plus d'alcool par jour est associée à des RR de l'ordre de 5 pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx et de 2,5 pour le cancer du larynx.

REMARQUE

A l'inverse du tabac, la quantité d'alcool consommée quotidiennement semble avoir un effet plus important que la durée de consommation

4.1.3. Inégalités sociales

Dans une étude comparative entre les pays européens, la France avait le rapport le plus élevé des taux de mortalité par cancer des VADS entre les plus et les moins diplômés.

L'identification des facteurs pouvant expliquer les inégalités sociales dans la survenue et la mortalité de cancer des VADS est un problème complexe. Voici quelques facteurs explicatifs plausibles

- Les comportements de santé (consommations de tabac et d'alcool, alimentation),
- un revenu du foyer faible
- l'accès aux soins.

4.1.4 Autres facteurs de risque

- Facteurs génétiques
- Papillomavirus humains

- Alimentation
- Santé bucco-dentaire

• Facteurs génétiques

Une histoire familiale de cancer des VADS chez les apparentés du premier degré augmente le risque de cancer des VADS. Une histoire familiale d'autres cancers liés au tabac augmente faiblement mais significativement le risque de cancer des VADS.

Cette association familiale suggère un rôle de facteurs génétiques, mais peut également refléter des comportements similaires vis-à-vis de l'alcool et du tabac au sein d'une même famille.

• Alimentation

Une consommation élevée de fruits et légumes est inversement associée à la survenue de cancer des VADS. Les données épidémiologiques concernent les légumes et les fruits notamment les caroténoïdes, les vitamines C et E, et les flavonoïdes.

• Santé bucco-dentaire

Une mauvaise santé bucco-dentaire semble associée à un risque augmenté de cancer des VADS. L'association est plus marquée pour les cancers de la cavité buccale.

Une association causale avec le risque de cancer est plausible, via l'inflammation chronique ou l'infection bactérienne.

4.1.2. Facteurs de risque professionnels

1. Facteurs de risque professionnels RECONNUS

Seules les expositions à l'amiante et aux brouillards d'acides minéraux forts sont reconnues comme associées au cancer du larynx. A ce jour, aucune autre exposition n'est un facteur de risque établi du cancer du larynx ou du cancer de la cavité buccale et du pharynx.

1.1 Amiante

Le pouvoir cancérigène de l'amiante est démontré et son rôle dans la survenue du cancer du poumon et du mésothéliome est clairement établi. Plus récemment, le rôle de l'amiante dans la survenue du cancer du larynx a également été reconnu.

1.2 Brouillards d'acides minéraux forts

Les acides minéraux forts, et notamment l'acide sulfurique, sont utilisés dans de nombreux procédés de l'industrie chimique et de traitement des métaux. En 1992, l'exposition a été

reconnue comme étant associée à la survenue de cancer du larynx et les données récentes confirment cette association.

2. Facteurs de risque professionnels SUSPECTÉS

A. Laines minérales

Le terme fibres minérales artificielles (FMA) est utilisé couramment pour désigner des fibres artificielles minérales non métalliques siliceuses vitreuses. Elles comprennent principalement:

- Les fibres céramiques réfractaires ;
- Les filaments continus de verre ;
- Les microfibrilles de verre à usage spécial;
- Les laines minérales (LM).

Les LM, appelées aussi laines d'isolation, sont les plus utilisées. Leurs trois principales variétés sont:

- Les laines de verre,
- Les laines de roche,
- Les laines de laitier.

Elles sont utilisées comme isolant phonique, thermique et en protection contre les incendies. Dans la cohorte française de travailleurs de la production de laines de verre, des augmentations de risque ont été observées pour les cancers de pharynx (SIR=1,4) et de la cavité buccale (SIR=3,0). *(SIR: Standardized incidence ratio)*

B. Silice

Le terme silice se réfère ici aux poussières de silice cristalline libre. Cette silice a été reconnue comme cancérigène pour l'homme (groupe 1) par le CIRC et est un facteur de risque reconnu du cancer du poumon.

En plus de sa présence à l'état naturel, la formation de silice cristalline libre peut également résulter de divers procédés industriels (réaction chimique, production/utilisation de matériaux réfractaires, cuisson/calcination de la silice amorphe). Plusieurs professions et secteurs d'activité peuvent être exposés à la silice : le travail dans les mines, les fonderies, la construction.

Quatre études cas-témoins ont étudié le rôle de l'exposition à la silice dans la survenue du cancer du larynx. Dans l'étude de Elci et al., un OR significativement augmenté de 1,5.

E. Poussières de textile

Le travail dans l'industrie textile a été classé en 1990 comme cancérogène possible (2B) par le CIRC principalement en raison des liens avec les cancers naso-sinusiens.

Plus récemment, un risque doublé de cancer du larynx avec un OR 1,9 a été observé pour les travailleurs du textile dans une étude en Turquie.

Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, les résultats sont plus inconstants. Une étude cas-témoins menée aux Etats-Unis a mis en évidence auprès de 232 cas féminins de cancers de la cavité orale et de 410 témoins un OR de 3,9 associé au fait d'avoir été exposé aux poussières de l'industrie du textile entre 1 à 4 ans.

C. Poussières de ciment

Trois études cas-témoins ont mis en évidence des risques élevés de cancer du larynx et de l'HP chez les cimentiers et les ouvriers en béton.

Dans une étude française, l'OR valait 2,5 et dans deux autres études internationales il valait 4,4. Un risque plus que doublé, augmentant significativement avec la durée d'emploi, a été observé.

Un SIR significativement élevé de 1,8 pour le cancer de la lèvre a été observé dans une cohorte de cimentiers. Pour les autres localisations de la cavité buccale et du pharynx, les SIR étaient proches de 1. Pour le cancer du pharynx, des chercheurs ont observé des RR d'environ 2, significativement augmentés.

D. Poussières de bois

Les poussières de bois sont reconnues comme cancérogènes pour l'homme (groupe 1) par le CIRC et leur rôle dans la survenue des cancers des cavités naso-sinusiennes est fermement établi. Les hommes et les femmes travailleurs du bois sont sujet de tous les cancers des voies aéro-digestives.

F. Soudage et fumées de soudage

Le soudage est une activité très variée selon le type de soudage réalisé (brasage, laser, arc...).

Les fumées de soudage sont classées 2B par le CIRC mais l'activité de soudage est classée dans le groupe 1 pour son lien avec le mélanome de la choroïde.

Le soudage peut exposer à de nombreuses nuisances présentes dans les fumées émises :

- des gaz employés par le soudage (acétylène, propane, butane, argon, hélium) ou produits par le soudage (dioxyde de carbone, monoxyde de carbone, ozone, gaz chlorhydrique),
- des gaz produits par la dégradation thermique des revêtements (phosphine, acide cyanhydrique, isocyanate),
- des hydrocarbures polycycliques aromatiques,
- des composés du chrome hexavalent et du nickel,
- des poussières de différents métaux.

Des chercheurs ont montré un lien avec l'exposition aux fumées de soudage avec un effet de la durée d'exposition (8 ans et plus : OR=2,3 pour le pharynx et OR=2,0 pour le larynx).

G. Gaz d'échappement de moteurs

Les gaz d'échappement de moteurs diesel ont été classés par le CIRC dans le groupe 1 (cancérogène avéré pour le poumon) en 2013 et ceux de moteurs essence dans le groupe 2A (probablement cancérogène).

Leur composition est complexe et variable et comprend notamment des nuisances reconnues ou suspectées cancérogènes comme des HAP, du benzène ou du chrome.

Pour le cancer du larynx, une méta-analyse mettait en évidence un RR significativement augmenté de 1,3.

Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, les résultats sont moins nets. Parmi les cohortes ayant examiné ces localisations en lien avec l'exposition aux gaz d'échappement de moteurs, seules deux d'entre elles ont trouvé un risque significativement augmenté.

H. Travail dans l'industrie du caoutchouc

L'industrie du caoutchouc est classée comme cancérogène avéré par le CIRC en raison de son lien avec les cancers de la vessie, de l'estomac et du poumon, les leucémies et les lymphomes. Elle expose les travailleurs à de nombreuses nuisances comme l'amiante, des solvants tels que le benzène, des nitrosamines, des HAP, des poussières et vapeurs.

Une revue systématique de la littérature publiée en 1998 concluait qu'un risque de cancer du larynx était systématiquement observé dans les cohortes professionnelles de l'industrie du caoutchouc.

Pour les cancers de la cavité orale et du pharynx, les résultats étaient plus inconstants.

I Autres nuisances, secteurs et professions

De nombreuses professions et secteurs d'activité ont été retrouvés associés à des risques augmentés de cancer des VADS :

- Les ouvriers de l'assemblage électrique et électronique,
- Les peintres,
- Certains ouvriers agricoles,
- Les blanchisseurs et nettoyeurs à sec.

Références bibliographiques

- 1.Cohen EE. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol* 2004 ; 31 : 755–768. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- 2.Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983 ; 12 : 418–424. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- 3.Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, et al. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998–2003. *Cancer* 2008 ; 113 : 2901–2909. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- 4.Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005 ; 125 : 1337–1344. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- 5.Syrjanen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : vii243–vii245. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- 6.Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 612–619. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
- 7.Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 467–475. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

8. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk, overall survival in head, neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010 ; 2 : 15. [Google Scholar]
9. St Guily JL, Jacquard AC, Pretet JL, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France - The EDiTH VI study. *J Clin Virol* 2011 ; 51 : 100–104. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
10. Hocking JS, Stein A, Conway EL, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *Br J Cancer* 2011 ; 104 : 886–891. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
11. Si-Mohamed A, Badoual C, Hans S, et al. An unusual human papillomavirus type 82 detection in laryngeal squamous cell carcinoma: case report and review of literature. *J Clin Virol* 2012 ; 54 : 190–193. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
12. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1944–1956. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
13. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012 ; 307 : 693–703. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
14. Chen R, Sehr P, Waterboer T, et al. Presence of DNA of human papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 1408–1410. [CrossRef]

I. Rappels

1. Composition du Sang

Le corps humain adulte contient environ 5 litres de sang

- Plasma – 55%
- Eau
- Protéines et minéraux
- Sels dissous

Autres Composants – 45%

- Globules rouges
- Globules Blancs
- Plaquettes

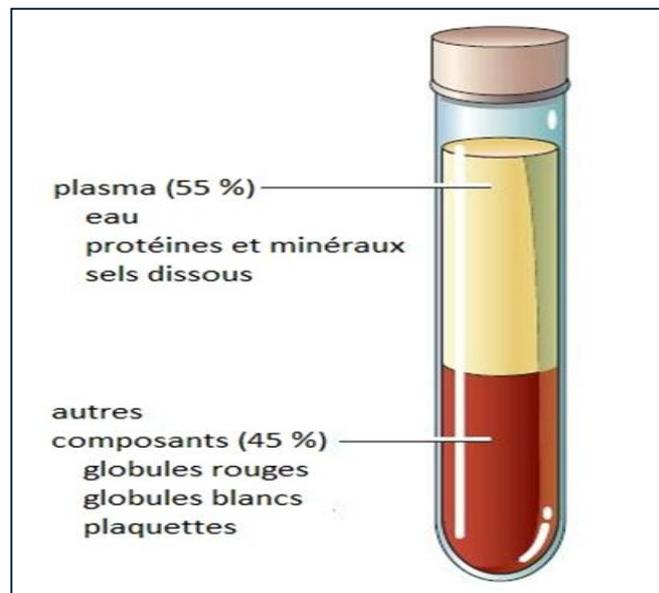


Figure 1: Composition du sang

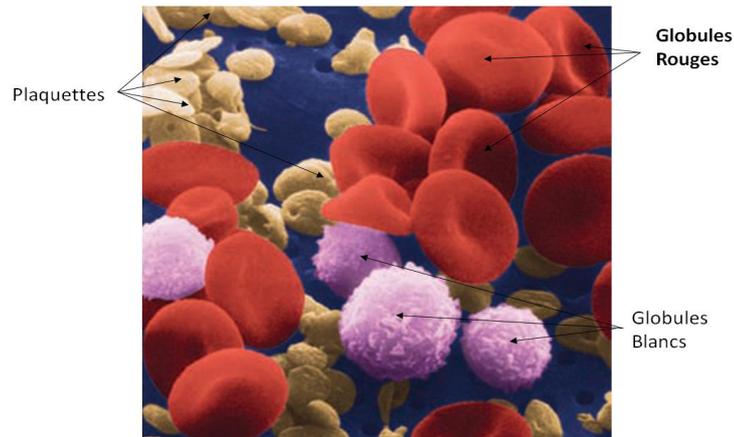


Figure 2: Cellules sanguines

2. Les cellules du sang

2.1 Globules Rouges (Erythrocytes)

Il s'agit de cellules anucléées, biconcaves assurant le transport l'oxygène des poumons aux cellules et le transport le dioxyde de carbone des cellules aux poumons pour l'expirer. Elles sont faites d'un tissu qui s'appelle: la **moelle osseuse**

- Femmes: 4 à 5 millions globules rouges dans 1mm^3 de sang
- Hommes: 5 à 6 millions globules rouges dans 1mm^3 de sang

2.2 Globules Blancs (Leucocytes)

- Plus grand que les globules rouges
- Il y a environ 5 000 à 11 000 globules blancs dans 1mm^3 de sang sain.
- Combattent les infections
- Arrêtent la croissance des cellules cancéreuses
- Deux catégories:
- Granulocytes** (Neutrophiles, Basophiles,Éosinophiles)
- Agranulocytes** (Lymphocytes, Monocytes).

2.3 Plaquettes

- Responsable de la coagulation du sang
- Quand on se blesse, ils font 4 choses différentes:
 - Arrêtent le saignement
 - Referment la plaie

- Épaississent le sang
 - Permettent la formation d'une croûte sur la plaie
- Il y a 200 000 à 400 000 plaquettes dans 1mm^3 de sang

3. Caractéristiques physiques du sang

- Liquide visqueux et opaque
- Sang oxygéné = écarlate
- Sang pauvre en O_2 = rouge sombre
- Dense et plus visqueux que l'eau
- pH 7,35 et 7,45
- Température = 38°C
- 5 à 6 L chez l'homme
- 4 à 5 litre chez la femme

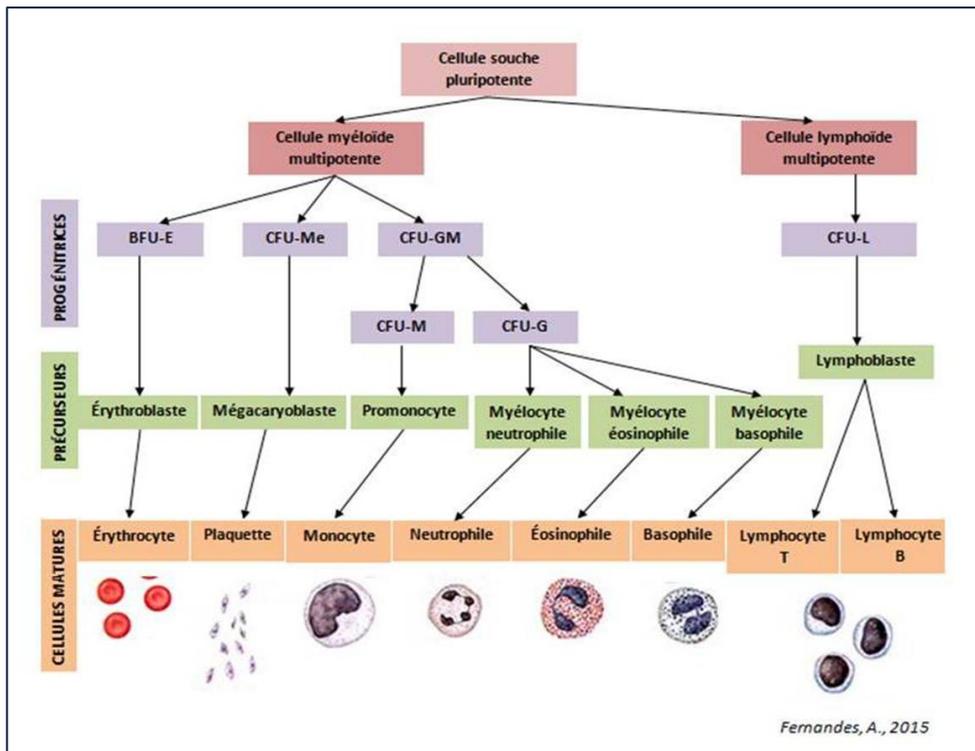
4. Différentes fonctions du sang

4.1 Régulation :

- Maintien de la température corporelle
Absorption, répartition et dissipation de chaleur
- Maintien du pH dans les tissus
Protéines servant de tampon (albumine)
- Maintien d'un volume adéquat de liquide

4.2 Protection :

- Prévention de l'hémorragie
Via plaquettes et protéines sanguines
- Prévention de l'infection
Via anticorps, protéines du complément, leucocytes



Figure

3. Hématopoïèse (formation des cellules sanguines)

L'hématopoïèse correspond à l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au renouvellement continu et régulé des différentes cellules sanguines (globules rouges, globules blanc, plaquettes) à partir d'une cellule souche indifférenciée.

II. Les hémopathies malignes

Une hémopathie maligne est un cancer développé à partir d'une cellule provenant de l'hématopoïèse, à un moment donné de son parcours de différenciation.

Une hémopathie maligne se définit par la **nature de la cellule** qui développe les caractéristiques tumorales, **sa localisation** (sang, moelle osseuse, ganglions, peau...) et le **profil évolutif clinique** de la maladie (aigu ou chronique).

1. Classification des Hémopathies Malignes

Les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules d'origine hématopoïétique et sont classées selon 4 lignées de différenciation : myéloïde, lymphoïde, histiocytaire/dendritique et mastocytaire. Elles se manifestent soit par une leucémie (= envahissement sanguin et médullaire) soit sur un mode tumoral (on parle alors de lymphome pour les hémopathies lymphoïdes).

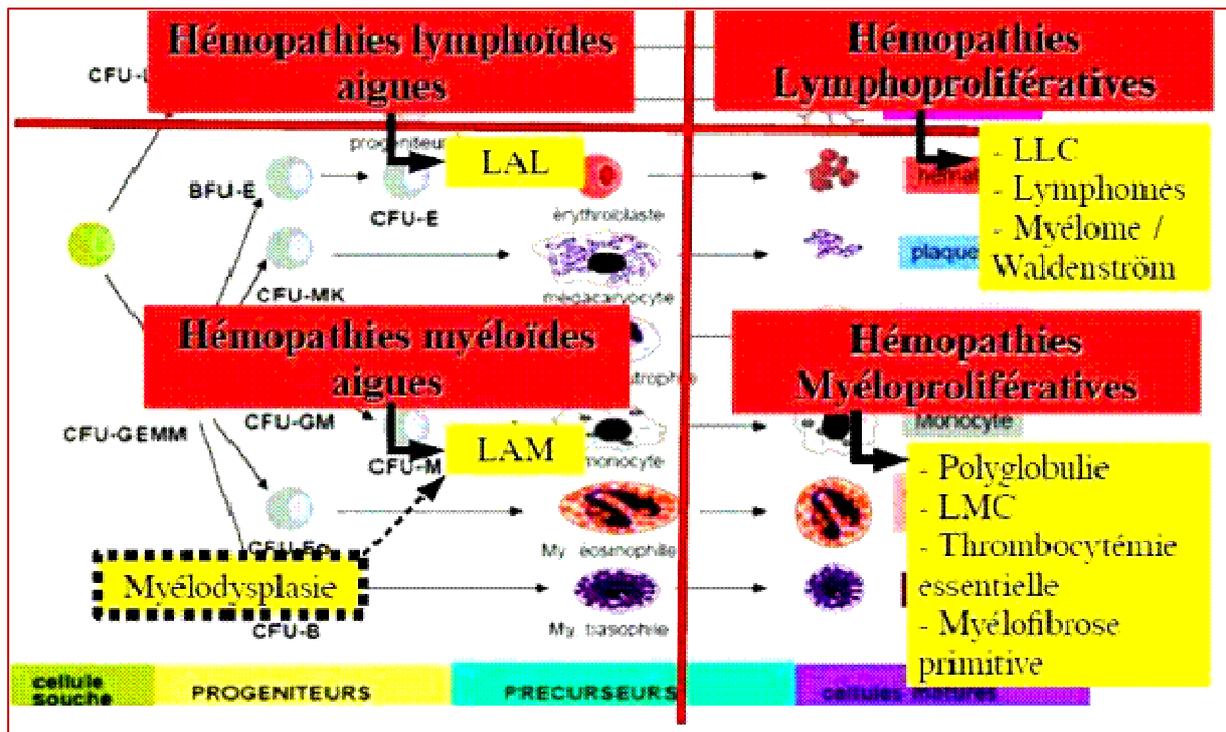


Figure 4 : Classification des hémopathies maligne

1. 1 - Hémopathies myéloïdes

Elles se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques précurseurs de la lignée myéloïde (érythrocytaire, granuleuse et mégacaryocytaire). Elles sont le plus souvent diagnostiquées par les hémato-cytologistes, mais les pathologistes sont parfois sollicités : localisation extra-médullaire, évaluation de la fibrose et de la richesse médullaire, etc.

On rappellera ici seulement les trois principales catégories de néoplasies myéloïdes :

- **Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).**

Elles sont caractérisées par l'accumulation dans la moelle osseuse de précurseurs hématopoïétiques myéloïdes immatures, avec disparition de l'hématopoïèse normale. La classification la plus répandue (classification FAB révisée) distingue 8 catégories de LAM classées de M0 à M7 selon la maturation des cellules et la lignée de différenciation.

- **Syndromes myéloprolifératifs.**

Ils sont habituellement associés à la production excessive de cellules myéloïdes matures (différenciées). Les principaux syndromes myéloprolifératifs sont les suivants :

- leucémie myéloïde chronique, avec fusion des gènes BCR et ABL ;
- leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles (sans réarrangement BCR/ABL) ;
- maladie de Vaquez ;
- thrombocytémie essentielle ;

· myélofibrose primitive.

- **Syndromes myélodysplasiques**

Ils représentent un groupe d'affections clonales des précurseurs myéloïdes caractérisés par une hématopoïèse inefficace (défaut de maturation) avec cytopénie et comportent un risque de transformation en leucémie aiguë.

o anémie réfractaire ;

o anémie réfractaire sidéroblastique ;

o anémie réfractaire avec excès de blastes.

1. 2 - Hémopathies lymphoïdes

Plus de 80 % des hémopathies lymphoïdes dérivent de la lignée B. La classification OMS distingue les proliférations des précurseurs lymphoïdes (B ou T), les lymphomes B, les lymphomes T et NK (natural killer) et la maladie de Hodgkin.

Les lymphomes touchent souvent les ganglions lymphatiques, mais plus de la moitié des lymphomes ont une localisation initiale extra-ganglionnaire. En particulier, les lymphomes développés à partir du système lymphoïde associé aux muqueuses (MALT : mucosal associated lymphoid tissue) sont fréquents. Certaines hémopathies lymphoïdes se présentent souvent sous forme leucémique, comme les proliférations des précurseurs lymphoïdes (= leucémies lymphoblastiques) ou la leucémie lymphoïde chronique. Mais des hémopathies malignes de même nature peuvent se présenter sous forme essentiellement tumorale, et seront alors dénommées lymphome (respectivement lymphome lymphoblastique et lymphome lymphocytaire). Les lymphomes (ganglionnaires ou extra-ganglionnaires) ont un aspect macroscopique typiquement « chair de poisson » : blanc nacré, luisant, homogène.

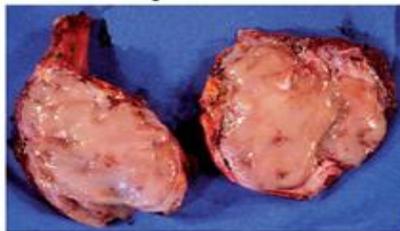


Figure 4. Aspect macroscopique typique de ganglion atteint par un lymphome « chair de poisson »

Les hémopathies lymphoïdes sont des entités d'agressivité très variable. Les lymphomes sont classés en deux groupes principaux :

- **maladie de Hodgkin**, particulière, non seulement morphologiquement mais également cliniquement ;

- **lymphomes non hodgkiniens (LNH)**.

Les LNH peuvent être sous-classes en plusieurs entités de pronostic et de traitement très différents en fonction de critères :

- *cytologiques* : taille des cellules (petite, moyenne ou grande), aspect des noyaux ou des cytoplasmes ;

- *histologiques* : architecture diffuse ou nodulaire ;

- *phénotypiques* : lymphomes B ou T/NK ;

- *génotypiques* : avec notamment des translocations récurrentes pouvant être mises en évidence par des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique. En savoir plus : « Etude phénotypique et génotypique des lymphomes ».

1. 2. 1- Hémopathies lymphoïdes matures B

Il s'agit des lymphomes ou leucémies (en fonction de leur présentation plutôt tumorale ou leucémique) dérivant de cellules lymphoïdes de la lignée B.

Les lymphomes sont actuellement classés en fonction du stade de maturation des cellules dont ils dérivent.

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) B et le lymphome lymphocytaire B sont des proliférations de petits lymphocytes B matures (figure 11.2) exprimant le plus souvent le CD5 et le CD23. Ces proliférations évoluent sur un mode chronique, mais peuvent se transformer en lymphomes plus agressifs (= syndrome de Richter).

- La macroglobulinémie de Waldenström et le lymphome lymphoplasmocytaire sont souvent révélés par un pic monoclonal à IgM. Ce sont des proliférations de petites cellules B avec souvent une différenciation plasmocytaire. Leur évolution est souvent prolongée.

- Les lymphomes B de la zone marginale, qu'ils soient ganglionnaires, spléniques ou extra-ganglionnaires, sont des proliférations de petits lymphocytes B matures, généralement CD5 négatifs. Leur évolution est souvent indolente pendant de longues années. L'atteinte gastrique (lymphome du MALT de faible grade) est le plus souvent liée à une infection par *Helicobacter pylori*.

- Les lymphomes du manteau dérivent des cellules situées en périphérie des centres germinatifs. Ils sont liés à une translocation chromosomique t(11 ;14) qui induit une surexpression de la cycline D1, et donc une anomalie du contrôle du cycle cellulaire. Ils sont de plus mauvais pronostic que les autres lymphomes B matures.

- Les lymphomes folliculaires sont parmi les plus fréquents des lymphomes. L'atteinte ganglionnaire est d'architecture nodulaire avec un mélange de petites cellules (centrocytes) et de grandes cellules (centroblastes). La translocation chromosomique t(14 ;18) est très fréquente et responsable de la surexpression de la protéine antiapoptotique Bcl2. Les lymphomes folliculaires peuvent se transformer en lymphomes agressifs.
- Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont les lymphomes les plus fréquents (deux tiers des lymphomes agressifs ou « de haut grade »). Les grandes cellules (centroblastes et/ou immunoblastes) se disposent en plages diffuses.
- Les lymphomes de Burkitt (figure 11.3) sont des lymphomes très agressifs surtout observés chez l'enfant et l'adulte jeune, caractérisés par une prolifération intense de cellules B de taille moyenne contenant une translocation t(8 ;14) ou plus rarement t(2 ;8) ou t(8 ;22), responsable d'une surexpression de l'oncogène MYC. Malgré leur grande agressivité, ils répondent en général favorablement à une chimiothérapie lourde.
- La plus fréquente des proliférations plasmocytaires est le myélome (myélome multiple ou maladie de Kahler), qui se manifeste souvent par une atteinte osseuse lytique, et/ou par un pic d'immunoglobuline monoclonale.

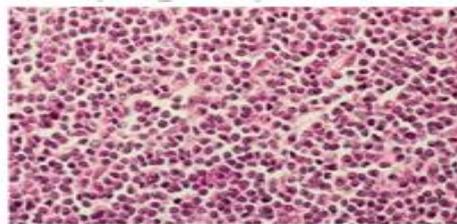


Figure 5. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : prolifération médullaire faite de petits lymphocytes matures

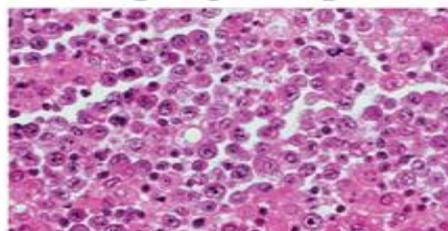


Figure 6. Lymphome de Burkitt : cellules à chromatine immature et présence de macrophages dispersés

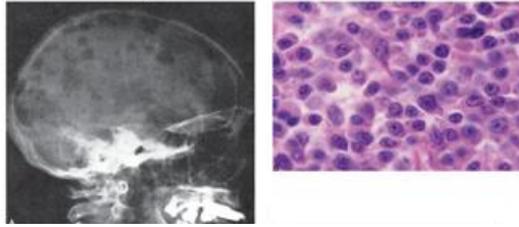


Figure 7. Myélome

A. atteinte osseuse crânienne lytique par un myélome. B. Histologie : cellules malignes à différenciation plasmocytaire (cytoplasme A abondant et noyau excentré à la chromatine mottée).

1. 2. 2 - Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK

Les hémopathies lymphoïdes (leucémies ou lymphomes) T ou à cellules NK sont plus rares que les lymphomes B. Elles peuvent être de localisation ganglionnaire ou assez souvent extraganglionnaire (ex : le mycosis fungoides, lymphome T cutané primitif).

1. 2. 3 - Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)

C'est une affection tumorale du tissu lymphoïde, touchant préférentiellement les sujets jeunes, caractérisée par une prolifération de cellules malignes de grande taille dont certaines, les cellules de Reed-Sternberg, sont nécessaires au diagnostic de la maladie. Ces cellules, qui ne représentent que 1 à 5 % de la masse tumorale le plus souvent, induisent l'accumulation à leur voisinage de cellules non tumorales formant le « granulome hodgkinien ». La nature des cellules de Reed-Sternberg est restée mystérieuse pendant de nombreuses années, mais il est maintenant établi qu'il s'agit de cellules lymphoïdes de la lignée B, dérivant du centre germinatif.

Le diagnostic est d'ordinaire fait sur la biopsie exérèse d'un ganglion lymphatique périphérique. Les traitements actuels permettent le plus souvent d'obtenir la guérison des patients.

1. 2. 4 - Aspect histologique général

Quelle que soit la localisation, on observe une prolifération de cellules malignes associées à un stroma riche en cellules inflammatoires (le granulome hodgkinien).

La tumeur associe trois éléments :

- les cellules de Reed-Sternberg, dont la détection est nécessaire au diagnostic, sont des cellules de grande taille, à noyaux multiple ou unique mais polylobe, monstrueux, dont la

chromatine est abondante et irrégulièrement disposée, avec plusieurs volumineux nucléoles. Elles sont de nature lymphoïde B ;

- les cellules de Hodgkin sont des cellules tumorales de grande taille présentant des anomalies nucléaires moins marquées que les cellules de Sternberg ;
- le granulome hodgkinien est fait de cellules normales, en proportion variée, associant des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des fibroblastes, des histiocytes-macrophages. Les remaniements sont fréquents : nécrose, sclérose nodulaire.

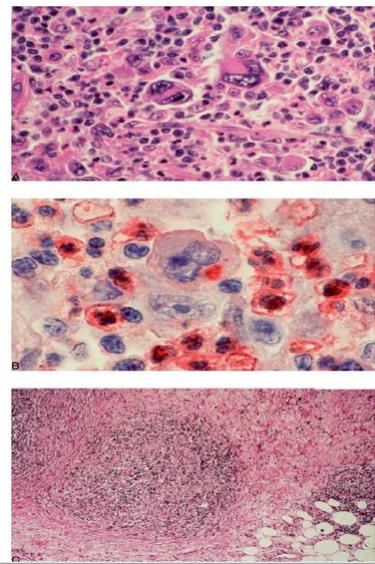


Figure 8. Maladie de Hodgkin

A. Cellules de Reed-Sternberg (deux cellules monstrueuses à noyaux plurilobés (ou binucléées) au centre), cernées par le granulome hodgkinien. B. Polynucléaires éosinophiles autour d'une cellule de Reed-Sternberg. C. Fibrose ganglionnaire nodulaire (sous-type sclérosant nodulaire de la maladie de Hodgkin).

1.3 - Proliférations histiocytaires

On distingue les histiocytomes langerhansiennes des autres histiocytoses. Les *histiocytoses langerhansiennes* sont des proliférations de cellules de Langerhans, qui sont des leucocytes dendritiques résidents des epitheliums malpighiens et respiratoires.

L'immunohistochimie est nécessaire pour confirmer l'expression du CD1a par les histiocytes tumoraux. Les histiocytoses langerhansiennes touchent plus fréquemment les enfants, mais peuvent s'observer chez l'adulte. Elles se manifestent de façon très variable par des lésions plupart des *histiocytoses non langerhansiennes* ne sont le plus souvent pas tumorales (réactionnelles, génétiques, infectieuses).

1. 4 - Proliférations mastocytaires : mastocytoses

La localisation préférentielle des mastocytoses est cutanée. Les formes systémiques (généralisées) sont plus rares, et ont souvent une atteinte médullaire. Sur les biopsies cutanées, l'infiltration par les mastocytes peut être difficile à objectiver. La recherche de la met achromasie a la coloration de Giemsa ou l'immunohistochimie sont souvent nécessaires.

2. Diagnostic

En anatomie pathologique, le diagnostic d'hémopathie maligne est habituellement porté soit sur un prélèvement tissulaire d'une adénopathie ou d'une lésion tumorale (tube digestif, poumon, peau...), soit sur une biopsie réalisée lors d'un bilan d'extension (biopsie ostéomédullaire, biopsie hépatique...), ou plus rarement sur un prélèvement liquidien (épanchement pleural, ascite, LCR...).

L'immunohistochimie est presque toujours nécessaire au diagnostic anatomopathologique des hémopathies. Elle permet habituellement de préciser l'origine ou le phénotype de la prolifération hématopoïétique. Sur les prélèvements tissulaires parvenus non fixés, il est possible de réaliser des appositions (permettant une étude cytologique), de la congélation (pour études en biologie moléculaire), de la cytogénétique ou de la cytométrie en flux, techniques qui apportent des renseignements complémentaires et sont parfois indispensables pour classer précisément la maladie.

En étude Immunophénotypique et comme les cellules lymphoïdes normales, les cellules tumorales des lymphomes possèdent des molécules de différenciation, essentiellement membranaires. Ces molécules sont antigéniques et peuvent être reconnues par des anticorps monoclonaux (par exemple, CD20 reconnaissant les cellules lymphoïdes B et CD3 reconnaissant les cellules lymphoïdes T). Il est possible de déterminer le phénotype d'un lymphome avec ces anticorps monoclonaux grâce à une étude immunohistochimique, le plus souvent avec une technique de marquage indirecte (exemple : peroxydase anti-peroxydase) sur coupes de prélèvement fixé (ou plus rarement congelé). Dans la majorité des cas, il est ainsi possible de différencier * des lymphomes de phénotype B * des lymphomes de phénotype T

3. Facteurs de risque professionnels des Hémopathies Malignes

Les facteurs professionnels en lien avec l'apparition d'hémopathies malignes sont difficiles à identifier précisément du fait :

- De la rareté des ces pathologies;
- Du délai important (plusieurs années) entre l'exposition et l'apparition de la maladie;

- De la difficulté à caractériser les expositions professionnelles a posteriori (expositions multiples, expositions anciennes). Une substance hémoto-toxique agit à un niveau particulier de l'hématopoïèse.
- En fonction du niveau où se situe l'effet toxique, un ou éventuellement plusieurs types d'hémopathies malignes pourront en découler.
- Une substance toxique ne favorise donc pas nécessairement tous les types d'hémopathies malignes.

3.1 Facteurs associés à un surrisque d'hémopathie maligne selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)

Tableau I :

Niveau de preuve suffisant	Niveau de preuve limité
Benzène (LAM)	Benzène (LMC/LNH)
1,3 Butadiène (Leucémies)	DDT
Industrie du caoutchouc (leucémies/LNH)	Dichlorométhane (LNH)
Lindane (LNH)	Oxyde d'éthylène (LNH : LLC, MM)
Rayons x et gamma (Leucémies)	Glyphosate (LNH)
Fumées de tabac (LMC/LAM)	Malathion (LNH)
Pentachlorophénol (PCP) (LNH)	Gaz moutarde
 Formaldéhyde (Leucémies myéloïdes)	Peintures (leucémies infantiles)
	Raffinage du pétrole
	PCB
	Styrène (leucémies/LNH)
	Trichloréthylène (LNH)
	Champs électromagnétiques (leucémies/LNH)
	Association aujourd'hui débattue sur le plan scientifique (cf. diapo)

LAM : Leucémie Aigue Myéloïde, LMC : Leucémie Myéloïde Chronique, LNH : Lymphome Non Hodgkinien, LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique, MM : Myélome Multiple

3.2 Connaissances scientifiques et facteurs de risque

Les détails des connaissances scientifiques actuelles concernant certains de ces facteurs de risque sont comme suit :

3.2.1 Benzène

Où trouve-t-on du Benzène aujourd'hui :

- dans l'industrie chimique comme intermédiaire de synthèse pour la fabrication de nombreux produits (styrène, phénol, élastomères, résines, colorants, pesticides, produits pharmaceutiques, détergents...);
- comme agent d'extraction dans l'industrie des parfums;
- dans les laboratoires d'analyse et de recherche;
- naturellement présent sous forme de traces dans l'essence sans plomb (jusqu'à 1%), les produits dérivés du pétrole et les substances complexes provenant de la houille.

D'un point de vue toxicologique, le Benzène, par le biais de ses métabolites, peut affecter les cellules souches hématopoïétiques et perturber chaque étape de différenciation des cellules progénitrices

- Dans sa dernière monographie datant de 2012, le CIRC retenait un lien de causalité :
 - entre Benzène et LAM (niveau de preuve suffisant)
 - entre Benzène et LAL, LNH (en particulier LLC et MM) (niveau de preuve limité)
- Les études les plus récentes suggèrent que l'exposition à de relativement faibles concentrations de Benzène (0,5 à 1ppm/année) serait associée à un surrisque d'hémopathies malignes

3.2.2. Trichloréthylène

Où trouve-t-on du Benzène aujourd'hui :

Aujourd'hui, il est essentiellement utilisé dans l'industrie chimique comme intermédiaire de synthèse de produits chlorés;

Auparavant :

- il a été utilisé dans le nettoyage à sec (1930- 1950), il a été ensuite remplacé par le Tétrachloroéthylène (Perchloréthylène);
- Il a été largement utilisé pour le dégraissage de pièces métalliques jusque dans les années 90, puis a été progressivement remplacé par d'autres solvants ou des solutions lessivielles.

Dans sa dernière monographie de 2014, le CIRC retenait une association positive entre Trichloréthylène et LNH, évoquant un lien de causalité possible

- Les études restent discordantes dans l'ensemble, même si les publications les plus récentes sont en faveur d'une telle association

- L'augmentation du risque semble toutefois modeste et concernerait surtout les fortes expositions.

3.2.3 Butadiène

Où trouve-t-on du Benzène aujourd'hui :

- utilisé pour la fabrication des caoutchoucs synthétiques pour les pneumatiques;
- utilisé pour la fabrication des résines thermoplastiques ABS (acrylonitrile, butadiène, styrène);
- utilisé pour la fabrication des émulsions de latex, styrène et butadiène (peintures, toilage des tapis et moquettes);
- intermédiaire de fabrication du néoprène, de l'adiponitrile (précurseur du nylon 6,6), du MBS (méthylméthacrylate - butadiène – styrène = résine antichoc du PVC);
- peut se dégager lors des opérations de raffinage de pétrole, lors des pleins d'essence et de GPL;
- présent dans les gaz d'échappement des véhicules, la fumée de cigarettes

Il y a un faisceau d'arguments en faveur du lien causal : plausibilité biologique, chronologie, constance de l'association Excès significatif de mortalité par leucémie avec des RR faibles (12), existence d'une relation dose-effet avec la dose cumulée d'exposition pour les leucémies, tous sous types confondus

Absence de mise en évidence de relation dose-effet aux faibles doses

Possible rôle des pics occasionnels d'exposition : augmentation de risque rapportée avec des pics > 100ppm, surtout pour les LMC

3.2.4 Formaldéhyde

Où trouve-t-on du Benzène aujourd'hui :

Intermédiaire de synthèse de résines urée-formol, phénol-formol, mélamine-formol, polyacétals utilisées dans l'industrie du bois, du papier, du textile, des matériaux d'isolation, des matières plastiques, des colles, des peintures, des engrais...;

- agent désinfectant;
- agent de conservation pour aliments;
- produit d'embaumement, fixateur des tissus biologiques;
- agent de coagulation et de conservation du latex;

- durcisseur de films dans l'industrie photographique;
- inhibiteur de corrosion,
- agent réducteur pour la récupération des métaux précieux...

Le formaldéhyde est classé depuis 2009 par le CIRC en cancérogène de catégorie 1 sur le plan hématologique, avec un niveau de preuve jugé alors suffisant pour les leucémies, en particulier les leucémies myéloïdes

Depuis, plusieurs publications, dont une revue critique des données épidémiologiques publiée en 2012 et une autre concernant les données toxicologiques et mécanistiques publiées en 2013, ont remis en question l'existence d'un lien de causalité entre exposition au formaldéhyde et hémopathies malignes

3.2.5 Hémopathies Malignes et Pesticides

La synthèse des études analysées dans le cadre de l'expertise collective publiée par l'INSERM en 2013 sont représentés dans le Tableaux II :

Tableau II :

Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives autorisées¹⁶ en France

Substances actives	Année Interdiction en Europe	Classification européenne	Présomption d'un lien ^a	Hypothèse mécanistique compatible ^b
Organophosphorés Insecticide				
Chlorpyrifos	Autorisé	Tox aiguë cat 3	Leucémie (+) Neurodéveloppement enfant (+) LNH (±)	Oui (++) Oui (++) Oui (++)
Dithiocarbamates Fongicide				
Mancozèbe/ Manèbe	Autorisé	Repro cat 2	Leucémie (+) Mélanome (+) Parkinson (en mélange avec paraquat ±)	? ? Oui (+)
Phénoxyherbicides Herbicide				
2,4-D	Autorisé	Tox aiguë cat 4	LNH (+)	?
MCPA	Autorisé	Tox aiguë cat 4	LNH (±)	?
Mécoprop	Autorisé	Tox aiguë cat 4	LNH (±)	?
Aminophosphonates glycine Herbicide				
Glyphosate	Autorisé		LNH (+) Morts fœtales (±)	? ?

Organochlorés Insecticide				
Dieldrine	1978	3 ou Groupe 2 (US-EPA)	LNH ^c (±) Cancer prostate (±) Parkinson (±)	Oui (+) Oui (+) ?
DDT/DDE	1978	2B	LNH (++) Cancer testicule (+) Croissance pondé- rale enfant (++) Neurodéveloppe- ment enfant (±) Atteintes sperma- tiques (+)	Oui (+) ? ? ? ?
Chlordane	1978	2B	LNH (±) Leucémie (+) Cancer prostate (±) Cancer testicule (+)	Oui (+) Oui (+) Oui (+) ?
Lindane (γ HCH)	2002/ 2004/ 2006/2007	2B ^d	LNH (++) Leucémie (+)	Oui (++) Oui (++)
β HCH	2002/ 2004/ 2006/2007	2B ^d	Cancer prostate (±)	?
Toxaphène	2004	2B	LNH ^c (±) Leucémie (+) Mélanome (+)	Oui (++) Oui (++) Oui (+)
Chlordécone	2004	2B	Cancer prostate (++) Atteintes sperma- tiques (+) Neurodéveloppe- ment enfant (+)	Oui (+) ? ?
Heptachlore	1978	2B	Leucémie (+)	Oui (+)
Endosulfan	2005	Pas classé	?	Oui (+)
Organochlorés Fongicide				
Hexachloroben- zène (HCB)	1978	2B	Croissance pondé- rale enfant (+)	?

Références bibliographiques

1. IARC. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs 100F - Chemical Agents and Related Occupations. IARC. 2012;100F:p249-94
2. Yoon JH, Kwak WS, Ahn YS. A brief review of relationship between occupational benzene exposure and hematopoietic cancer. *Ann Occup Environ Med.* 2018 May 10;30:33
3. Karami S, Bassig B, Stewart PA, Lee KM, Rothman N, Moore LE, Lan Q. Occupational trichloroethylene exposure and risk of lymphatic and haematopoietic cancers: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2013 Aug;70(8):591-9
4. Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E, Kauppinen T, Kyyrönen P, Martinsen JI, Kjaerheim K, Tryggvadottir L, Hansen J, Sparén P, Weiderpass E. Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. *Occup Environ Med.* 2013 Jun;70(6):393-401
5. Expositions professionnelles au 1,3-butadiène et pathologies associées - Catherine Nisse
6. Les mardi de Fernand Widal – 26/11/2013
[http://www.centresantipoison.net/paris/mfw/2013/Butadiene_C_Nisse_MFW20131126.pdf]
7. Checkoway H, Boffetta P, Mundt DJ, Mundt KA. Critical review and synthesis of the epidemiologic evidence on formaldehyde exposure and risk of leukemia and other lymphohematopoietic malignancies. *Cancer Causes Control.* 2012 Nov;23(11):1747-66
8. Gentry PR, Rodricks JV, Turnbull D, Bachand A, Van Landingham C, Shipp AM, Albertini RJ, Irons R. Formaldehyde exposure and leukemia: critical review and reevaluation of the results from a study that is the focus for evidence of biological plausibility. *Crit Rev Toxicol.* 2013 Sep;43(8):661-70
9. Inserm (dir.). Pesticides : Effets sur la santé. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/4820>

1. Définition

Un cancer est dit « professionnel » lorsqu'il est la conséquence de l'exposition d'un travailleur à un facteur cancérigène sur son lieu de travail. Entre 4 et 8,5 %¹ des cancers ont une origine professionnelle, ce qui représente plus de 15 000 cas de cancers chaque année en France². Ils concernent des localisations variées : le poumon, la vessie, le larynx, la peau...cancer professionnel.

Dans la plupart des cas, un cancer est le résultat d'une combinaison de plusieurs facteurs de différents types : facteurs héréditaires, comportementaux (tabac, alcool, alimentation...), environnementaux et/ou des facteurs liés au milieu professionnel. Les cancers dits professionnels résultent d'une exposition à certains produits ou à certains procédés dans le cadre de l'activité professionnelle. Ils apparaissent généralement 10, 20, voire 40 ans après cette exposition. Les patients sont alors le plus souvent à la retraite.

D'un point de vue médical, rien ne permet actuellement de différencier les cancers d'origine professionnelle de cancers ayant une autre origine : quelle que soit la nature du ou des facteurs qui ont déclenché un cancer, ils se manifestent et se développent de la même façon. Par exemple, un cancer du poumon présente les mêmes symptômes, qu'il soit associé à une exposition professionnelle à l'amiante ou à un tabagisme ancien.

Face à un patient atteint de cancer, le médecin ne pense pas systématiquement à une origine professionnelle. De leur côté, les patients ne savent pas toujours qu'ils ont été en contact avec des produits à risque ou ne s'en souviennent parfois plus. Enfin, certains patients ne connaissent pas suffisamment leurs droits en matière de reconnaissance des cancers d'origine professionnelle. Il en résulte que lorsqu'ils sont d'origine professionnelle, plus de 80 % des cancers du poumon et 80 % des leucémies ne sont pas reconnus comme tels ni indemnisés par les organismes de protection sociale.

2. Personnes concernées

Tout le monde est potentiellement concerné, en particulier les personnes exerçant ou ayant exercé des professions au contact de produits ou procédés susceptibles d'augmenter le risque de cancer. L'enquête nationale SUMER (Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels) indique que les ouvriers, les travailleurs de nuit et les salariés à contrats précaires, sont les plus concernés.

Selon l'Institut national de recherche et sécurité (INRS), le risque de cancer professionnel est le plus élevé dans les secteurs de l'industrie du bois, de la métallurgie, de la chimie et plasturgie, du bâtiment et des travaux publics, et de l'activité minière. Les activités de maintenance, de nettoyage, de dépannage, le travail de désinfection en milieu hospitalier ou dans l'agroalimentaire, le travail dans un laboratoire d'anatomopathologie ou dans un laboratoire de recherche, notamment en cas d'exposition à la radioactivité, présentent aussi des risques potentiels.

Pour savoir si une activité professionnelle présente un risque, il faut analyser dans le détail ce à quoi elle expose : les agents manipulés et les procédés mis en oeuvre. L'exposition peut être directe mais aussi indirecte, si le travail est effectué à proximité d'un poste qui expose à des substances ou agents cancérigènes.

Toutefois, les cancers liés à des expositions professionnelles peuvent être évités. Les employeurs ont le devoir de mettre en place toutes les mesures de sécurité possibles pour réduire au maximum les risques encourus par leurs salariés, en collaboration avec le médecin de santé au travail, et en conformité avec la réglementation en vigueur.

Les salariés ont également un rôle important dans la prévention de l'exposition.

3.Cancers professionnels les plus fréquents

On estime que chez les hommes, ont une origine professionnelle :

- 85 % des cancers de la plèvre (mésothéliomes) ;
- 10 à 20 % des cancers du poumon ;
- 7 à 40 % des cancers des fosses nasales et sinus (cancers ORL) ;
- 2 à 14 % des cancers de la vessie ;
- 5 à 18 % des leucémies.

La recherche a également montré que des liens pouvaient exister entre d'autres types de cancers et certaines activités professionnelles : par exemple, les cancers de la peau peuvent avoir des causes professionnelles notamment chez les agriculteurs La proportion de cancers professionnels est plus faible chez les femmes.

Une des raisons est qu'elles exercent moins fréquemment des métiers qui les exposent à des agents cancérigènes⁸. De plus, à emploi et secteur équivalents, les tâches confiées aux hommes et aux femmes ne sont pas exactement les mêmes⁹. Il est également possible que la reconnaissance des cancers professionnels soit encore moins évidente pour les femmes.

En 2014, pour la première fois en France, le cancer de l’ovaire lié à l’amiante a été reconnu maladie professionnelle, ce qui suit l’avis de 2009 du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) qui soulignait la forte probabilité d’un lien entre la survenue de ce cancer et l’exposition à l’amiante.

L’organisation du travail a aussi un impact sur le risque de cancer. Cela a été démontré pour le travail de nuit. En 2012, une équipe de l’Inserm a montré que le risque de développer un cancer du sein augmentait d’environ 30 % chez les femmes ayant travaillé de nuit par rapport aux autres femmes.

Cette étude française, nommée CECILE, a étudié le parcours professionnel de 1 200 femmes atteintes d’un cancer du sein entre 2005 et 2008. Le travail de nuit a été classé groupe 2A par le CIRC en 2007.

4.Le Plan cancer 2014-2019

Comme les deux plans précédents, le Plan cancer 2014-2019 possède un volet « Prévenir les cancers liés au travail ou à l’environnement ». Dans la partie dédiée aux expositions professionnelles, le Plan a pour objectif de diminuer le nombre de cancers d’origine professionnelle en menant différentes actions :

- renforcer la prévention primaire en milieu professionnel pour réduire l’exposition aux agents cancérigènes (biologiques, physiques, chimiques) ;
- renforcer le suivi médical des personnes exposées à des risques de cancers professionnels ;
- améliorer l’identification des cancers d’origine professionnelle pour permettre leur reconnaissance en maladie professionnelle ;
- soutenir la surveillance épidémiologique et la recherche pour améliorer les connaissances sur les cancers professionnels.

5.Les classifications des substances cancérigènes en fonction des risques

La classification de l’Union européenne ne porte que sur les cancérigènes chimiques qu’elle répartit en trois catégories :

- **catégorie 1** : substances cancérigènes pour l’Homme ;
- **catégorie 2** : substances sur lesquelles on dispose de données qui suggèrent fortement un effet cancérigène, mais sans preuve formelle ;
- **catégorie 3** : substances dites « préoccupantes », sur lesquelles on dispose d’éléments suggérant un effet cancérigène possible, mais pas encore assez d’informations.

La classification du CIRC porte sur l'ensemble des agents cancérigènes dont elle distingue quatre catégories :

- **groupe 1** : cancérigènes avérés pour l'Homme ;
- **groupe 2** : probablement cancérigènes (2A) ou possiblement cancérigènes (2B) pour l'Homme ;
- **groupe 3** : non classables (manque de données) ;
- **groupe 4** : probablement non cancérigènes pour l'Homme.

Seule la classification de l'Union européenne a une valeur réglementaire. Celle du CIRC permet de dresser un état des lieux des connaissances sur les effets d'un agent donné.

6.Quels sont les risques au travail

Les substances ou produits à l'origine des cancers sont nombreux et largement présents dans le monde du travail. Plus les expositions sont longues, nombreuses et fortes, plus le risque est important. Cependant, même une exposition faible pendant une longue durée peut provoquer un cancer.

Les cancérigènes sont des agents capables de provoquer ou de favoriser la survenue d'un cancer. Ils peuvent être d'origine chimique, physique ou biologique. Il peut s'agir de produits manipulés (amiante, solvants...), de substances produites par un procédé de fabrication (fumée, gaz, poussière...) ou encore de contaminants présents dans des produits utilisés. Au fur et à mesure des années, de nouvelles substances sont reconnues officiellement cancérigènes. En 2012, le CIRC a par exemple classé les gaz d'échappement des moteurs diesel comme cancérigènes certains pour l'Homme.

6.1Les cancérigènes chimiques

Les secteurs de la construction, de la métallurgie, des industries chimiques, du cuir et du caoutchouc, du bois, pétrolières ou encore de l'agriculture sont les plus concernés par cette exposition. Les principaux cancérigènes sont les métaux lourds (cadmium, chrome, nickel, arsenic...), l'amiante (81 000 salariés exposés), les huiles minérales (538 000 salariés exposés), les poussières de bois (370 000 salariés exposés), la silice cristalline (295 000 salariés exposés) le benzène ou encore les goudrons.

• L'amiante

Cancérigène avéré pour l'Homme, l'amiante est un facteur de risque des cancers du poumon, de la plèvre (mésothéliome), du larynx, de l'ovaire et du péritoine. L'usage de l'amiante est

interdit en France depuis 1997 mais les professionnels du bâtiment peuvent tout de même être exposés notamment lors de travaux d'entretien et de démolition.

• **La silice cristalline**

La silice cristalline est une substance cancérigène avérée pour l'Homme pour les cancers broncho-pulmonaires. Les personnes qui travaillent dans les mines, certaines industries de manufacture et de construction et dans certaines activités agricoles sont exposées à l'inhalation de poussières de silice.

l'exposition en chiffres

Dirigée par la Direction générale du travail, l'enquête SUMER permet de dresser l'inventaire des expositions des salariés aux principaux risques professionnels. Cette enquête a été réalisée en 1994, en 2003 puis en 2010. La dernière a reposé sur des questionnaires distribués auprès de 2 400 médecins du travail volontaires qui ont interrogé en tout 48 000 salariés. Les premiers résultats de l'enquête SUMER 2010 indiquent que plus de 2,2 millions de salariés qui travaillent en France sont exposés à un produit CMR (cancérigène, mutagène et/ou reprotoxique). Cela représente 10,2 % de l'ensemble des salariés. Les enquêteurs ont observé par ailleurs que les hommes étaient plus exposés que les femmes aux produits CMR. 16,2 % des hommes salariés sont exposés, contre 2,9 % des femmes.

• **Les poussières de bois**

Classées « cancérigène avéré pour l'Homme » par le CIRC, elles sont à l'origine de 45 % des cancers de la cavité nasale et des sinus (cancers naso-sinusiens).

• **Le perchloroéthylène**

Classé « cancérigène probable » pour l'Homme par le CIRC (groupe 2A), c'est un solvant très utilisé dans les pressings. Depuis le 1er mars 2013, il est interdit en France « d'installer toute nouvelle machine de nettoyage à sec fonctionnant au perchloroéthylène dans des locaux contigus à des locaux occupés par des tiers ». Les machines existantes fonctionnant au perchloroéthylène dans ces mêmes locaux contigus seront interdites de manière progressive, en fonction de leur âge (arrêté du 6 décembre 2012).

• **Les pesticides**

Il existe une présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de lymphomes non hodgkiniens pour les professionnels du secteur agricole, de même que pour

les myélomes multiples. Le lien avec les leucémies ne peut être écarté, mais les preuves sont moins concluantes.

Pour le cancer de la prostate, le risque apparaît plus élevé chez les agriculteurs, les ouvriers d'usines de production de pesticides et les populations rurales. Pour quelques pesticides, un excès de risque est observé uniquement chez les agriculteurs ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate. Le risque de certains cancers de l'enfant (leucémie et tumeur cérébrale) semble également plus élevé en cas d'exposition aux pesticides pendant la grossesse.

6.2 Les agents physiques

Ils correspondent aux rayonnements dont l'exposition constitue un facteur de risque de cancers. Ce sont les rayonnements ionisants qui peuvent être naturels (provenant de certaines roches du sol ou de l'espace) ou artificiels (examens médicaux de radiologie), et les rayonnements non-ionisants (rayonnements ultraviolets – UV – et champs électromagnétiques



6.3 Les agents biologiques

Certains virus comme ceux des hépatites B et C, les papillomavirus (de type 16 et 18), le virus d'Epstein-Barr, rencontrés dans le secteur médical, sont reconnus comme des facteurs de risque de cancer. C'est aussi le cas de l'exposition aux mycotoxines, des substances produites par des champignons microscopiques (moisissures), qui concernent le milieu agricole et l'agroalimentaire.

6.4 Le travail de nuit

Des enquêtes réalisées auprès d'infirmières et d'hôtesse de l'air ont montré que le travail de nuit sur des longues durées augmentait les risques de cancer du sein. Le travail de nuit est classé « cancérigène probable » par le CIRC (groupe 2A).

6.5. Stress au travail et cancer

À l'heure actuelle, aucun lien de causalité n'a été mis en évidence entre le stress que peuvent ressentir les salariés pendant leur activité professionnelle et la survenue d'un cancer. Cependant, le stress peut être à l'origine de conduites addictives comme le tabagisme ou l'alcoolisme qui, elles, sont des facteurs de risque importants de cancer.

Par ailleurs, le cancer lui-même est une source de stress

7. Modes d'exposition

- **L'inhalation**

Le plus souvent, c'est par voie respiratoire qu'a lieu la contamination : poussières et poudres en suspension, gaz, fumées, aérosols, vapeurs... de nombreuses substances cancérigènes peuvent polluer l'air que l'on respire.

- **L'ingestion**

La contamination par voie orale est plus rare. Toutefois, il est possible d'ingérer des particules de produits cancérigènes en portant ses mains souillées ou des objets contaminés à la bouche. Il est aussi possible d'avalier des particules qui se déposent sur le visage, en particulier sur les lèvres.

- **La voie cutanée**

Certains agents cancérigènes peuvent pénétrer dans l'organisme à travers la peau. La contamination peut avoir lieu lorsque le produit est manipulé à mains nues, mais aussi en recevant des projections du produit ou par contact avec un objet (chiffon imbibé) ou un plan de travail contaminé.

8. Protection dans le travail

Au travail, chacun peut être conduit à utiliser de multiples produits cancérigènes, qu'il est parfois difficile de reconnaître, malgré les étiquettes devant indiquer la nocivité des substances utilisées. L'employeur est soumis à de nombreuses obligations afin de protéger la santé des travailleurs.

9. Reconnaître les produits dangereux

Les substances cancérigènes sont classées par la réglementation européenne et sont soumises à une obligation d'étiquetage. Identiques dans toute l'Europe, les étiquettes sont constituées d'un pictogramme et d'une phrase explicative sur le risque encouru.

H350 – Peut provoquer le cancer (catégorie 1)

H351 – Est susceptible de provoquer le cancer (catégorie 2)

L'absence d'étiquette ne signifie pas pour autant que le produit n'est pas cancérigène. Même en l'absence d'étiquette ou si l'étiquette est a priori anodine, il est toujours préférable de se renseigner avant de manipuler un produit. Il a pu, par exemple, être transvasé à partir d'un autre récipient. Par ailleurs, tous les agents cancérigènes ne sont pas soumis à l'obligation d'étiquetage. Cependant certains procédés font l'objet d'une réglementation particulière, comme les poussières de bois, les fumées de diesel, l'exposition à l'aluminium...

10. Les obligations de l'employeur

Aucun travailleur ne doit subir des problèmes de santé liés à son environnement de travail ou à son activité. L'employeur doit prendre les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé physique et mentale des travailleurs.

Un seul agent cancérigène, l'amiante, est aujourd'hui interdit en France.

Certains agents chimiques cancérigènes font l'objet de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) : c'est le cas notamment du benzène, du chlorure de vinyle, de la silice, du plomb, des poussières de bois... Tous les autres produits font l'objet d'une utilisation réglementée dans l'entreprise.

Tous les produits étiquetés font l'objet d'une fiche de données de sécurité.

Elle donne notamment des informations utiles sur la prévention en matière de santé et de sécurité, sur les moyens de protection individuelle et les mesures à prendre en cas d'urgence. Cette fiche n'est pas confidentielle et elle doit être mise à la disposition des utilisateurs. Il convient toutefois de faire attention : celle-ci peut être incomplète et surtout imprécise en donnant des indications d'ordre trop général.

L'employeur est soumis aux obligations suivantes :

- évaluer régulièrement les risques (nature, degré et durée de l'exposition), en tenant compte des conditions réelles de travail et de tous les incidents signalés.

Quels que soient la taille de l'entreprise et son secteur d'activité, l'employeur doit établir un document unique, mis à la disposition des représentants du personnel, de l'inspecteur du travail, du médecin du travail, des agents de prévention de la Caisse régionale d'assurance

maladie (CRAM) et des autres régimes de protection sociale. C'est un document essentiel pour la prévention des risques professionnels ;

- substituer les produits nocifs par des produits non ou moins dangereux ;
- si ce n'est pas possible, réduire l'exposition au niveau le plus bas possible : travailler en vase clos, mettre en place une aspiration à la source, réduire la durée d'exposition et le nombre de salariés exposés ;
- fournir aux salariés exposés à un agent cancérigène une information écrite ainsi qu'une formation renforcée portant sur les risques pour la santé, les précautions à prendre, les procédures à respecter, le port et l'entretien des équipements de protection individuelle ;
- mettre à disposition les équipements de protection individuelle requis.

11. Quels interlocuteurs ?

- Différents intervenants – à l'intérieur comme à l'extérieur de l'entreprise ou de l'administration – peuvent répondre aux questions des salariés. Il ne faut pas hésiter à les consulter.

Les délégués du personnel

Les délégués du personnel sont à la disposition des salariés pour répondre à toutes les questions relatives à l'hygiène et la sécurité. Ils ont pour mission de participer au dialogue social pour améliorer de façon continue les conditions de travail et préserver la santé de chaque employé. Ils défendent les salariés lors des réunions mensuelles avec l'employeur, les informent par voie d'affichage et les contactent à leur poste de travail pour évaluer concrètement les problèmes éventuels. Ils peuvent saisir l'inspection du travail de toutes les plaintes et observations relatives à l'application de la réglementation, concernant notamment les conditions de travail.

Dans le domaine de la santé, le rôle des délégués du personnel est très important surtout dans les petites entreprises. Ils sont à même de demander toute mesure de prévention. Dans les entreprises de plus de 50 salariés, un délégué syndical peut aussi être présent et sollicité. Le délégué du personnel peut aussi représenter une organisation syndicale dans les entreprises de plus petite taille.

Le Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT)

Présent dans toutes les entreprises de plus de 50 salariés, le CHSCT est l'instance représentative du personnel, chargée des questions de sécurité et de santé dans l'entreprise. Il a pour mission de contribuer à la protection de la santé des salariés et de débattre de toutes les questions d'hygiène et de sécurité posées dans l'entreprise.

Participent au CHSCT l'employeur (qui le préside), les représentants du personnel, le médecin du travail, l'inspecteur du travail, le contrôleur de la CRAM, etc. C'est une instance très utile pour la prévention. Le CHSCT analyse les risques pour la santé et la sécurité au travail, enquête et propose des actions de prévention. Sous certaines conditions, il peut requérir l'avis d'experts extérieurs. Il est obligatoirement consulté sur la formation renforcée et dispose d'un droit d'alerte.

Service de santé au travail

Pour appréhender au mieux tous les aspects d'un problème, plusieurs avis sont nécessaires. C'est pourquoi la pluralité des compétences, que doit offrir le service de santé au travail, est indispensable pour prévenir les risques et améliorer les conditions de travail.

Le médecin du travail doit :

- s'assurer que les conditions de travail respectent la santé des salariés ;
- conseiller l'employeur et les salariés, les alerter sur les risques pour la santé et proposer des solutions de prévention et d'amélioration des conditions de travail ;
- établir la fiche d'entreprise, document qui recense les risques encourus à chaque poste de travail ;
- ouvrir et tenir pour chacun des travailleurs exposés, un dossier médical individuel. Celui-ci doit contenir le double de la fiche d'exposition, la date et les résultats des examens complémentaires. Ce dossier doit être conservé 50 ans au moins après la fin de la période d'exposition. Il peut être transmis au salarié sur simple demande de sa part.

L'inspecteur du travail

L'inspection du travail vérifie l'application de la réglementation, notamment en matière de santé et de sécurité. L'inspecteur du travail peut être saisi directement par le salarié. Il a pour mission de :

- contrôler que le droit du travail est en tout point rigoureusement appliqué, spécialement en matière de sécurité ;
- conseiller et informer les employeurs, les salariés et bien sûr les représentants du personnel sur leurs droits et leurs obligations ;
- visiter l'entreprise pour enquêter sur le terrain, interroger les salariés, consulter les documents et au besoin faire appel à des organismes agréés pour vérifier l'état des locaux, du matériel et réaliser des prélèvements.

Les constats de l'inspecteur du travail peuvent donner lieu à des observations rappelant les règles en vigueur, à des mises en demeure de se conformer à la réglementation ou à la saisine

du juge des référés pour obtenir la suspension d'une activité particulièrement dangereuse (par exemple, arrêts de chantier notamment dans les situations de désamiantage).

Les autres interlocuteurs

La Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT) et la Mutualité sociale agricole (MSA) conseillent les entreprises dans le domaine de la prévention, vérifient les installations en matière de sécurité, collectent les cotisations « accidents du travail » et « maladies professionnelles » et appliquent des sanctions financières si les préconisations ne sont pas suivies.

Sur le terrain, ce sont les contrôleurs qui interviennent régulièrement et qui peuvent être sollicités par l'employeur comme par les représentants des salariés (CHSCT).

Pour les entreprises du bâtiment, il existe aussi l'Organisme professionnel de prévention du bâtiment et des travaux publics (OPPBTP), qui apporte aux entreprises ses compétences techniques en matière de connaissance et de prévention des risques.

12. En cas d'exposition

En cas d'exposition professionnelle à des substances cancérigènes, les travailleurs bénéficient d'un certain nombre de droits, au premier rang desquels figure la surveillance médicale renforcée.

La surveillance médicale renforcée

Lorsqu'un salarié est exposé à des agents cancérigènes, la visite médicale périodique chez le médecin du travail doit avoir lieu tous les ans et non pas tous les deux ans. De plus, il est possible de demander à rencontrer le médecin du travail à tout moment, surtout lorsque des symptômes liés aux risques encourus par l'activité, sont ressentis par le salarié.

Le droit de retrait

Dans des situations présentant un danger grave et imminent pour la santé ainsi qu'en présence de toute défectuosité des systèmes de protection, les travailleurs ont la possibilité d'invoquer un droit de retrait. Le représentant du personnel au CHSCT en alerte immédiatement l'employeur. Ce dernier ne peut demander au travailleur qui a fait usage de son droit de retrait de reprendre son activité tant que le danger persiste. S'il n'est pas justifié, l'exercice de ce droit de retrait est susceptible d'être sanctionné (licenciement, faute grave).



Pendant ou après l'activité professionnelle, le rôle essentiel du médecin du travail

Il ne faut pas hésiter à s'adresser au médecin du travail pour :

- exiger l'attestation d'exposition avant de quitter l'entreprise ;
- évaluer les expositions passées ;
- bénéficier des examens prévus par la réglementation après le départ de l'entreprise.

Tant que l'activité professionnelle continue, c'est le médecin du travail qui doit exercer la surveillance des expositions passées même si elles ont eu lieu dans une autre entreprise.

L'attestation d'exposition

- L'employeur doit remplir avec le médecin du travail une attestation d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes, ou toxiques, qu'il remet à tout salarié partant de l'établissement. Il est important de la réclamer en quittant l'entreprise. En effet, cette attestation doit être transmise à l'assurance maladie dans le cas d'une demande d'un suivi post-professionnel.

Le suivi post-professionnel

- Les travailleurs ayant été exposés à un risque cancérigène ont droit à un suivi médical gratuit comprenant des examens précis et réguliers, qu'ils travaillent encore, qu'ils soient au chômage ou en retraite. Ce suivi assure la détection précoce d'un cancer, qui pourra ainsi être plus efficacement traité. Le médecin du travail doit proposer ce suivi aux salariés exposés à des agents cancérigènes. Si ce suivi n'a pas été proposé, il est possible d'en faire la demande auprès de la caisse de Sécurité sociale. En l'absence d'attestation d'exposition, la caisse doit faire une enquête pour vérifier l'exposition passée.

Le rôle du médecin traitant

Le médecin traitant joue un rôle pivot dans le dispositif du suivi post-professionnel : c'est lui qui va prescrire les examens. Il peut également rechercher si les expositions professionnelles passées peuvent avoir un lien avec le cancer. Son rôle est enfin essentiel pour rédiger le

certificat médical initial, qui va permettre de faire reconnaître l'origine professionnelle du cancer. Il devrait être à l'origine des démarches à suivre.

Comment faire reconnaître un cancer professionnel

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.

La reconnaissance de l'origine professionnelle d'un cancer permet une meilleure indemnisation : prise en charge à 100 % des dépenses de soins sans avance de frais, indemnités journalières, indemnisation majorée si la preuve de la faute inexcusable de l'employeur est apportée. De plus, la reconnaissance du caractère professionnel de certains cancers contribue fortement à la prise de conscience des risques en milieu de travail et stimule les efforts de prévention.

13. Tableau de maladie professionnelle

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. Résultats de la négociation entre les partenaires sociaux réunis au sein d'une commission spécialisée, à laquelle participe la FNATH, ces tableaux évoluent régulièrement en fonction des connaissances scientifiques.

Aujourd'hui, pour le régime général, 20 tableaux répertorient la liste des cancers professionnels pris en charge (tous les cas n'y figurent pas). Il existe également des tableaux dans le régime agricole.

14. Système complémentaire

Depuis 1993, il existe un système dit complémentaire qui permet de faire reconnaître l'origine professionnelle de sa maladie, si les critères ne sont pas remplis ou s'il n'existe pas de tableaux. Dans ces cas, le dossier est étudié par le Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) avant décision de la Sécurité sociale.

Quelle est la procédure ?

Le malade (ou ses ayants droits) 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 mentionnant le diagnostic et faisant état du lien possible entre le cancer et l'exposition professionnelle.

La déclaration doit être effectuée dans les deux ans qui suivent le diagnostic.

La caisse doit donner sa réponse dans un délai de trois mois (six mois en cas de dossier particulièrement difficile). En cas de refus de la caisse, le délai de contestation de la décision est de deux mois. Lorsque le refus est confirmé par la Commission de recours amiable (CRA), une action judiciaire peut être entreprise auprès du Tribunal des affaires de la sécurité sociale (TASS), puis de la Cour d'appel.

L'indemnisation des cancers liés à l'amiante

Une indemnisation est possible dans le cadre du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA) pour les personnes qui présentent une pathologie spécifique de l'amiante (plaques pleurales, mésothéliome...) ou qui sont atteintes d'une maladie causée par une exposition non professionnelle à l'amiante (victimes environnementales).

L'AIDE DE LA FNATH

Présente sur l'ensemble du territoire, la FNATH, seule association représentant les victimes de cancers d'origine professionnelle, quelle qu'en soit l'origine, accompagne depuis 1921 les malades et leurs familles pour les démarches administratives liées à la reconnaissance de l'origine professionnelle d'une maladie, et notamment des cancers.

En cas de contentieux, la FNATH, grâce à un important réseau d'experts juridiques et médicaux, défend ses adhérents devant les juridictions sociales. Il est important, afin de recueillir le maximum d'éléments, d'être assisté le plus tôt possible dans toutes les démarches. Au-delà de l'appui juridique et médical, la FNATH. peut apporter de nombreux services aux personnes malades et à leurs familles (aide médicalisée, services à la personne, assurances, etc.).

15. Espoirs de la recherche

Les objectifs des recherches menées sur les cancers professionnels sont nombreux. Les scientifiques travaillent notamment à découvrir de nouveaux agents cancérigènes, à confirmer la cancérogénicité de substances suspectées cancérigènes, à définir des valeurs d'exposition... Ils essaient de comprendre aussi les mécanismes de sensibilité individuelle. Les recherches sont souvent fondées sur des études épidémiologiques qui nécessitent un nombre important de patients et un grand nombre d'années.

Les produits CMR (cancérigène, mutagène et/ou reprotoxique) ont-ils un effet sur la génération suivante ?



Les liens entre certains cancers de l'enfant et l'exposition parentale sont étudiés.

Être ou avoir été en contact avec des produits CMR dans le cadre d'une activité professionnelle pourrait avoir des effets délétères sur la santé des enfants. Aujourd'hui, l'existence d'un lien fort entre les leucémies de l'enfant et une telle exposition est admise. Lancée en 2011, la cohorte française Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance) permettra de suivre 20 000 enfants de la naissance à l'âge adulte. L'un de ses objectifs est d'étudier la santé des mères : l'imprégnation à divers polluants (plomb, pesticides, phtalates...) et les facteurs d'exposition associés. Elle est pilotée par l'Institut national d'études démographiques (Ined), l'Inserm, en partenariat avec l'Établissement français du sang (EFS).

Un cancer de l'adulte jeune est suspecté d'avoir un lien avec l'exposition professionnelle parentale : c'est le cancer du testicule. Aussi différentes études sont en cours. Grâce à l'étude NORD-TEST qui repose sur l'analyse des registres des pays scandinaves (Suède, Danemark, Norvège et Finlande), les chercheurs du CIRC et du centre Léon-Bérard étudient ce lien, et notamment l'éventuelle association entre les expositions professionnelles parentales pendant la grossesse ou avant conception, avec le risque pour leur fils de développer plus tard un cancer du testicule. Débuté en 2014, le projet Testis du centre Léon-Bérard en collaboration avec le CIRC et la fédération des CECOS vise à comparer les expositions précoces d'hommes atteints d'un cancer du testicule avec celles d'hommes indemnes de la maladie.

L'étude AGRICAN

Elle évalue l'incidence des cancers et de la mortalité chez 180 000 personnes travaillant dans l'agriculture.

Les effets des pesticides scrutés

Les pesticides et leurs effets sur la santé sont largement étudiés et de plus en plus documentés car à l'heure actuelle les données nationales sur le risque de cancer professionnel dans le milieu agricole sont insuffisantes. Aujourd'hui, les données viennent du continent nord-américain. Lancée en 2005, l'étude française AGRICulture et CANcer (AGRICAN) évalue l'incidence des cancers et de la mortalité en France chez 180 000 personnes travaillant dans l'agriculture. C'est la cohorte agricole la plus vaste du monde. Les chercheurs étudient l'exposition aux pesticides, mais aussi aux produits chimiques utilisés dans l'élevage.ancérigènes, avec en chef de file le benzo[a]pyrène qui est classé par le CIRC cancérigène avéré pour l'Homme (groupe 1).

Outre les mélanges, le problème de la multi exposition concerne un grand nombre de salariés : 3,6 % des salariés sont en effet multi exposés d'après les résultats de l'enquête SUMER 2010. On sait par exemple que les travailleurs qui ont été exposés à l'amiante ont un risque plus important de développer un cancer broncho-pulmonaire s'ils fument.

16. Aider les salariés

La recherche en sciences humaines et sociales s'empare également de la problématique des cancers professionnels. En santé publique, les médecins s'interrogent pour améliorer la prévention des cancers d'origine professionnelle.

Autre aspect qui pourrait progresser : la fréquentation des consultations spécialisées en maladies professionnelles. Les médecins constatent que les patients atteints de cancer sont sous-représentés par rapport à ceux atteints d'autres pathologies dont l'origine est professionnelle. Il s'agirait d'identifier les freins qui les empêchent de consulter et de trouver une stratégie pour pallier ce manque. C'est toute la finalité de la consultation "cancers professionnels" ouverte au centre Léon-Bérard en partenariat avec les Hospices Civils de Lyon afin de rechercher d'éventuelles expositions professionnelles chez les patients et d'identifier si le cancer est d'origine professionnelle. Le cas échéant, ce dispositif, qui est voué à s'étendre au niveau national, permet une prise en charge et un accompagnement du patient et de ses proches dans une démarche de reconnaissance du cancer en maladie professionnelle.

La Fondation ARC et la recherche sur les cancers professionnels

Ces dernières années, la Fondation ARC a soutenu des projets de recherche portant sur les facteurs de risque liés aux cancers professionnels ainsi que sur l'impact de ces cancers sur les

trajectoires professionnelles des patients et leur retour au travail. De 2006 à 2013, 20 projets de recherche ont été soutenus par la Fondation ARC pour un montant total de plus de 20 millions d'euros. Dans le cadre du premier Plan cancer (2003-2007), la Fondation ARC a été partenaire de l'Institut national du cancer (INCa) pour deux appels à projets en 2006 et 2007, intitulés respectivement « Situations de travail et trajectoires professionnelles des actifs atteints de cancer » et « De l'exposition à la reconnaissance des cancers professionnels », soutenant au total 12 projets de recherche.

Le premier appel à projets visait à mesurer et mieux comprendre l'impact de la survenue du cancer sur la vie professionnelle des patients actifs au moment du diagnostic, avec pour objectif l'amélioration des dispositifs de maintien dans l'emploi et de retour à l'emploi des patients. Le second avait pour but d'améliorer les connaissances sur les risques attachés aux expositions professionnelles et mesurer les inégalités sociales associées.

Plusieurs projets ont réuni des chercheurs de disciplines très différentes : épidémiologie, médecine du travail, santé publique, sociologie, etc.

Ces approches multidisciplinaires ont permis de prendre en compte la complexité des questions posées et la variété des acteurs impliqués. Pour faire suite à ces appels à projets, la Fondation ARC a lancé en 2012 un nouvel appel à projets intitulé « Cancers : expositions, risques et reconnaissances ». Trois projets ont été soutenus à cette occasion, portant par exemple sur le risque de cancer du poumon et des voies aériennes supérieures lié aux expositions professionnelles (amiante, poussières de ciment, solvants et produits ménagers) ou sur le rôle des champs électromagnétiques dans la survenue des tumeurs du système nerveux. La Fondation ARC a, la même année, financé trois autres projets relatifs aux cancers professionnels dans le cadre d'un appel à projets en partenariat avec l'INCa : « Cancer : maintien dans l'emploi et retour au travail ». Dans ce cadre, l'impact de la survenue d'un cancer sur le parcours professionnel et les trajectoires professionnelles de salariés ayant repris le travail après un cancer sont en cours d'étude.



La Fondation ARC finance aussi, dans le cadre de ses appels à projets libres de thèmes, des projets portant sur les cancers professionnels.

On peut citer une étude portant sur le rôle des expositions professionnelles aux fibres minérales artificielles dans la survenue des cancers du poumon ainsi qu'un projet de recherche sur les modifications de l'ADN suite à une exposition aux pesticides chez les agriculteurs : De 2006 à 2013 la Fondation ARC a soutenu à hauteur de plus de 20 millions d'euros des projets de recherche portant notamment sur les facteurs de risque liés aux cancers professionnels.

Annexe : Classification du CIRC par localisations cancéreuses

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications suffisantes ^(a)	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications limitées ^(b)
Lèvre, cavité buccale et pharynx		
Lèvre		Hydrochlorothiazide Rayonnement solaire
Cavité buccale	Boissons alcooliques Chique de bétel avec ajout de tabac Chique de bétel sans ajout de tabac Virus du papillome humain de type 16 (VPH 16) Tabac non fumé Tabagisme	Virus du papillome humain type 18
Glandes salivaires	Rayons X, Rayons gamma	Iode radioactif, dont Iode 131
Amygdale	Virus du papillome humain de type 16 (VPH 16)	
Pharynx	Boissons alcoolisées Chique de bétel avec ajout de tabac Papillomavirus humain type 16 Tabagisme	Amiante (toutes formes) Procédés d'impression Tabagisme passif
Nasopharynx	Formaldéhyde [RG43bis] Poisson salé (façon chinoise) Poussières de bois Tabagisme Virus d'Epstein-Barr	
Tube digestif haut	Acétaldéhyde associé à la consommation de boissons alcooliques	

Organes digestifs

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes pour l'homme avec Indications suffisantes	Agents cancérogènes pour l'homme avec Indications limitées
Œsophage	Acétaldéhyde associé à la consommation de <i>Boissons alcooliques</i> <i>Boissons alcooliques</i> Chique de bétel avec ajout de tabac Chique de bétel sans ajout de tabac <i>Rayons X, rayons gamma</i> Tabac non fumé <i>Tabagisme</i>	<i>Boissons très chaudes (carcinome épidermoïde)</i> <i>Industrie de fabrication du caoutchouc</i> <i>Légumes marinés (pratique asiatique traditionnelle)</i> <i>Nettoyage à sec</i>
Estomac	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Industrie de fabrication du caoutchouc</i> <i>Rayons X, Rayons gamma</i> <i>Tabagisme</i>	<i>Amiante (toutes formes)</i> <i>Composés inorganiques du plomb</i> <i>Légumes marinés (pratique asiatique traditionnelle)</i> <i>Nitrate ou nitrite (ingéré) dans des conditions favorables à la nitrosation endogène</i> <i>Poisson salé (façon chinoise)</i> <i>Viande transformée (consommation de)</i> <i>Virus Epstein-Barr</i>
Côlon et rectum	<i>Boissons alcooliques</i> <i>Rayons X, Rayons gamma</i> <i>Tabagisme</i> <i>Viande transformée (consommation de)</i>	<i>Amiante (toutes formes)</i> <i>Schistosoma japonicum</i> <i>Viande rouge (consommation de)</i>
Anus	<i>Virus de l'immunodéficience humaine de type 1</i> <i>Virus du papillome humain de type 16 (VPH 16)</i>	<i>Virus du papillome humain de type 18 et 33</i>
Foie et voies biliaires	<i>Aflatoxines</i> <i>Boissons alcooliques</i> <i>Chlorure de vinyle [RG52]</i> <i>Clonorchis sinensis</i> <i>Contraception œstroprogestative</i> <i>Opisthorchis viverrini</i> <i>1,2-Dichloropropane</i> <i>Plutonium</i> <i>Tabagisme (chez les fumeurs et leurs enfants)</i> <i>Thorium-232 et produits de désintégration</i> <i>Virus de l'hépatite B [RG45;RA33]</i> <i>Virus de l'hépatite C [RG45;RA33]</i>	<i>Arsenic et ses composés inorganiques [RG20; RA10]</i> <i>Chique de bétel sans ajout de tabac</i> <i>DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane)</i> <i>Dichlorométhane (Méthylène chloride)</i> <i>Rayons X, Rayons gamma</i> <i>Schistosoma japonicum</i> <i>Stéroïdes androgéniques (anabolisants)</i> <i>Trichloroéthylène</i> <i>Virus de l'immunodéficience humaine de type 1</i>
Vésicule biliaire	<i>Thorium-232 et produits de désintégration</i>	
Pancréas	<i>Tabac non fumé</i> <i>Tabagisme</i>	<i>Boissons alcooliques</i> <i>Rayons X, rayons gamma</i> <i>Thorium-232 et produits de désintégration</i> <i>Viande rouge (consommation de)</i>
Tube digestif (non spécifique)		<i>Iode radioactif (dont Iode 131)</i>

Organes respiratoires		
Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications suffisantes	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications limitées
Fosses nasales et sinus de la face	Composés du nickel [RG37ter] Poussières de bois [RG47;RA36] Poussières de cuir Production d'alcool isopropylique Radium-226 et ses produits de désintégration Radium-228 et ses produits de désintégration Tabagisme	Charpenterie et menuiserie Composés du chrome (VI) [RG10ter] Formaldéhyde Industrie du textile
Larynx	Amiante (toutes formes) [RG30bis; RA47bis] Boissons alcooliques Brouillards d'acides forts inorganiques Tabagisme	Gaz moutarde Industrie de fabrication du caoutchouc Virus du papillome humain de type 16 (VPH) Tabagisme passif
Poumon	Amiante (toutes formes) Arsenic et ses composés inorganiques [RG20bis; RG20ter; RA10] Béryllium et composés du béryllium Bis(chlorométhyl)éther et chlorométhyl méthyl éther (qualité technique) [RG81] Brais de goudron de houille [RG16bis;RA35bis] Cadmium et composés du cadmium [RG61bis] Chimiothérapie combinée (vincristine-prednisone-moutarde azotée-procarbazine) Composés du chrome (VI) [RG10ter] Composés du nickel Emissions de sources intérieures émanant de la combustion de charbon domestique Exposition professionnelle associée au processus de acheson Fonderies fer et acier Gaz d'échappement des moteurs diesels Industrie de fabrication du caoutchouc Gaz moutarde Gazéification du charbon Métier de peintre Mines souterraines d'hématite Particules fines de la pollution atmosphérique Plutonium Pollution atmosphérique Poussières de silice cristalline [RG25; RA22] Production d'aluminium Production de coke Radon-222 et ses produits de désintégration [RG6; RA20] Rayons X, Rayons gamma [RG6; RA20] Suie [RG16bis; RA35bis] Tabagisme Tabagisme passif	Bitumes oxydés et leurs fumées lors de travaux de toiture Bitumes durs et leurs fumées lors de travaux de revêtements d'asphalte coulé Brouillards d'acides forts inorganiques Carbure de silicium fibreux Cobalt métallique avec carbure de tungstène [RG70ter] 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 benzyle Fabrication d'électrodes de carbone Fumées de soudage 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

Os, peau, et mésothéliome, endothéliome et tissus mous		
Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications suffisantes	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications limitées
Os	Plutonium Radium-224 et produits de désintégration Radium-226 et produits de désintégration Radium-228 et produits de désintégration Rayons X ou rayons gamma	Iode radioactif, dont Iode 131 [RG6; RA20]
Peau (mélanome)	Appareils de bronzage émettant des UV Polychlorobiphényles Rayonnement solaire	
Peau (autres tumeurs malignes)	Arsenic et ses composés inorganiques [RG20; RA10] Azathioprine Brais de goudron de houille Cyclosporine Distillation de goudron de houille Brai de goudron de houille [RG16bis; RA35bis] Huiles minérales, peu ou non raffinées Huiles de schistes Méthoxsalène plus ultraviolet A Rayons ultraviolets A Rayonnement solaire Rayons X ou rayons gamma Suie [RG36bis; RA25bis]	Appareils de bronzage émettant des UV Créosotes Hydrochlorothiazide Moutarde azotée Virus papillome humain de type 5 et 8 (chez les patients avec epidermodysplasia verruciformis) Polyomavirus des cellules de Merkel Raffinage du pétrole (expositions professionnelles liées au) Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
Mésothéliome (plèvre et péritoine)	Amiante (toutes formes) [RG30; RA47] Erionite Fluoro-edenite Métier de peintre	

Seins et organes génitaux féminins		
Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes avec indications suffisantes	Agents cancérogènes avec indications limitées
Seins	Boissons alcooliques Contraception oestroprogestative Diéthylstilbestrol Rayons X ou rayons gamma Traitement oestroprogestatif de la ménopause	Digoxine Oxyde d'éthylène Polychlorobiphényles Tabagisme Traitement oestrogénique de la ménopause Travail posté avec perturbation des rythmes circadiens
Vulve	Virus du papillome humain de type 16	Virus du papillome humain de type 18 et 33 Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
Vagin	Diéthylstilbestrol (exposition in utero) Virus du papillome humain de type 16	Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
Col utérin	Diéthylstilbestrol (exposition in utero) Contraception œstroprogestative Virus du papillome humain de type 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 Tabagisme Virus de l'immunodéficience humaine de type 1	Virus du papillome humain de type 26,53,66,67,68,70,73,82
Endomètre	Tamoxifène Traitement oestrogénique de la ménopause Traitement oestroprogestatif de la ménopause	Diéthylstilbestrol
Ovaire	Amiante (toutes formes) Tabagisme Traitement oestrogénique de la ménopause	Poudre corporelle à base de talc (application périnéale de) Rayons X ou rayons gamma

Organes génitaux masculins

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes avec indications suffisantes	Agents cancérogènes avec indications limitées
Pénis	Virus du papillome humain de type 16	Virus du papillome humain de type 18 Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
Prostate		Arsenic et ses composés inorganiques Cadmium et composés du cadmium DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) Industrie de fabrication du caoutchouc Malathion N,N-diméthylformamide Rayons X ou rayons gamma Stéroïdes androgéniques anabolisants Thorium-232 et ses produits de désintégration Viande rouge (consommation de)
Testicule		Acide perfluorooctanoïque Diéthylstilbestrol (exposition in utero)

Voies urinaires

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes avec indications suffisantes	Agents cancérogènes avec indications limitées
Rein	Rayons X ou rayons gamma Tabagisme Trichloroéthylène	Acide perfluorooctanoïque Arsenic et ses composés inorganiques Cadmium et composés du cadmium Procédés d'impression
Bassinets du rein et uretère	Mélanges d'analgésiques contenant de la phénacétine Phénacétine Plantes contenant de l'acide aristolochique Tabagisme	Acide aristolochique
Vessie	2-Naphthylamine [RG15ter] 4-Aminobiphényle [RG15ter] Arsenic et composés inorganiques de l'arsenic Benzidine [RG15ter] Chlornaphazine Cyclophosphamide Industrie de fabrication du caoutchouc Métier de peintre ortho-toluidine [RG15ter] Production d'aluminium Production d'auramine [RG15ter] Production de magenta Rayons X ou rayons gamma Schistosoma haematobium Tabagisme	2-Mercaptobenzothiazole (MBT) 4-Chloro-ortho-toluidine [RG15ter] Brais de goudron de houille [RG16bis] Expositions professionnelles des coiffeurs et barbiers Gaz d'échappement des moteurs diesel Industrie du textile Nettoyage à sec Pioglitazone Procédés d'impression Suie [RG16bis] Tétrachloroéthylène

Cerveau, œil et système nerveux central

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes avec indications suffisantes	Agents cancérogènes avec indications limitées
Œil	Appareils de bronzage émettant des UV Soudage Virus de l'immunodéficience humaine de type 1	Rayonnement solaire
Cerveau et système nerveux central	Rayons X ou rayons gamma	Champs électromagnétiques de radiofréquences (y compris les téléphones sans fil)

Glandes endocrines

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes avec indications suffisantes	Agents cancérogènes avec indications limitées
Thyroïde	Iode radioactif, dont Iode 131 Rayons X ou rayons gamma	

Tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et tissus associés		
Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes avec indications suffisantes	Agents cancérogènes avec indications limitées
Leucémie et/ou lymphome	1,3-Butadiène Azathioprine Benzène [RG4; RA19] Busulfan Chimiothérapie combinée (vincristine-prednisone-moutarde azotée-procarbazine) Chlorambucil Ciclosporine Cyclophosphamide Etoposide en association avec le cisplatine et la bléomycine Hélicobacter pylori Herpes virus associé au sarcome de l'industrie de fabrication du caoutchouc Kaposi Lindane Melphalan Phosphore-32 [RG6; RA20] Produits de fission, dont le strontium-90 Sémustine (méthyl-CCNU) Tabagisme Thiotépa Thorium-232 et produits de désintégration [RG6; RA20] Tréosulfan Virus Epstein-Barr Virus de l'hépatite C Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 Virus lymphotrope T humain de type 1 Rayons X ou rayons gamma	Bis-chloroéthyl nitroso-urée (BCNU) Champs magnétiques, principalement les extrêmement basses fréquences (leucémie de l'enfant) Chloramphénicol DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) Diazinone Dichlorométhane (Méthylène chloride) Etoposide Glyphosate Iode radioactif, dont Iode 131 Malaria (causée par une infection avec Plasmodium falciparum dans les zones holoendémiques) Malathion Métier de peintre (leucémie de l'enfant du fait d'une exposition maternelle) Mitoxantrone Moutarde azotée Oxyde d'éthylène Polychlorobiphényles Polychlorophénols et leurs sels de sodium (expositions mixtes) Radon-222 et produits de désintégration [RG6; RA20] Raffinage de pétrole (expositions professionnelles liées au) Styrène Tabagisme (leucémie de l'enfant chez les enfants de fumeurs) Téniposide Trichloroéthylène Virus de l'hépatite B 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine

Localisations multiples ou non spécifiées

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes avec indications suffisantes	Agents cancérogènes avec indications limitées
Localisations multiples (non spécifiées)	Ciclosporine Produits de fission, dont le strontium-90 Rayons X ou rayons gamma (exposition in utero)	Herbicides chlorophénoxylés Plutonium
Tous types de cancers confondus	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine	

* Ce tableau n'inclut pas les facteurs non couverts par les monographies du CIRC ; notamment les facteurs génétiques, le statut reproducteur et certains facteurs nutritionnels.

(a) Ici, "agents cancérogènes avec indications suffisantes" signifie qu'une relation causale a été établie entre l'agent et le type de cancer étudié (agent cancérogène), et que le hasard ou les biais pouvant intervenir dans cette relation ont été écartés.

(b) Ici, "agents cancérogènes avec indications limitées" signifie qu'une relation causale a été établie entre l'agent et le type de cancer étudié (agent cancérogène), mais que le hasard ou les biais ne peuvent être totalement écartés pour expliquer cette relation.

Références bibliographiques

1. InVS, Ministère du travail, enquête SUMER 2010.
2. Institut national de recherche et sécurité (INRS)
3. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France, InVS, avril 2004
4. Enquête SUMER 2010.
5. InVS, Ministère du travail, enquête SUMER 2010.
6. AFSSET, 2009.
7. Cancer et travail en agriculture, 38e symposium de l'Institut national de médecine agricole (INMA), Tours, 16 septembre 2011
8. Havet N., Penot A., Morelle M., Perrier L., Fervers B. Inégalités d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR) en milieu professionnel en France. Environnement, Risque et Santé, 2014.
9. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire humaine dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation. Elle propose sur son site Internet des informations concernant la prévention sur les risques professionnels. www.anses.fr/fr/thematique/sante-travail
10. La CNAMTS, risques professionnels propose un site Internet dédié aux accidents du travail et aux maladies professionnelles. Il présente des statistiques et explique les règles d'indemnisation. www.risquesprofessionnels.ameli.fr
11. Cancer environnement propose un portail d'information de référence à destination des professionnels de santé non spécialistes, des patients et de leurs proches ainsi que des usagers. www.cancer-environnement.fr
12. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) propose une liste détaillée des substances classées cancérigènes. www.iarc.fr